



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

**EFICACIA DE LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO
CON CÁNULA NASAL PARA EL TRATAMIENTO DE
NEONATOS CON BRONQUIOLITIS MODERADA-GRAVE**

Alumno: Bermúdez Barrezueta, Lorena Concepción

Tutor: González de Dios, Javier

Máster en Investigación en Medicina Clínica

Edición 2014 – 2015

ÍNDICE

ASPECTOS PRELIMINARES

RESUMEN / PALABRAS CLAVE.....	2
ABSTRACT / KEY WORDS.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. HIPÓTESIS.....	10
3. OBJETIVOS	10
3.1. Objetivo General:	10
3.2. Objetivos específicos:.....	10
4. METODOLOGÍA.....	11
4.1. Diseño, período y ámbito de estudio.....	11
4.2. Sujetos del estudio.....	11
4.3. Cálculo del tamaño muestral y estrategia de muestreo.....	12
4.4. Protocolo de actuación. Intervención.....	12
4.5. Definición de las variables a estudio	14
4.6. Recogida de datos.....	16
4.7. Análisis estadístico de los datos	17
4.8. Dificultades y limitaciones.....	17
5. PLAN DE TRABAJO.....	18
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	19
7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS	19
8. PRESUPUESTO	20
9. RESULTADOS	21
10. DISCUSIÓN.....	26
11. CONCLUSIONES	29
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
13. ANEXOS	35

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la disponibilidad de Oxigenoterapia de Alto Flujo (OAF) disminuye la necesidad de ventilación mecánica (VM) en neonatos hospitalizados con bronquiolitis aguda (BA).

Métodos: Estudio observacional prospectivo que incluyó neonatos ingresados con BA en una Unidad Neonatal nivel IIB en la época posterior a la introducción de OAF y comparación con una cohorte histórica del período previo a su disponibilidad. Se analizó la necesidad de VM en los dos períodos y se evaluaron parámetros clínicos y complicaciones de los pacientes tratados con OAF.

Resultados: Se incluyeron 87 neonatos, 34 del período previo a la incorporación de OAF (2009- 2011), y 54 de la temporada con disponibilidad de esta técnica (2011-2015). En el período posterior a la introducción de OAF ningún paciente requirió intubación en comparación a la temporada previa donde 1 (3,3%) precisó ventilación mecánica invasiva (VMI). Además sólo el 11,1 % (IC95% 1,8 – 20,5) de los neonatos requirió ventilación mecánica no invasiva (VNI) comparado con el 30,3 % (IC95 13,1 – 47,5) de la temporada previa ($p=0.025$). La disponibilidad de OAF produjo una disminución significativa de la necesidad de VNI, con un RR de 0,367 (IC95% 0,147 - 0,915), RAR de 19,2% y NNT de 5. Esta terapia ocasionó mejoría significativa de la frecuencia cardiaca (p 0,031), frecuencia respiratoria (p 0,011) y Score de Wood Downes Ferrés (p 0,001). No se registraron efectos adversos.

Conclusiones: La disponibilidad de OAF disminuye la necesidad de VNI, y es un tratamiento efectivo y seguro que consigue mejoría clínica de neonatos con BA.

PALABRAS CLAVES: Bronquiolitis, Oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva.

ABSTRACT

Objective: To determine whether the availability of heated humidified high-flow nasal cannula (HFNC) therapy was associated with a decrease in need for mechanical ventilation (MV) in neonates hospitalized with acute bronchiolitis.

Methods: Prospective observational study including hospitalized neonates with acute bronchiolitis in a Neonatal Unit Class IIB after the introduction of HFNC, compared with a historical cohort prior to the availability of this technique. The need for MV between the two study groups was analyzed. Clinical parameters and technique-related complications were evaluated in neonates treated with HFNC.

Results: Eighty-seven neonates were included in the analysis, 54 after the introduction of HFNC (2011 – 2015) and 33 before the introduction of HFNC (2009 – 2011). After the introduction of HFNC none of patients required intubation as compared with 1 (3.3%) of the patients in the group before HFNC. Also, only 11.1 % (95% CI, 1.8 – 20.5) of infants hospitalized with acute bronchiolitis after HFNC required non-invasive MV, compared with 30.3 % (95% CI, 13.1 – 47.5) before HFNC ($p=0.025$). Thus, the availability of HFNC resulted in a relative risk of 0.367 (95% CI, 0.147 - 0.915), and 19.2% absolute risk reduction in the need of non-invasive MV (number needed to treat=5). Treatment with HFNC was associated with a significant decrease in heart rate ($p=0.031$), respiratory rate ($p=0.011$), a improvement of the Wood-Downes Ferrés score ($p=0.001$). No adverse effects were observed.

Conclusions: The availability of HFNC reduces the need for non-invasive MV, allowing a safe and effective medical management of neonates with acute bronchiolitis.

KEYWORDS: Bronchiolitis heated humidified high-flow nasal cannula, non-invasive mechanical ventilation, and invasive mechanical ventilation.

1. INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda (BA) es una entidad de diagnóstico clínico. Los criterios clásicos más aceptados son los propuestos por McConnochie, que considera BA como el primer episodio de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas (rinitis, tos, con o sin fiebre), que afecta a niños menores de 2 años, aunque preferentemente se da en el primer año de vida [1].

La BA es la principal causa de ingreso por infección respiratoria de vías bajas en el niño menor de 2 años. El agente etiológico principal es el Virus Respiratorio Sincitial (VRS), cuyo periodo epidémico suele extenderse entre octubre y marzo. Un 10-20% de los casos pueden estar producidos por Metapneumovirus, Rinovirus, Parainfluenza, Influenza, Adenovirus y Bocavirus. La carga clínica por esta causa es importante por su frecuencia y su repercusión en todos los niveles asistenciales. Aproximadamente el 20% de todos los niños experimenta sibilancias asociadas con el VRS en el primer año de vida, de ellos, 1-5% requiere ingreso en el hospital y un 5-15% en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) [2-4]. Las indicaciones más frecuentes de ingreso en UCIP son la insuficiencia respiratoria y apneas [2]. Las opciones terapéuticas son escasas y no existe suficiente evidencia científica que apoye el uso de ningún tratamiento, salvo las medidas de soporte y la ventilación mecánica [2,5-8]. En los últimos años se ha generalizado la utilización de la ventilación no invasiva (VNI) y la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) como tratamientos de soporte respiratorio para evitar la ventilación mecánica invasiva (VMI) en pacientes BA moderada-grave [9-15].

Desde su introducción en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en el paciente pediátrico en los años 90, la VNI ha demostrado ser una herramienta muy útil, siendo su principal ventaja la disminución de las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica convencional y la injuria asociada a la intubación endotraqueal [16-19]. Algunos estudios clínicos han demostrado que la VNI, y en concreto, la presión positiva continua (CPAP), es beneficiosa en los casos de BA moderada-grave, especialmente en niños con apneas e insuficiencia respiratoria hipoxémica [20,21]. Aunque supone un nuevo paradigma que rompe con el axioma por el cual todo paciente con insuficiencia respiratoria moderada-grave precisa intubación

endotraqueal, la VNI no está exenta de inconvenientes, y presenta dificultades en los lactantes pequeños, especialmente en aquellos con peso inferior a 7 kg, ya sea por las limitaciones técnicas relacionadas con la interfase utilizada o por aspectos vinculados a la fisiopatología particular de la enfermedad respiratoria en este grupo etario [22]. Otros inconvenientes a citar son la intolerancia causada por el incremento de flujo secundario a la compensación de fugas, dermatitis irritativa, conjuntivitis irritativa, distensión gástrica con el riesgo asociado de vómitos y aspiración alimentaria [19]. Sin embargo, su principal desventaja radica en que precisa de respiradores para su aplicación, lo que supone un aumento en el coste del tratamiento de cada paciente que requiere VNI, lo que incrementa el gasto sanitario, lo cual no puede pasar inadvertido teniendo en cuenta la limitación de los recursos que se pueden destinar a la asistencia sanitaria actualmente.

Tomando en consideración éstos inconvenientes, en los últimos años se ha desarrollado técnicas alternativas a la VNI que buscan disminuir el soporte invasivo. La oxigenoterapia de alto flujo (OAF) con cánula nasal es una de estas técnicas y ha demostrado ser una buena opción terapéutica [12–15,22–26].

La OAF es una terapia relativamente nueva y consiste en aportar un flujo de oxígeno, solo o mezclado con aire, idealmente por encima del flujo pico inspiratorio del niño a través de una cánula nasal. El gas se humidifica (humedad relativa 95-100%) y se calienta hasta un valor cercano a la temperatura corporal. Este grado de humedad y temperatura favorece la actividad ciliar, disminuye la viscosidad de las secreciones, los cambios en la mucosa del epitelio, las pérdidas insensibles, la pérdida de calor y la probabilidad de broncoespasmo causado por frío, además favorece a que el gas sea mejor tolerado especialmente cuando se administran flujos elevados mayores de 6 l/min durante un tiempo prolongado [27,28].

El primer sistema aprobado de OAF por la FDA para su empleo en pacientes fue Vapotherm® 2000i en el año 2004 [29]. En este sistema el flujo de gas atraviesa una membrana intercambiadora de vapor con microporos de 0,01 μ de diámetro y circula paralelo a un circuito de agua que se mantiene con temperaturas entre 34 y 43 °C, consiguiendo que el gas se administre en forma de vapor de agua, a temperatura corporal y con una humedad relativa del 99,9% a través de una cánula nasal de diferente tamaño según los flujos empleados. Puede ser utilizado en todas las edades pediátricas y en adultos, dado que utiliza dos cartuchos diferentes, de “bajo flujo”

para flujos entre 1 y 8 litros/minuto (L/min) y de “alto flujo” para flujos entre 5 y 40 L/min [27,29–31]

Fisher&Paykel (F&P) ha comercializado un producto que ofrece las mismas propiedades que VapoTherm®. Calienta y humidifica el aire a una temperatura de 37° C con una humedad de 44 mg/l [32,33]. Los dos sistemas comparten gran parte del equipo: un humidificador calentador, un circuito que impide la condensación de agua y unas cánulas nasales cortas [34,35]. Los dispositivos VapoTherm® incorporan un sistema de cartucho patentado de transferencia de vapor que permite que el vapor de agua se difunda en el caudal de gas respiratorio mientras se calientan los gases a la temperatura prescrita [30]. Este sistema es diferente a los sistemas convencionales de humidificación por medio de placas calefactoras (F&P). Las cánulas nasales de los sistemas tienen un diámetro externo menor que el diámetro interno de la nariz para no ocluir completamente ésta y prevenir excesos de presión, son más anchas y cortas que las convencionales para evitar la pérdida de temperatura y reducir la resistencia, y están diseñadas para la administración de flujos altos de oxígeno de hasta 50 L/min. Ambos sistemas alcanzan un nivel de humedad y calor adecuados [28,34,35].

Aunque la utilización de los sistemas de OAF se ha extendido en los últimos años, no se ha definido de forma estricta lo que constituye “alto flujo”. La mayoría de estudios publicados recientemente consideran “alto flujo”: 2 - 8 L/min en neonatos, 6 - 20 L/min en niños y 5 - 40 L/min en adultos [15,36–39]. Algunos autores sugieren ajustar el flujo de acuerdo al peso corporal en lactantes, recomendando 2 L/kg/min como flujo mínimo para lograr “alto flujo”[40,41].

Ha sido demostrado que la OAF origina cierta presión positiva en la vía aérea, y esta presión es variable, relativamente impredecible, no regulable y está relacionada con el flujo, tamaños de las cánulas, tamaño del paciente y la efectividad de la humedad y calor, suficiente para producir efectos clínicos y/o cambios en la función pulmonar [12,42–44]. Kubicka y col. (2008), estimaron la presión positiva continua en la vía aérea medida en la cavidad oral, en 27 recién nacidos que recibieron OAF, y observaron que ésta fue variable, dependiente principalmente del peso del paciente y de los litros de flujo/minuto. La presión más alta alcanzada fue 4,5 cmH₂O (velocidad de flujo: 8 L / minuto; fuga: 3 mm). Sólo en los neonatos más pequeños con mayores tasas de flujo y con la boca cerrada, pudieron alcanzarse niveles

clínicamente significativos, pero impredecible de presión positiva continua de aire [43]. Milési y col. (2013), midieron la presión ejercida en faringe y esófago mediante un sistema de alto flujo con cánula nasal, en 21 lactantes con bronquiolitis y edad menor de 6 meses. Los autores observaron que la presión faríngea se correlacionó de forma positiva con el flujo administrado, y alcanzó una presión media y presión al final de la espiración (PEEP) de 4 cmH₂O (IC95%: 3 – 5 cmH₂O) y 6,5 cmH₂O (IC95%: 5-8 cmH₂O), respectivamente, a 7 L/min. La administración de flujos ≥ 2 L/Kg/min generó una presión faríngea media de ≥ 4 cmH₂O que se correlacionó con resultados clínicamente relevantes como mejoría del patrón respiratorio y disminución del trabajo de músculos respiratorios. Únicamente flujos ≥ 6 L/min generaron presión positiva en faringe durante todo el ciclo respiratorio. Los valores de presiones obtenidos en estos estudios son orientativos de los que podrían generarse en la vía aérea con diferentes tasas de flujo, sin embargo, no es posible obtener valores precisos de PEEP con los sistemas de medición utilizados. Basado en esto, la OAF no se debería considerar una forma de CPAP, sino una modalidad de soporte respiratorio diferente, que debería valorarse por sus propios beneficios. La utilización de sistemas de alto flujo con cánulas nasales, se ha asociado con mejoría en el lavado de espacio muerto nasofaríngeo, aclaramiento mucociliar pulmonar, y entrega eficiente de oxígeno en comparación con otros sistemas de suministro de oxígeno [41].

La técnica de OAF ofrece claras ventajas. Es un sistema más cómodo que el que se emplea en la CPAP. Permite hablar, comer y movilizar a los niños, evitando el daño que se observa con los sistemas de CPAP en el puente nasal. La tendencia a usar OAF se debe en parte a una percepción de mayor facilidad para su empleo, además de una mejor tolerancia por parte del paciente consiguiendo notables beneficios [27]. La utilidad de la OAF en el tratamiento de la BA moderada-grave ha sido valorada por diferentes autores. McKiernan y col. (2010), en un estudio retrospectivo donde se revisaron historias clínicas de 115 niños con BA ingresados antes y después de la temporada de introducción de la técnica de alto flujo por cánula nasal, observaron que en la temporada después de la introducción de esta técnica, sólo el 9% de los niños ingresados en la UCIP por bronquiolitis requirieron intubación, en comparación con el 23% en la temporada anterior, lo que significó una reducción absoluta del riesgo (RAR) de intubación de 14% , con un número necesario a tratar

(NNT) de 7. Además se encontró una reducción de la estancia en UCIP de 6 a 4 días. En este estudio no se valoró la necesidad de VNI [22]. En otro estudio retrospectivo, publicado por Schibler y col. (2011), incluyeron 298 niños < de 24 meses de edad con diferente patología respiratoria, ingresados en una UCIP que recibieron terapia de alto flujo. Evaluaron el cambio en la práctica ventilatoria en una UCIP terciaria en el período de 5 años después de la introducción de alto flujo nasal. Del total de pacientes que recibieron OAF, el 19% requirió de forma escalonada VNI, y el 12% ventilación invasiva. Del subgrupo de pacientes con BA, el 25% requirió VNI después de la terapia de alto flujo y sólo el 4% requirió ventilación invasiva. Los autores observaron que la tasa de intubación en el grupo de niños con BA se redujo del 37% al 7% durante el período de observación correspondiente. No se identificaron efectos adversos con la técnica de alto flujo [14]. Los resultados de estos estudios sugieren que la OAF puede ser considerada como una buena opción de soporte respiratorio, bien tolerado y de fácil uso, en pacientes con BA, al disminuir el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación y ventilación mecánica.

La técnica de OAF ha sido estudiada en edad neonatal en el tratamiento de la enfermedad respiratoria del prematuro, ya sea para el tratamiento de las apneas de la prematuridad, el síndrome de distrés respiratorio o la prevención del fallo post-extubación, en comparación con el tratamiento mediante CPAP [32,45–47]. Algunos autores indican que la administración de OAF produce una impredecible presión positiva en la vía aérea en prematuros, con disminución del espacio muerto, que resulta efectiva en el tratamiento de algunas condiciones respiratorias neonatales, en las que la presión medida en cavidad oral es proporcional al flujo de aire, con la cavidad oral cerrada [32, 47]. Revisiones de artículos indican que no hay suficiente evidencia que avalen la seguridad y la efectividad de OAF en el tratamiento de soporte respiratorio de pacientes pretérmino, al presentar porcentajes de reintubación más altos que la CPAP, lo que indica que son necesarios más estudios que garanticen la utilización de este método de soporte respiratorio [45,48,49].

A pesar de los múltiples trabajos realizados en prematuros, la OAF ha sido poco estudiada en neonatos con BA. Algunos de los estudios publicados en los que valoran la utilización de la OAF en lactantes con bronquiolitis incluyen población

neonatal en su diseño; sin embargo, no ofrecen resultados específicos en este grupo de pacientes, y no hay ningún estudio publicado realizado exclusivamente en neonatos en los que se haya utilizado la técnica de OAF como tratamiento de soporte respiratorio en bronquiolitis moderada-grave [2,12,13,26].

Tomando en cuenta la vulnerabilidad de los neonatos debido a la inmadurez de su sistema inmunológico que conlleva mayor riesgo de evolución de gravedad de bronquiolitis, consideramos que es una población con marcadas diferencias a las estudiadas previamente, por lo que es necesario evaluar el efecto de la OAF en el tratamiento de la BA en este grupo de pacientes.

El Servicio Materno-Infantil del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGU), atiende un promedio de 1500 – 1800 partos/ año, y dispone de una Unidad de Neonatología que ofrece una cobertura asistencial de nivel IIB, contando con un área de Cuidados Intermedios Neonatales que garantiza el adecuado manejo de los recién nacidos que requieren cuidados especiales, tales como asistencia respiratoria con ventilación mecánica convencional de corta duración (< 24 horas) o soporte respiratorio no invasivo.

A partir de Noviembre del 2011, nuestra Unidad Neonatal dispone de la técnica de OAF para el tratamiento de pacientes con diferente patología respiratoria que precisan medidas de soporte ventilatorio. Basados en la evidencia científica publicada sobre la utilización de esta técnica en pacientes con BA moderada-grave, se ha elaborado un protocolo de actuación para fijar criterios de inicio de las diferentes modalidades de soporte respiratorio (OAF, VMNI y VMI), con la finalidad de realizar un tratamiento escalonado en caso de que la situación clínica del paciente lo permita. Así, se han establecido criterios de inicio, retirada y fracaso de OAF, considerándose como fracaso la necesidad de pasar a otro modo de soporte respiratorio como VNI o VMI. Además, dada la variabilidad existente en el abordaje de la BA, se ha unificado otros tratamientos empleados, tales como, la optimización de medidas de soporte y la utilización de adrenalina nebulizada como tratamiento broncodilatador. Con el objetivo de analizar si la incorporación de la técnica de OAF en nuestra Unidad Neonatal disminuye la necesidad de VNI o VMI, se llevó a cabo un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de la OAF en el tratamiento de la BA moderada-grave en neonatos, realizando una comparación con una cohorte histórica previo a la utilización de la OAF en nuestro Servicio.

2. HIPÓTESIS

Considerando los datos mostrados en la literatura previa, procedente de trabajos realizados en pacientes con BA con edad menor de 12- 24 meses en los que se ha utilizado la OAF como técnica de soporte respiratorio, cabría preguntarse si esta técnica podría ser útil en el tratamiento de la BA moderada-grave en edad neonatal, teniendo en cuenta que condiciones propias de este grupo de pacientes, tales como, factores cercanos al parto o estado nutricional al nacimiento, podrían tener gran impacto en el pronóstico de esta enfermedad.

Nosotros consideramos la hipótesis de que la disponibilidad de la OAF como medida de soporte respiratorio en una Unidad Neonatal disminuye la necesidad de VNI y VMI en neonatos con BA moderada-grave, reduciendo las complicaciones que implica la utilización de las técnicas de ventilación mecánica, además de ofrecer un soporte respiratorio de fácil manejo, cómodo y con menor coste sanitario

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Determinar si la disponibilidad de OAF en una Unidad Neonatal nivel IIB disminuye la necesidad de VNI y VMI en los neonatos con BA moderada-grave, comparado con la época previa a la introducción de la técnica en la Unidad Neonatal.

3.2. Objetivos específicos

- Estimar la proporción de necesidad de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) en los dos períodos de estudio.
- Calcular la frecuencia de necesidad de OAF en el período con disponibilidad de esta técnica en la Unidad Neonatal.
- Determinar la proporción de pacientes con fracaso de la técnica de OAF que requirieron otro tipo de soporte respiratorio.

- Analizar la variación del score clínico, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SatO₂), fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), pH y pCO₂ de gasometría capilar durante el tratamiento con OAF.
- Registrar los eventos adversos durante el tratamiento con OAF.
- Calcular la media y mediana de duración de estancia hospitalaria de los períodos de estudio.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño, período y ámbito de estudio

El estudio se llevó a cabo en 2 etapas:

- **Primera etapa:** Estudio observacional de cohortes prospectivo, descriptivo y analítico, de los neonatos ingresados en la Unidad Neonatal nivel IIB del CHGU de Valencia, durante el período de disponibilidad de la técnica de OAF desde noviembre 2011 hasta abril 2015.
- **Segunda etapa:** Comparación con una cohorte histórica, mediante revisión de historias clínicas de los neonatos ingresados en la Unidad Neonatal, que cumplen los criterios de inclusión, en el período previo a la introducción de la OAF, desde enero 2009 a octubre 2011.

4.2. Sujetos del estudio

Pacientes con diagnóstico de BA hospitalizados en una Unidad de Neonatología, durante los periodos de epidemia de BA, entre los meses de octubre a abril durante los años 2009 a 2015.

Criterios de inclusión:

Pacientes con edad ≤ 28 días de vida en recién nacidos a término o edad gestacional corregida de 42 semanas en los recién nacidos prematuros (≤ 36 semanas de gestación), con primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de vías altas.

Criterios de exclusión:

Inestabilidad hemodinámica, sepsis o necesidad de intubación al ingreso.

4.3. Cálculo del tamaño muestral y estrategia de muestreo

Se ha realizado la determinación del tamaño muestral considerando un intervalo de confianza del 95% (IC95%) con un error alfa de 0,05, un error beta de 0,2, una potencia del 80% y la magnitud de la diferencia a detectar con interés clínicamente relevante del 25%. Para ello es preciso incluir un total de 86 pacientes durante los 2 períodos de estudio.

Se ha llevado a cabo un muestreo consecutivo de todos los recién nacidos ingresados con diagnóstico de BA en la Unidad de Neonatología durante los dos períodos de estudio:

1. Período pre-OAF 2009-2011: Previo a la introducción de la técnica de alto flujo en la Unidad.
2. Período OAF: 2011–2015: A partir de la incorporación de esta técnica de soporte respiratorio en la Unidad.

4.4. Protocolo de actuación. Intervención

Considerando la variabilidad en el manejo de la BA en nuestro medio, hemos valorado la necesidad de unificar las medidas de actuación en nuestro hospital. Así, durante el período de incorporación de la técnica de OAF en la Unidad Neonatal, se elaboró un protocolo con la finalidad de obtener una muestra homogénea de pacientes respecto a los tratamientos recibidos. Además se establecieron criterios para el inicio de las diferentes modalidades de soporte respiratorio (OAF, VNI, VMI) y se procuró realizar un tratamiento escalonado en caso de que la situación clínica del paciente lo permitiera.

A todos los pacientes ingresados en la Unidad Neonatal con diagnóstico de BA, se les realizó monitorización continua con pulsioximetría y recibieron medidas generales que incluyeron: alimentación o fluidos IV si mala tolerancia oral para normohidratación, lavados nasales con suero fisiológico especialmente antes de las tomas, aspiración solamente en caso de ser necesaria y elevación de cabecera 30°. En caso de empeoramiento o necesidad de oxígeno suplementario, se inició tratamiento con adrenalina (1: 1000) nebulizada: 0.25 ml /kg /dosis (mínimo 1 ml

y máximo 3 ml) diluida en suero salino fisiológico, administrada cada 4 o 6 horas. En ningún caso se administró corticoides.

En caso de no mejoría o empeoramiento a pesar de medidas generales y tratamiento farmacológico, se inició soporte respiratorio con OAF. Esta técnica fue administrada a todos los pacientes que cumplieron alguno de los siguientes criterios:

1. Puntuación ≥ 6 en score de gravedad de Wood Downes Férres (SWDF).
- ANEXO I.
2. Necesidad de oxígeno suplementario: $FiO_2 \geq$ de 0,30 en incubadora o más 8 litros de oxígeno con gafas nasales para mantener $SatO_2 \geq 92\%$.
 3. Acidosis respiratoria con hipercapnia > 50 mmHg en gasometría capilar;
 4. Apneas de corta duración que no precisen ventilación con presión positiva para su recuperación.

Se utilizó el sistema de alto flujo de la casa comercial Fisher&Paykel, que consta de humidificador-calentador, un circuito que impide la condensación de agua y gafas nasales cortas (Optiflow™) que aseguran la entrega de altos flujos de gas. Se utilizaron cánulas nasales de tamaño apropiado según el peso del paciente y se procuró el ajuste adecuado de las mismas a las narinas, para no ocluir completamente éstas y prevenir excesos de presión. La administración con el sistema de alto flujo se inició a flujo bajo (4 L/min), y se incrementó progresivamente hasta conseguir mejoría clínica hasta un flujo máximo de 10 L/min. La FiO_2 inicial fue aquella necesaria para obtener una $SatO_2 \geq 92\%$ y se modificó de acuerdo a la evolución clínica del paciente hasta una FiO_2 máxima de 0,5.

A todos los pacientes se les realizó monitorización continua de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y $SatO_2$. Se valoró la necesidad de continuar con tratamiento farmacológico nebulizado (adrenalina), individualizando la respuesta de cada paciente.

En los pacientes en los que se observó mejoría clínica y presentaron $SWDF \leq 4$, se llevó a cabo la disminución progresiva del flujo hasta 3 L/min y FiO_2 hasta 0,25, y se suspendió la OAF en caso de estabilidad del estado clínico a pesar de disminución de soporte respiratorio. Al suspender la OAF se valoró la necesidad de oxigenoterapia convencional con gafas nasales < 2 L/min.

Se consideró como fracaso de OAF, la necesidad de pasar a otra modalidad de soporte respiratorio: VNI o VMI.

Los criterios establecidos para iniciar ventilación mecánica fueron los siguientes:

- Necesidad de VNI: 1) Apneas que no mejoren con OAF; 2) hipercapnia con pH 7,20-7,25; 3) Necesidad de $FiO_2 \geq 0,50$ para $SatO_2 \geq 92\%$ a pesar de optimización de OAF.
- Necesidad de VMI: 1) Síntomas clínicos de dificultad respiratoria grave con signos de fracaso o agotamiento respiratorio inminente (presencia de fatiga muscular definida como importante aumento de frecuencia respiratoria, respiración paradójica); 2) Apneas persistentes a pesar de VNI; 3) Alteración del estado de conciencia; 4) Necesidad $FiO_2 > 0,6$ para $SatO_2 > 90\%$; Hipercapnia con pH $< 7,20$.

La necesidad de VMI se consideró un criterio de traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o Neonatales.

4.5. Definición de las variables a estudio

4.5.1. Variables dependientes o resultado

Se establecieron como variables principales la **necesidad de VNI y VMI** durante los 2 períodos de estudio, y **la necesidad de OAF** durante la época de introducción de esta técnica. Estas variables son dicotómicas con categorías de respuesta: “Sí” / “No”. Los criterios de necesidad de OAF, VNI, VMI, fueron detallados en el apartado 4.4.

4.5.2. Variables secundarias

4.5.2.1. Variables demográficas y clínico- epidemiológicos:

- Edad en días (se recogerá fecha de nacimiento)
- Sexo: masculino o femenino
- Peso al nacimiento (gramos)
- Peso al ingreso (gramos)
- Edad gestacional (semanas)
- Ingreso hospitalario previo: Sí/No.
- Cardiopatía, displasia bronquiopulmonar o enfermedad neurológica de base: Sí/ No.

- Historia de atopia personal y familiar: Sí / No.
- Medicaciones previas: Sí/ No. ¿Cuál?
- Administración de Palivizumab: Sí/No. Número de dosis.
- Antígeno de VRS: positivo, negativo, indeterminado, no solicitado.
- Fiebre: Sí/ No. Temperatura máxima.
- Antibioticoterapia: Sí /No. ¿Cuál?
- Madre fumadora: Sí /No.
- Tipo de alimentación: lactancia materna, lactancia mixta o lactancia artificial.

4.5.2.2. Variables clínicas: registradas al inicio de la técnica de OAF y los 60 minutos, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 ,72 y 96 horas:

- SWDF
- Frecuencia cardiaca (latidos/ minuto)
- Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)
- SatO₂
- FiO₂
- Temperatura corporal

4.5.2.3. Variables de exploraciones complementarias y tratamientos recibidos

- Gasometría capilar (pH, pCO₂, lactato) previo al inicio de OAF y a las 6, 12, 18, 24, 48 y 72 horas.
- Valor máximo de leucocitos, porcentaje de neutrófilos y linfocitos, y Proteína C reactiva (PCR).
- Antibioticoterapia: Sí/ No.
- Salbutamol nebulizado: Sí/ No.
- Adrenalina nebulizada: Sí/ No.
- Suero salino hipertónico al 3% nebulizado (SSH): Sí/ No
- Patrón radiológico en radiografía de tórax: normal, condensación, atelectasia, infiltrado perihiliar bilateral.

4.5.2.4. Efectos adversos:

- Neumotórax
- Hipotermia (temperatura menor de 36°C): Sí/ No.
- Intolerancia a la técnica (irritabilidad): Sí/ No.
- Broncoaspiración de alimentación: Sí/ No
- Erosión nasal: Sí/ No
- Otros

4.5.2.5. Duración de estancia hospitalaria (días).

4.5.2.6. Necesidad de traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o Neonatales.

4.6. Recogida de datos

La recolección de los datos se llevó a cabo de manera informatizada utilizando una base de datos relacional, diseñada mediante el programa Microsoft Access 2010.

Durante la primera fase del estudio, los datos se recogieron de forma prospectiva por los investigadores que desempeñan sus funciones en la Unidad de Neonatología, incluyendo variables demográficas, antecedentes clínico-epidemiológicos, variables de evolución clínica, exploraciones complementarias, tratamientos recibidos, efectos adversos de OAF y técnicas de soporte respiratorio utilizadas.

En la segunda fase del estudio la recolección de datos se ha realizado a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos y se han registrado variables demográficas y características clínico-epidemiológicas, exploraciones complementarias, tratamientos y técnicas de soporte respiratorio recibidas. La recolección de datos en esta fase ha sido realizada por el investigador principal.

La protección de la entrada de datos se llevó a cabo mediante la elaboración de formularios informatizados y encriptados. Los pacientes incluidos en la base de datos se individualizaron mediante códigos disociados, no identificables, sin sentido para ningún otro sistema de información. Dado que la base de datos del proyecto no contiene ningún dato que permita la identificación de pacientes, no está prevista su declaración a la Agencia de Protección de Datos.

4.7. Análisis estadístico de los datos

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado utilizando el programa IBM SPSS 20.0 para Windows®. Para la descripción de las variables categóricas se utilizaron porcentajes y sus Intervalos de Confianza al 95% (IC95%). Las variables cuantitativas, en caso de ser normales (Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$) se describieron mediante media \pm desviación estándar y los IC95% de la media poblacional y si no tuvieron distribución normal, se determinaron percentiladas (Mediana [P5; P95]).

Para valorar el efecto de la OAF, se realizó el análisis estadístico calculando la proporción de necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) en cada uno de los períodos de estudio, estimando diferentes medidas de asociación: riesgo relativo (RR) y reducción absoluta de riesgo (RAR). Además se calculó el número de sujetos que sería necesario tratar con OAF para evitar la utilización de ventilación mecánica (NNT).

Para controlar los posibles factores de confusión en los dos períodos de estudio, se realizó un modelo ajustado de regresión logística multivariante, mediante el método por pasos hacia delante (umbral $p < 0,05$) según Razón de Verosimilitud, considerando como variable principal la necesidad de ventilación mecánica y como variable independiente a estudiar la disponibilidad de OAF. El modelo fue ajustado por las variables consideradas estadísticamente significativas con $p < 0,10$ en el análisis univariante de las características de la población en los dos períodos de estudio.

El análisis de las variables secundarias cuantitativas (Score clínico, FC, FR, SatO₂) se llevó a cabo mediante comparación de medias, utilizando la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Se declaró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, y se obtuvo los intervalos con una confianza del 95%.

4.8. Dificultades y limitaciones

Entre las limitaciones del presente estudio se debe considerar el diseño del mismo con falta de aleatorización, dado que no se trata de un ensayo clínico

aleatorizado. Cabe la posibilidad de que las dos poblaciones de estudio a comparar difieran en características que podrían actuar como factores de confusión al momento de analizar los resultados. Este tipo de dificultad se ha minimizado con un adecuado análisis estadístico que incluye un modelo de regresión logística multivariante, con la finalidad de controlar las variables que difieren en las 2 poblaciones.

Por otro lado, se trata de un estudio realizado en un único centro hospitalario, lo que supone mayor tiempo de realización del estudio, puesto que el tamaño muestral ha de completarse a partir de los ingresos de este centro. Aunque esto conlleva la obtención de una muestra más homogénea, con una calidad de recogida de datos óptima, podría estar comprometida la validez externa del estudio.

5. PLAN DE TRABAJO

Primera etapa: Inicio del proyecto

Inicio del proyecto: Septiembre 2011, elaboración del protocolo de investigación (investigador principal).

Octubre 2011: Inicio del trabajo de investigación. Reunión con todo el equipo investigador para coordinar todas las tareas, incluyendo la elaboración de la base de datos y planteamiento de fechas de diversas actividades y futuras reuniones.

Segunda etapa: Recogida de datos (prospectivo)

Noviembre 2011 – Abril 2015: Recogida de datos de la cohorte de pacientes de la primera fase del estudio, de forma prospectiva, llevada a cabo por todo el equipo investigador durante los períodos de epidemia de bronquiolitis. Durante este período se han llevado a cabo reuniones anuales (tras la finalización de la epidemia de bronquiolitis) para la revisión de la correcta recolección de datos y planteamiento de dificultades durante la realización del estudio.

Tercera etapa: Revisión de cohorte histórica

Enero – Abril 2015: Recogida de datos mediante revisión de historias clínicas de los pacientes ingresados con bronquiolitis durante el período de enero 2009 a octubre

2011, previo a la introducción de OAF e la Unidad. La recolección de estos datos ha sido realizada por el investigador principal.

Cuarta etapa: Análisis de los datos

Abril- Junio 2015: Análisis estadístico de los datos, preparación de resultados preliminares (investigador principal). Presentación de los resultados obtenidos y redacción del manuscrito para publicación (equipo investigador).

Miembros del equipo investigador

El equipo investigador está conformado por todos los pediatras que laboran en la Unidad de Neonatología y Cuidados Intermedios Pediátricos del CHGU de Valencia, con formación especializada y experiencia para el manejo crítico de neonatos y pacientes en edad pediátrica. Los integrantes del equipo de investigación son:

- Lorena Bermúdez Barrezueta (Investigador principal)
- Nuria García Carbonell
- Rafael Gómez Zafra
- Jorge López Montes
- Purificación Marín Reina
- Jana Herrmannova
- Javier Casero Soriano

6. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto ha sido presentado y aceptado por la Comisión de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia. Para la realización de este proyecto no se ha requerido consentimiento informado.

7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

La BA es una patología con elevada prevalencia, y a pesar de los numerosos estudios realizados para la obtención de tratamientos efectivos que disminuyan la evolución a mayor gravedad de esta patología, las opciones terapéuticas continúan

siendo escasas y no existe suficiente evidencia científica que apoye el uso de ningún tratamiento, salvo las medidas de soporte y la ventilación mecánica. La injuria provocada por la ventilación mecánica convencional aumenta la morbilidad y mortalidad en el paciente con insuficiencia respiratoria grave, por lo que disminuir su utilización es un reto en el manejo del paciente pediátrico crítico. La VNI es una herramienta útil que disminuye las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica convencional, sin embargo, no está exenta de inconvenientes, tales como, limitaciones técnicas relacionadas con las interfases, intolerancia a la técnica provocando irritabilidad en pacientes que requieren manipulación mínima, dermatitis irritativa, distensión gástrica con el riesgo asociado de vómitos y aspiración alimentaria. Además precisa de respiradores para su aplicación, lo que supone un aumento en el coste del tratamiento de cada paciente que requiere VNI. Teniendo en cuenta estos inconvenientes, es necesario desarrollar técnicas de soporte respiratorio que consigan disminuir la utilización de VMI y VNI, siendo una buena opción la OAF, por su fácil uso, adecuada tolerancia y menor coste sanitario. Por otra parte, evaluar la efectividad de los tratamientos utilizados es de gran importancia para mejorar la calidad asistencial que ofrecemos a nuestros pacientes. Consideramos que la OAF podría ser una técnica ideal para ser utilizada en Unidades Neonatales de nivel asistencial I y II, donde los objetivos principales son mejorar el aprovechamiento de recursos, agilizar la gestión con un importante ahorro de los costes tanto materiales como humanos, dado que las camas de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos son limitadas y deberían ser asignadas a aquellos pacientes que requieran asistencia respiratoria intensiva. La confirmación de nuestra hipótesis conducirá a potenciar la utilización de esta técnica en Unidades Neonatales con la finalidad de disminuir el número de traslados a Unidades de Cuidados Intensivos (UCIN).

8. PRESUPUESTO

El presente estudio no ha precisado de recursos materiales diferentes a los utilizados en la práctica clínica habitual de nuestra Unidad, por lo que no se ha solicitado ayuda económica a ninguna entidad pública o privada.

9. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 87 neonatos que cumplieron todos los criterios de inclusión, de los cuales, 34 pacientes correspondieron al período previo a la incorporación de OAF en la Unidad Neonatal (2009- 2011; Grupo Pre-OAF), y 54 a la temporada con disponibilidad de esta técnica (2011-2015; Grupo OAF).

Las características basales de los pacientes, tales como, edad, sexo, peso al nacimiento, peso al ingreso, edad gestacional, etiología (VRS), tipo de alimentación (lactancia materna), prematuridad y antecedente de administración de Palivizumab, fueron similares en los dos grupos de estudio. Ningún paciente presentó historia de enfermedad pulmonar crónica, un paciente (3%) del período Pre-OAF presentó neuropatía, y 3 pacientes (5,6%) del grupo OAF tuvieron antecedente de cardiopatía congénita no cianósante (Tabla 1).

Con respecto a los tratamientos utilizados, se observó que el SSH fue utilizado en mayor proporción en el grupo Pre-OAF en comparación con el grupo OAF (27,3% vs 14,8 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,033$). De igual manera se observó mayor proporción de adrenalina nebulizada en el período posterior a la introducción de OAF (60,6 % vs 77,8%; $p 0,086$). No se observaron diferencias entre los dos grupos de estudio en los otros tratamientos utilizados, tales como, antibioticoterapia y salbutamol nebulizado (Tabla 1).

En la etapa en la que no se disponía de OAF en la Unidad, 16 pacientes (48,5%) recibieron soporte respiratorio con oxígeno administrado por cánulas nasales convencionales, y 11 neonatos (33,3 %) precisaron asistencia respiratoria con ventilación mecánica (30,3% VNI y 3% VMI). Tras la incorporación de la técnica de OAF, 13 pacientes (24,1%) recibieron oxigenoterapia con cánulas nasales convencionales, 22 (40,7%) fueron tratados con OAF, 6 pacientes requirieron VNI (11,1%) y ningún paciente precisó VMI en este período.

Al comparar la proporción de ventilación mecánica entre los dos períodos de estudio (33,3% vs 11,1%), observamos que la disponibilidad de OAF produjo una disminución significativa de la necesidad de ventilación mecánica ($p=0,011$), sobre todo a expensas de VNI (30,3% vs 11,1%; $p=0,025$). Al analizar exclusivamente la

variable **necesidad de VNI**, se obtuvo un RR de 0,367 (IC95% 0,147 -0,915), una RAR de 19,2% y un NNT de 5.

TABLA1. Características de los pacientes de los dos períodos de estudio: 2009-2011 previo a la incorporación de OAF y 2011 – 2015 tras su disponibilidad.

	Grupo PRE-OAF (2009-2011); n=33	Grupo OAF (2011- 2015); n=54	Valor p
Edad (días)	22,2 [15,1– 28,8]	21,4 [16,7– 25,8]	0,732
Peso al nacimiento	3250 [2850– 3715]	3250 [2915– 3555]	0,863
Peso al ingreso	3540 [2890 - 4065]	3597,5 [3263– 4010]	0,406
Edad gestacional	39,4 [37,5- 40,5]	39 [37,9 – 40,3]	0,638
Prematuridad	21,2 (5,8 – 36,7)	17 (5,9 – 28)	0,624
Sexo (masculino)	51,5 (32,9– 70,1)	49,1 (34,7 – 63,5)	0,825
VRS	78,8 (63,3– 94,3)	77,8 (65,8- 89,8)	0,912
Palivizumab	9,1 (1,9 – 24,3)	5,6 (1,2 – 15,4)	0,669
Alimentación con LM	48,4 (29,2 – 67,6)	61,1 (47,2 – 75,1)	0,255
Cardiopatía	0	5,6 (1,2 – 15,4)	0,285
Neuropatía	3 (0,1 – 15,8)	0	0,379
Antibioticoterapia	39,4 (21,2 – 57,6)	27,8 (14,9 – 40,7)	0,260
Adrenalina nebulizada	60,6 (42,4 – 78,8)	77,8 (65,8 – 89,8)	0,086
Salbutamol nebulizado	24,2 (8,1 – 40,4)	13 (3,1-22,8)	0,177
SSH	27,3 (10,6 – 44)	14,8 (4,4 – 25,2)	0,033
Soporte respiratorio			
No	18,2 (7,0 – 35,5)	33,3 (19,8 – 46,8)	0,125
Cánulas nasales O2	48,5 (29,9 – 67,1)	24,1 (11,7 – 36,4)	0,019
OAF	0	40,7 (26,7 – 54,8)	0,000
VNI	30,3 (13,1 – 47,5)	11,1 (1,8 – 20,5)	0,025
VMI	3 (0,1 – 15,8)	0	0,379
Días de hospitalización	5,92 [4,62 – 7,10]	5,68 [4,43 – 7,14]	0,979

Los valores están expresados en porcentaje (IC 95%) y mediana [Rango Intercuartil].

Dado que los dos grupos de estudios difirieron en otros tratamientos administrados como SSH y adrenalina, el resultado obtenido fue ajustado por estas variables mediante un análisis de regresión logística multivariable. En el modelo no ajustado se observó que la disponibilidad de OAF redujo la necesidad de VNI un 71,2%. Este resultado se mantuvo sin cambios en el modelo ajustado por SSH, y se incrementó

hasta 78,4% en el modelo ajustado por la variable adrenalina. Este análisis demostró que la OAF es una variable independiente para la reducción de VNI en neonatos con BA (Tabla 2).

TABLA 2. Modelo de regresión logística no ajustado y ajustado por las variables SSH y adrenalina. Variable dependiente: necesidad de VNI.

Modelo de Regresión Logística	OR	IC 95%	Valor p
No ajustado			
Pre-OAF *	1,0		
OAF	0,288	0,093 – 0,888	0,030
Ajustado por SSH			
Pre-OAF *	1,0		
OAF	0,288	0,093 – 0,889	0,030
Ajustado por adrenalina			
Pre-OAF *	1,0		
OAF	0,216	0,066 – 0,708	0,011

* Categoría de referencia.

La OAF no redujo el tiempo de estancia hospitalaria, pues se observó que la mediana de días de hospitalización fue similar en los 2 grupos de estudio ($p= 0,979$) Tabla 1.

Por otra parte, se analizaron los pacientes que cumplieron criterios de inicio de OAF en el período 2011 – 2015. De los 54 neonatos ingresados en esta temporada, 22 (40,7%; IC95 26,7 – 54,8) recibieron soporte respiratorio con OAF. Se observó predominio de sexo masculino (59.1%) en este grupo, con una mediana de edad de 20,7 días, de peso al nacimiento de 3235 g y peso al ingreso 3525 g. Presentaron antecedente de prematuridad el 18.2% y se aisló VRS en el 95% de los casos. El estado clínico de los pacientes al inicio de la técnica fue valorado mediante score clínico, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SatO₂, además de pH y pCO₂ obtenido mediante gasometría capilar. La tabla 3 muestra las características basales de este grupo de pacientes.

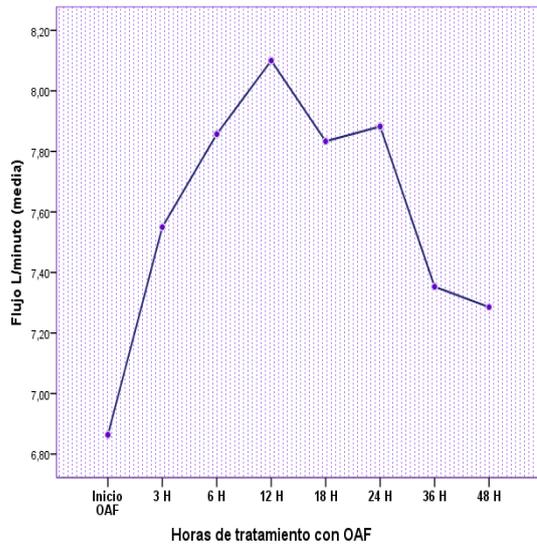
La técnica se inició con una media de flujo de 6,8 L/min (DE 1,5). Este flujo se aumentó progresivamente hasta alcanzar el valor máximo a las 12 horas con una media de 8,1 L/min (DE 1,7) Figura 1. El flujo máximo administrado fue de 10 L/min y 3 L/Kg/min, con FiO₂ máxima de 0,45.

TABLA 3. Características basales de los pacientes que recibieron soporte respiratorio con OAF en período 2011 - 2015.

	n =22 (%); mediana	IC 95% ; [IQR]
Sexo masculino	13 (59,1)	36,3 – 81,9
Edad (días)	20,8	[16,9 – 25,6]
Edad gestacional (<i>semanas</i>)	39,2	[38,1 – 40,3]
Prematuridad	4 (18,2)	5,2 – 40,3
Peso al nacimiento (g)	3235	[2800 – 3500]
Peso al ingreso (g)	3525	[3280 – 3870]
PEG	4 (18,2)	5,2 – 40,3
Tipo de parto (cesárea)	5 (22,7)	7,8 – 45,4
VRS	21 (95,5)	77,2 – 99,9
Historia familiar de atopia	5 (22,7)	7,8 – 45,4
Ingreso previo	9 (40,9)	18,1 – 63,7
Alimentación con LM	11 (50)	26,8 – 73,2
Palivizumab	---	---
Fiebre	14 (63,6)	41,3 - 86
Score clínico	7	[7 – 8]
Frecuencia cardiaca	160	[150 – 170]
Frecuencia respiratoria	60	[49 – 68]
Saturación de oxígeno	94	[91 – 97]
FiO2	24	[21 – 27]
pH (gasometría capilar)	7,34	[7,32- 7,38]
pCO2 (gasometría capilar)	57	[53 – 60]

Los valores están expresados en porcentaje (IC 95%) y mediana [Rango Intercuartil].

El tratamiento con OAF produjo una disminución significativa de la frecuencia cardiaca (desde $157,9 \pm 16,8$ hasta $150,2 \pm 11,4$; $p = 0,031$), frecuencia respiratoria (desde $58,5 \pm 14,9$ hasta $49,8 \pm 14,1$; $p = 0,011$) y score clínico (desde $7,5 \pm 1,5$ hasta $5,8 \pm 1,9$; $p = 0,001$) a las 3 horas de inicio del tratamiento, tendencia que se mantuvo durante todo el tratamiento. Además se observó una mejoría significativa de la pCO_2 obtenida de sangre capilar (desde $55,7 \pm 7,2$ hasta $51,1 \pm 6,8$; $p = 0,012$) a las 6 horas de inicio de la técnica (Figura 2).



	Flujo L/min (media ± DE)	IC 95%
Al inicio	6,8 ± 1,5	6,2 – 7,5
3 horas	7,6 ± 1,2	7 – 8
6 horas	7,9 ± 1,4	7,2 – 8,5
12 horas	8,1 ± 1,7	7,3 – 8,9
24 horas	7,9 ± 1,4	7,2 – 8,6
36 horas	7,4 ± 1,7	6,5 – 8,2
48 horas	7,3 ± 1,6	6,3 – 8,2

FIGURA 1. Flujo L/min administrado durante las primeras 48 horas de soporte respiratorio con OAF. Se muestran medias y desviación típica (DE) en diferentes intervalos de tiempo.

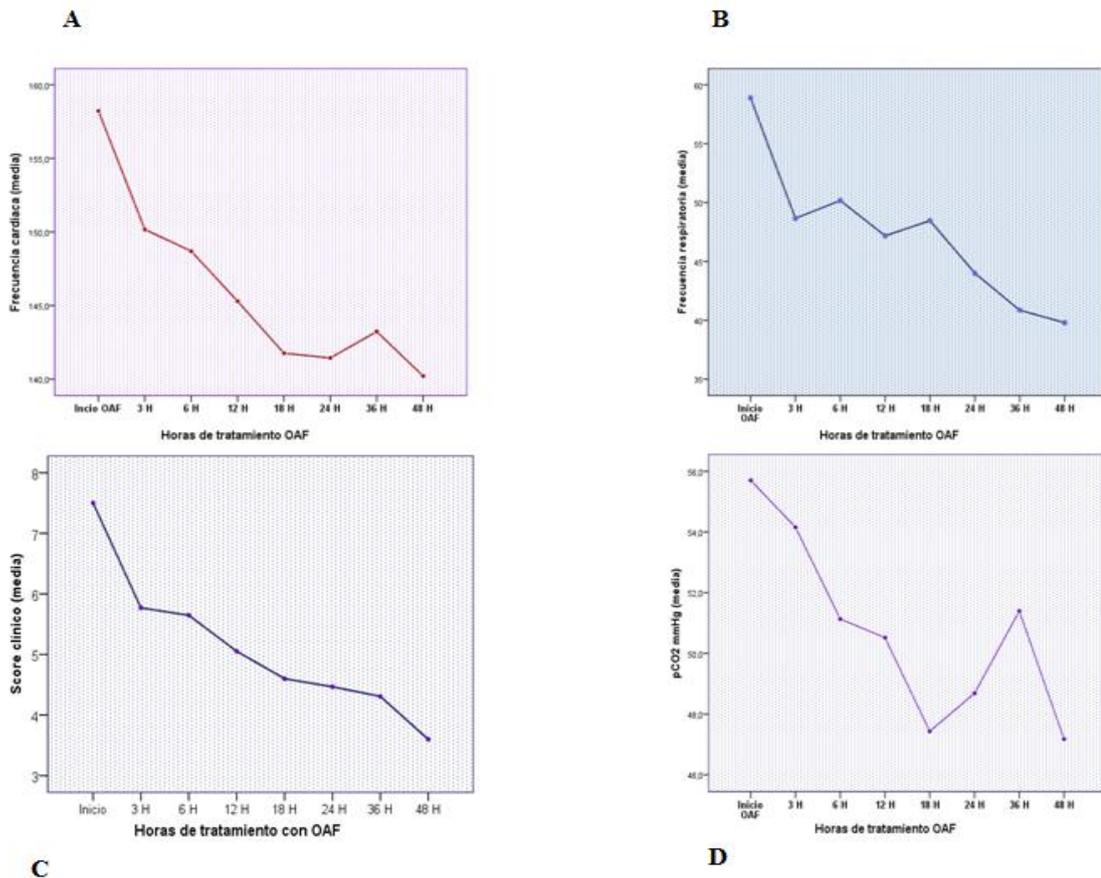


FIGURA 2. Evolución temporal de parámetros cardio-respiratorios y SWDF durante las primeras 48 horas de OAF. **A** Frecuencia respiratoria. **B** Frecuencia respiratoria. **C** SWDF. **D** pCO₂ obtenido de gasometría capilar.

No se observaron efectos adversos tales como, neumotórax, irritabilidad por intolerancia a la técnica, hipotermia, erosión en el sitio de la cánula o aspiración de alimentación.

El 86,3% de los pacientes recibieron alimentación enteral, por succión o sonda orogástrica (SOG), tras un período de estabilización inicial con una media de horas de dieta absoluta de 15,1 (\pm 9,4).

Se observó fracaso de la técnica de OAF en 5 pacientes (22,7%; IC95 7,8 – 45,4), que requirieron VNI. Las causas de fracaso fueron: acidosis respiratoria en 3 pacientes (60%), hipoxemia con necesidad de \geq FiO₂ 0,50 en un paciente (20%) y empeoramiento de distrés respiratorio en otro paciente (20%). Ningún paciente precisó intubación ni traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La mediana de duración de OAF fue de 57 horas [34,5 - 80,1] y de estancia hospitalaria de 7,04 días [5,5 - 8,1].

10. DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que la disponibilidad de la OAF en una Unidad Neonatal disminuye la necesidad de VNI en los pacientes ingresados con bronquiolitis aguda. Se observó una reducción de VNI de un 71,2% en el período desde la introducción de esta técnica, y este cambio es poco probable que sea explicado por otras variables, dado que las características basales de los pacientes al inicio de la temporada fueron similares en los dos grupos de estudio. Sin embargo, se observó diferencias en los tratamientos administrados durante las dos temporadas, tales como adrenalina y SSH nebulizado, y estas diferencias fueron controladas mediante un análisis de regresión logística ajustado por estas variables, que demostró la robustez de los resultados obtenidos. Además consideramos que es poco probable que otros factores externos hayan influido en los resultados, puesto que los criterios de ingreso y el personal médico que labora en la Unidad no han cambiado durante el período de estudio. No fue posible demostrar la reducción de VMI, dado que durante la fase de estudio prospectiva de disponibilidad de OAF

ningún paciente requirió intubación y en la fase previa únicamente un paciente precisó VMI.

Estudios previos han demostrado que la OAF disminuye la tasa de intubación en pacientes con BA con edad menor de 24 meses ingresados en UCIP [22, 14]. Schibler y col. en un estudio retrospectivo que incluyeron niños < de 24 meses de edad con diferente patología respiratoria ingresados en una UCIP, observaron que en el subgrupo de pacientes con BA, el 25% requirió VNI después de la terapia de alto flujo y sólo el 4% VMI, y demostraron una reducción de la tasa de VMI del 37% al 7% después de la introducción de OAF [14]. Estos resultados son similares a los obtenidos por McKierman y col. que publicaron una disminución de la necesidad de intubación del 23% al 9% en lactantes con BA tras la introducción de OAF, con una RAR de 14% y un NNT de 7. En este estudio no se valoró la necesidad de VNI [22]. Estos estudios no son semejantes al nuestro, dado que la edad de los pacientes y el ámbito de estudio son diferentes, sin embargo, los resultados obtenidos podrían ser comparables. Nuestros datos demuestran que la OAF también es eficaz en población neonatal con BA, puesto que su disponibilidad en una Unidad Neonatal redujo la necesidad de VNI del 30,3 % al 11,1% tras la incorporación de esta técnica de soporte respiratorio, y se obtuvo una RAR de 19,2% y un NNT de 5.

A diferencia de otros estudios publicados [22], nuestros resultados no demostraron una disminución de la mediana de duración de estancia hospitalaria, siendo similar en los dos períodos de estudio.

La fase prospectiva de nuestro estudio permitió analizar las características y la evolución clínica de los neonatos tratados con OAF. Se observó que durante la administración de OAF se produjo no solo una mejoría significativa de los parámetros cardiorrespiratorios, como la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria, en las primeras 3 horas, sino que también, se obtuvo una disminución de la escala de gravedad (SWDF) que se mantuvo durante todo el tratamiento, lo que permitió que los neonatos permanecieran más confortables, condición de gran importancia en pacientes con BA moderada-grave que precisan manipulación mínima. Esta mejoría permitió que el 86,3 % de los neonatos puedan ser alimentados por vía enteral, ya sea por succión o SOG, tras un período de estabilización inicial. Consideramos que ésta es una de las ventajas más importantes que ofrece esta técnica para el manejo del paciente con BA moderada-grave, puesto

que las otras modalidades de soporte respiratorio no invasivo (VNI) dificultan la alimentación enteral.

Por otra parte nuestros resultados demostraron una reducción significativa de la $p\text{CO}_2$ a las 6 horas de tratamiento, variable que ha sido poco estudiada con la utilización de esta técnica. Estudios previos han demostrado que este método de soporte respiratorio consigue una PEEP de $4 \pm 1,99$ cmH₂O, produciendo un aumento en la presión media en la vía aérea, con un reclutamiento del volumen pulmonar [39, 43]. La mejoría del estado clínico de estos pacientes con la consiguiente disminución de la fatiga de los músculos respiratorios y un posible reclutamiento del volumen pulmonar podrían contribuir a la disminución de la $p\text{CO}_2$.

No se registraron efectos adversos con el flujo máximo administrado (3 L/Kg/min). Nosotros aumentamos el flujo hasta conseguir mejoría clínica sin superar los 10 L/min. Milési y col. demostraron que la administración de flujos ≥ 2 L/Kg/min, generó una presión faríngea media ≥ 4 cmH₂O que se correlacionó con resultados clínicamente relevantes como mejoría del patrón respiratorio y disminución del trabajo de músculos respiratorios [40]. Estos datos demuestran que el flujo administrado en nuestra cohorte de estudio fue el adecuado para conseguir mejoría clínica sin generar una excesiva presión faríngea y PEEP.

Entre las limitaciones del presente estudio se debe citar el diseño del mismo con falta de aleatorización, dado que no se trata de un ensayo clínico. Sin embargo, mediante un adecuado análisis estadístico de los datos con un modelo de regresión logística multivariante, se procuró controlar las variables que podían influir en los resultados, lo que fortalece nuestros hallazgos.

Podemos concluir que la OAF con cánula nasal, mediante el sistema Fisher & Paykel® es una terapia eficaz, segura y sencilla de utilizar, bien tolerada, que permite disminuir el porcentaje de necesidad de VNI en neonatos con BA, además de facilitar una nutrición enteral adecuada. Su fácil manejo la convierte en una técnica ideal para ser utilizada en Unidades Neonatales de nivel asistencial I y II, lo que llevaría a mejorar el aprovechamiento de recursos con un ahorro significativo de costes sanitario, procurando reservar las camas de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos para aquellos pacientes que requieran asistencia respiratoria intensiva.

10. CONCLUSIONES

1. Los resultados de nuestro estudio demuestran que la disponibilidad de OAF en una Unidad Neonatal disminuye la necesidad de VNI.
2. Esta técnica de soporte respiratorio parece ser una buena alternativa para el manejo del neonato con BA moderada-grave, dado que es de fácil uso, segura, bien tolerada, y facilita una nutrición enteral adecuada.
3. Consideramos que ésta es una técnica ideal para ser utilizada en Unidades Neonatales de nivel asistencial I y II.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Gonzalez de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:221.e1–221.e33.
- [2] Hernando Puente M, Lopez-Herce Cid J, Bellon Cano JM, Villaescusa JU, Santiago Lozano MJ, Sanchez Galindo A. Factores pronósticos de evolución complicada en la bronquiolitis que requiere ingreso en cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2009;70:27–33.
- [3] Diez Domingo J, Ridao Lopez M, Ubeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por virus respiratorio sincitial en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:325–30.
- [4] Straliozzo SM, Siqueira MM, Machado V, Maia TMR. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:883–7.
- [5] Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:482–9.
- [6] Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr* 2014;40:65.
- [7] Ochoa Sangrador C, Gonzalez de Dios J. Management of acute bronchiolitis in emergency wards in Spain: variability and appropriateness analysis (aBREVIADo Project). *Eur J Pediatr* 2012;171:1109–19.
- [8] Gonzalez de Dios J, Ochoa Sangrador C. Estudio de variabilidad en el abordaje de la bronquiolitis aguda en España en relación con la edad de los pacientes. Estudio nacional multicéntrico (Proyecto BREVIADo). *An Pediatr (Barc)* 2010;72:4–18. doi:10.1016/j.anpedi.2009.10.006.
- [9] Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2006;100:1458–62. doi:10.1016/j.rmed.2005.11.026.
- [10] Lazner MR, Basu AP, Klonin H. Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: analysis and evidence. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:909–16. doi:10.1002/ppul.22513.

- [11] Onoro G, Perez Suarez E, Iglesias Bouzas MI, Serrano A, Martinez De Azagra A, Garcia-Teresa MA, et al. Bronquiolitis grave. Cambios epidemiológicos y de soporte respiratorio. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:371–6.
- [12] Milési C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais ARB, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* 2013;39:1088–94.
- [13] Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr* 2013;172:1649–56.
- [14] Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med* 2011;37:847–52.
- [15] Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD009609.
- [16] Padman R, Lawless S, Von Nessen S. Use of BiPAP by nasal mask in the treatment of respiratory insufficiency in pediatric patients: preliminary investigation. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:119–23.
- [17] Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 1998;26:169–73.
- [18] Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:337–42.
- [19] Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcantara A, Fernandez C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:484–9.
- [20] Milesi C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, et al. 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:45–51.
- [21] Essouri S, Durand P, Chevret L, Balu L, Devictor D, Fauroux B, et al. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2011;37:2002–7.
- [22] McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 2010;156:634–8.

- [23] Hanlon D. High flow nasal cannula oxygen therapy for infants and young children with bronchiolitis. *Aust Nurs Midwifery J* 2014;22:28–31.
- [24] Pham TMT, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2014.
- [25] Kallappa C, Hufton M, Millen G, Ninan TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child* 2014;99:790–1.
- [26] Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy*. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e343–9.
- [27] Urbano Villaescusa J, Mencia Bartolome S, Cidoncha Escobar E, Lopez-Herce Cid J, Santiago Lozano MJ, Carrillo Alvarez A. Experiencia con la oxigenoterapia del alto flujo con cánulas nasales en niños. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:4–8.
- [28] Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med* 2009;103:1400–5.
- [29] Waugh JB, Granger WM. An evaluation of 2 new devices for nasal high-flow gas therapy. *Respir Care* 2004;49:902–6.
- [30] Price AM, Plowright C, Makowski A, Misztal B. Using a high-flow respiratory system (Vapotherm) within a high dependency setting. *Nurs Crit Care* 2008;13:298–304.
- [31] Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y, Rojas J, Heseck A, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:67–74.
- [32] Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013;369:1425–33.
- [33] Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 2011;37:1780–6.
- [34] Collins CL, Holberton JR, Konig K. Comparison of the pharyngeal pressure provided by two heated, humidified high-flow nasal cannulae devices in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2013;49:554–6.
- [35] Ojha S, Gridley E, Dorling J. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: a UK wide survey. *Acta Paediatr* 2013;102:249–53.

- [36] Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009850.
- [37] Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e214–9.
- [38] Lee JH, Rehder KJ, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med* 2013;39:247–57.
- [39] Spentzas T, Minarik M, Patters AB, Vinson B, Stidham G. Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula. *J Intensive Care Med* 2009;24:323–8.
- [40] Milési C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais ARB, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* 2013;39:1088–94.
- [41] Milesi C, Boubal M, Jacquot A, Baleine J, Durand S, Odena MP, et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care* 2014;4:29.
- [42] Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009;103:886–90.
- [43] Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics* 2008;121:82–8.
- [44] Tinnion R, Spencer J, Moss S, Fenton A. RSV: Immunoprophylaxis and non-invasive respiratory support in ex-preterms: A northern UK perspective. *Pediatr Pulmonol* 2014.
- [45] Gonzalez Martinez F, Gonzalez Sanchez MI, Rodriguez Fernandez R. Impacto clínico de la implantación de la ventilación por alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la bronquiolitis en una planta de hospitalización pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2013;78:210–5.
- [46] Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol* 2007;27:776–81.
- [47] Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol* 2007;27:85–91.

- [48] Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006405.
- [49] Bouaram BA, Fernandes CJ. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics* 2008;122:218–9; author reply 219.

12.ANEXOS

ANEXO I

SCORE DE WOOD-DOWNES MODIFICADO POR FERRES

	0	1	2	3
Sibilancias	No	Final espiración	Toda la espiración	Inspiración y espiración
Tiraje	No	Subcostal e intercostal inferior	1 + supraclavicular + aleteo nasal	2 + intercostal superior + supraesternal
FR	<30	31-45	46-60	>60
FC	<120	>120		
Entrada de aire	Buena y simétrica	Regular y simétrica	Muy disminuida	Tórax silente
Cianosis	No	Si		

Leve: 1-3 puntos. **Moderado:** 4 – 7 puntos. **Grave:** 8 – 14 puntos