



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Máster

Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales  
del Crecimiento y Desarrollo.

**Análisis de los factores predictores de respuesta a la  
oxigenoterapia de alto flujo en una Unidad de Cuidados  
Intensivos Pediátricos**

*Analysis of the predictive factors of response to high-flow nasal  
cannula in a Pediatric Intensive Care Unit*

Autora

Cristina Bardella Gil

Director/es

Dr. Juan Pablo García Iñiguez

Prof. Feliciano Ramos Fuentes

Facultad de Medicina

Año: 2018-2019



**Título:** Análisis de los factores predictores de respuesta a la oxigenoterapia de alto flujo en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

**Autora:** Cristina Bardella Gil.

**DNI:** 17770896S

**Líneas de investigación:** Crecimiento y desarrollo.

**Centro en el que se realiza el trabajo:** Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet" (HUMS).

**Año académico:** 2018-2019.

**Tutor académico:** Juan Pablo García Iñiguez.

**DNI:** 16590947N

**Tutor académico:** Feliciano Ramos Fuentes

**DNI:** 08795117D

## RESUMEN:

**Objetivo:** La bronquiolitis y bronquitis son uno de los motivos más frecuentes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El tratamiento médico es básicamente de soporte. Se ha descrito la utilidad en estos pacientes de la oxigenoterapia de alto flujo (OAF). Es por ello que el objetivo de este estudio es analizar los parámetros clínicos y analíticos de los pacientes que ingresan en nuestra UCIP para inicio o continuación de OAF ante cuadros de dificultad respiratoria e identificar cualquier variable que pueda ser factor predictor del éxito o fracaso de esta técnica.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo observacional, incluyéndose lactantes menores de 24 meses ingresados en la UCIP entre enero de 2015 y marzo de 2019 para OAF ante cuadros de bronquiolitis y bronquitis.

**Resultados:** Se analizan las características entre el grupo de respondedores (n=112) y no respondedores (n=37). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad, peso, comorbilidades, resultado del aspirado naso-faríngeo (ANF), horas de evolución del cuadro, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca entre ambos grupos. Sin embargo una  $pCO_2 \geq 75$  mmHg ( $p=0,043$ ) y un *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis mayor ( $p=0,032$ ) fueron factores predictores de fracaso de la OAF. Aquellos con adecuada respuesta, tuvieron estancias más cortas en UCI y hospitalarias.

**Conclusiones:** El nivel de  $pCO_2$  y el *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis son factores predictores de éxito y fracaso de esta modalidad de soporte respiratorio.

**Palabras clave:** oxigenoterapia de alto flujo, bronquiolitis, bronquitis, soporte respiratorio no invasivo, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

## ABSTRACT:

**Objective:** Bronchiolitis and bronchitis are one of the most frequent reasons for admission to pediatric intensive care units. Medical treatment is mostly supportive. The utility of high flow nasal cannula (HFNC) in these patients has been described. This study analyzes the clinical and analytical findings of patients admitted to our Pediatric Intensive Care Unit (PICU) for initiation or continuation of HFNC. Another aim of this study was to identify any variable that could be used as a predictor of the success or failure of this treatment.

**Material and methods:** This is a retrospective observational study that includes children under 24 months of age admitted to our PICU due to bronchiolitis and/or bronchitis for HFNC between January 2015 and March 2019.

**Results:** We analyze the characteristics among the group of responders (n=112) and non-responders (n=37). No significant differences were observed in terms of sex, age, weight, comorbidities, nasopharyngeal aspirate results, duration of symptoms (hours), respiratory and heart rate between both groups. However, a  $pCO_2 \geq 75$  mmHg ( $p=0.043$ ) and a severity *SCORE* of bronchiolitis ( $p=0.032$ ) were predictive factors of HFNC failure. Patients who were responders had shorter stays in the PICU and in the hospital.

**Conclusions:** the level of  $pCO_2$  and the severity *SCORE* of bronchiolitis are predictors of success and failure of this respiratory support.

**Keywords:** high flow nasal cannula, bronchiolitis, bronchitis, non-invasive respiratory support, Pediatric Intensive Care Unit (PICU).

## **ABREVIATURAS.**

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

DBP: displasia broncopulmonar

FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno

IOT: intubación orotraqueal

Kg: kilogramos

Lpm: litros por minuto

lpm: latidos por minuto

OAF: oxigenoterapia de alto flujo

Rpm: respiraciones por minuto

UCI: unidad de cuidados intensivos

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

VSR: virus sincitial respiratorio

## ÍNDICE:

<b>1. Introducción</b> .....	1 – 18
1.1. La oxigenoterapia con cánulas nasales de alto flujo (OAF).....	2 – 5
1.2. Comparación entre soporte respiratorio convencional de bajo flujo (gafas nasales) y la oxigenoterapia de alto flujo.....	5 – 6
1.3. Comparación entre la presión continua positiva en la vía aérea (CPAP) y la oxigenoterapia de alto flujo.....	6 – 7
1.4. Respuesta clínica tras el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo.....	7 – 9
1.5. Efectos de la oxigenoterapia de alto flujo en la disminución de necesidad de escalada de soporte respiratorio.....	9 – 12
1.6. Resultados de la implementación de la oxigenoterapia de alto flujo en una planta de hospitalización pediátrica o en salas de urgencias.....	12 – 14
1.7. Disminución de la estancia hospitalaria o los días de ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos tras la implantación de la oxigenoterapia de alto flujo.....	14 – 15
1.8. Características demográficas, clínicas y analíticas entre el grupo de respondedores y no respondedores a la oxigenoterapia de alto flujo que pueden ser factores predictores de fracaso.....	15 – 18
1.9. Efectos adversos de la aplicación de OAF.....	18
<b>2. Justificación del estudio</b> .....	19
<b>3. Objetivos</b> .....	20
3.1. Objetivo principal.....	20
3.2. Objetivos secundarios .....	20
<b>4. Material y método</b> .....	21 – 25
4.1. Criterios de inclusión .....	21
4.2. Criterios de exclusión .....	21 – 22

4.3. Selección de variables para su posterior análisis .....	22 – 23
4.4. Aspectos éticos .....	23
4.5. Análisis y bases de datos .....	23- 24
4.6. Revisión bibliográfica .....	24 – 25
<b>5. Resultados</b> .....	<b>26 – 41</b>
5.1. Análisis descriptivo de la muestra .....	26 – 36
5.2. Análisis estadístico .....	36 – 41
<b>6. Discusión</b> .....	<b>42 – 48</b>
6.1. Limitaciones del estudio .....	46 – 47
6.2 Próximas líneas de investigación .....	47 – 48
<b>7. Conclusiones</b> .....	<b>49</b>
<b>8. Bibliografía</b> .....	<b>50 – 55</b>

## 1. INTRODUCCIÓN.

La bronquiolitis aguda se define como el primer episodio de dificultad respiratoria con sibilantes o disminución de la entrada de aire alveolar producido por la inflamación de la vía aérea inferior en lactantes menores de dos años. Generalmente es precedida, los días previos, de un cuadro catarral de vías altas con rinitis, tos y/o fiebre. <sup>(1-5)</sup>

Su diagnóstico es eminentemente clínico. El cuadro clínico puede cursar con síntomas y signos respiratorios como tos, rinorrea, estornudos, taquipnea, dificultad respiratoria, sibilantes, crepitantes, apneas, fiebre y puede causar problemas con la alimentación. <sup>(2, 5, 6, 7)</sup>

Es una patología que afecta a las vías respiratorias del tracto inferior, generalmente de etiología viral. El virus más frecuente aislado es el virus sincitial respiratorio (VSR). Otros virus comúnmente asociados son el parainfluenza, metaneumovirus y rinovirus. <sup>(2, 8)</sup>

Aunque la mayoría de los casos son autolimitados y pueden ser manejados en el domicilio, la bronquiolitis constituye la principal causa de ingreso hospitalario en lactantes en los meses de invierno. <sup>(1, 2, 9)</sup> Entre un 1-5% de los pacientes requieren ingreso hospitalario y, de ellos, entre el 5-15% precisan soporte respiratorio en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). La bronquiolitis aguda constituye la causa infecciosa más común de hospitalización en lactantes sin ninguna enfermedad crónica subyacente. <sup>(1, 8, 10, 11)</sup>

Las opciones de tratamiento son limitadas ya que la evidencia disponible en la actualidad no respalda de rutina el uso de broncodilatadores, anticolinérgicos, corticosteroides inhalados o sistémicos, antivirales o antibióticos. Aunque se describe que un subgrupo de pacientes podría beneficiarse de los corticoides, el efecto es lento y exige dosis sistemáticas repetidas con un riesgo potencial de efectos adversos; por lo que no se recomiendan. <sup>(4, 11, 12, 13)</sup>

A pesar de la creciente investigación acerca del uso de solución salina hipertónica nebulizada (cuyas dosis repetidas en salas de urgencias pediátricas se han relacionado con una disminución de la tasa de ingresos hospitalarios) y la utilización de adrenalina, la terapia de apoyo con fluidoterapia (ya sea por sonda nasogástrica o por vía intravenosa) y el soporte respiratorio sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento debido a la falta de fármacos eficaces para el tratamiento de esta patología. <sup>(2, 11, 14, 15, 16)</sup>

La bronquitis aguda u obstrucción bronquial aguda se caracteriza por ser un episodio de disminución del calibre de los bronquios que dificultan la entrada de flujo del aire. Se manifiesta por la aparición de sibilantes, espiración alargada, dificultad respiratorio y/o tos, pudiendo cursar con diferentes grados de intensidad. La causa más frecuente de exacerbación u obstrucción bronquial aguda, al igual que en las bronquiolitis, es la infección vírica. <sup>(1, 6, 7)</sup>

En ambas patologías (bronquiolitis y bronquitis) se produce una muerte celular del epitelio de la vía respiratoria y la activación de una cascada inflamatoria que conduce a una disfunción ciliar, edema en la pared de los bronquiolos, liberación de citoquinas y un aumento de la producción de moco intraluminal. Estos mecanismos pueden taponar las vías respiratorias de pequeño calibre produciendo una obstrucción distal con un aumento de la resistencia al paso del aire. Ello conlleva la posibilidad de producción de atelectasias, a un desajuste de la ventilación-perfusión, una sobrecarga muscular con fatiga de los músculos respiratorios, hipoventilación e insuficiencia respiratoria aguda. <sup>(2, 8,10, 18,19)</sup> Motiva una de las causas más frecuentes de ingreso en los servicios de hospitalización pediátrica y en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. <sup>(19, 20)</sup>

### **1.1. LA OXIGENOTERAPIA CON CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO (OAF).**

En los últimos años, la oxigenoterapia con cánulas nasales de alto flujo (OAF) se ha descrito como una alternativa útil a la oxigenoterapia convencional para el tratamiento de estos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Es una terapia de ventilación no invasiva emergente cada vez más usada en pediatría por su seguridad y sus buenos resultados. <sup>(21)</sup>

Constituye una modalidad de ventilación no invasiva de menor complejidad en relación con otros sistemas de soporte respiratorio no invasivo. Se ha descrito como una alternativa al tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) en aquellos pacientes con dificultad respiratoria leve - moderada secundaria a diversos contextos clínicos, siendo la bronquiolitis el escenario más estudiado en población pediátrica. <sup>(2, 21, 22)</sup>

El empleo de este novedoso sistema de soporte respiratorio puede conllevar a una menor necesidad de asistencia respiratoria invasiva y no invasiva, a una reducción de los costes hospitalarios, a una mayor comodidad del paciente y a una mejoría clínica con menos efectos secundarios. <sup>(2, 21, 22)</sup>

La oxigenoterapia de alto flujo consiste en la administración un flujo de aire y oxígeno totalmente acondicionado (caliente y humidificado) mediante cánulas nasales, a través de una interfaz, a flujos hasta 40-60 litros por minuto (Lpm).<sup>(22, 23, 24, 25)</sup> Esta mezcla de aire y oxígeno llega al paciente a través de una interfaz que queda unida a las cánulas nasales. Se deben utilizar unas cánulas nasales que no obstruyan totalmente las fosas nasales ya que debe quedar un espacio que permita la fuga de gas alrededor de esta. Se recomienda que la cánula no ocupe más del 50% del área de la sección transversal de la fosa nasal.<sup>(25)</sup>

El sistema entrega al paciente una mezcla de gas y oxígeno que alcanza o excede su demanda inspiratoria espontánea.<sup>(21, 24, 26, 27)</sup> Con ello se evita el arrastre del aire ambiente durante la inspiración y ayuda a compensar la resistencia inspiratoria de la vía aérea superior. La alta velocidad que se alcanza ayuda a que el gas penetre de forma más profunda en las vías respiratorias.<sup>(25)</sup> Los caudales suelen pautarse entre 1-2 litros/kg/minuto (en lactantes <6 meses suele iniciarse con un flujo de 2 Lpm; entre 6-18 meses a 4 Lpm; entre 18-24 meses a 8 Lpm; en lactantes mayores a 8 -12 Lpm y para niños mayores unos 20-30 Lpm). La fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) se configura para lograr saturaciones objetivo entre 92-97%.<sup>(25, 26)</sup>

El uso de aire mezclado con oxígeno a temperatura y humedad ideales ha demostrado que proporciona una mejor tolerancia y una mayor comodidad para el paciente.<sup>(22)</sup> La temperatura se ajusta alrededor de unos 37°C (33-43°C) con una humedad entre 95-100% lo cual disminuye el esfuerzo de los pacientes ya que no precisan gastar energía en calentar y humidificar el aire.<sup>(24, 26)</sup> Además reduce el daño en la mucosa de la vía aérea superior evitando así reacciones inflamatorias y una broncoconstricción naso-pulmonar refleja inducida por el aire frío y seco. Esta humidificación del aire permite además una mejor tolerancia a flujos elevados respecto a otros sistemas de soporte respiratorio como la CPAP.

Los mecanismos propuestos por los que la oxigenoterapia de alto flujo mejora a los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda son:<sup>(14, 22, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33)</sup>

- Se produce un lavado del espacio muerto nasofaríngeo que limita la reinhalación de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) que se acumularía en dicho espacio. Además, se reduce el espacio muerto anatómico creando una reservar faríngea de gas oxigenado para su posterior inspiración.
- Se produce una reducción de la resistencia inspiratoria y del trabajo respiratorio al proporcionar un flujo de aire que iguala o excede la demanda inspiratoria del paciente. Se ha comprobado que con la OAF se produce una disminución de la

actividad eléctrica del diafragma (27,9 mV vs 21 mV;  $p=0,017$ ) lo que iría en relación a una disminución del trabajo respiratorio.

- Se reduce la resistencia en la vía aérea superior (que constituye un 50% de la resistencia respiratoria total de la vía aérea) al utilizarse un aire caliente y humidificado que contribuye a reducir el efecto vasoconstrictor del aire frío y reduce el costo metabólico al no tener que invertir energía en calentarlo y humidificarlo.
- Se produce una mejora de la ventilación pulmonar y del reclutamiento alveolar (demostradas con radiografías realizadas a pacientes con OAF) y un aumento del volumen pulmonar al final de la espiración (medido mediante pletismografía)
- Se genera un cierto grado de presión positiva continua en las vías aéreas (similar a la CPAP), aunque la presión exacta es impredecible, que contribuye a mantenerlas abiertas evitando el colapso alveolar durante la espiración y mejora la ventilación – perfusión, previniendo la formación de atelectasias. El nivel de presión alcanzado en la vía respiratoria depende del flujo administrado en relación con el tamaño del paciente y la fuga que se produce alrededor de las cánulas o a través de la boca.

(2, 8, 10, 24, 27,34)

Un estudio <sup>(28)</sup> demostró que con la OAF a través de cánulas nasales se creaba una presión en nasofaringe de  $4,0 \pm 1,99$  cmH<sub>2</sub>O. También en otro estudio <sup>(35)</sup> se estudió de forma prospectiva las presiones a nivel de la nasofaringe alcanzadas con la OAF en pacientes con bronquiolitis grave, demostrando que se produjo un aumento lineal de la presión con caudales hasta 6 Lpm. Más allá de estos flujos el aumento fue lineal aunque menos acelerado. De promedio la presión aumentó en 0,45 cmH<sub>2</sub>O por cada aumento de litro de oxígeno. A un flujo de 6 Lpm se alcanzó una presión media de 2,5 cmH<sub>2</sub>O, alcanzándose mayores presiones si el paciente se encontraba con la boca cerrada. La presión media a la que se produjo una mejoría clínica fue de 3,4 cmH<sub>2</sub>O. Resultados similares se hallaron en otro estudio <sup>(32)</sup> donde la aplicación de OAF en lactantes con flujos entre 8-12 Lpm y en niños mayores con flujos de 20-30 Lpm demostró que se producía una presión en faringe de  $4 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O.

En definitiva, la oxigenoterapia de alto flujo mediante cánulas nasales es un sistema de soporte respiratorio no invasivo, aparecido en los últimos años, que se ha estudiado ampliamente en el ámbito de la pediatría para el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Son múltiples los mecanismos que se han propuesto

que intentarían dar una explicación a la mejoraría clínica que se produce en este grupo de pacientes.

Se ha descrito como una alternativa útil a la oxigenoterapia convencional por sus buenos resultados, por su seguridad y por la mayor comodidad para el paciente y su menor complejidad en relación con otros sistemas de soporte respiratorio por lo que se plantea como una alternativa útil a estos.

Se desarrolla a continuación una revisión bibliográfica acerca de los estudios publicados en relación con la oxigenoterapia de alto flujo en los que se estudia la efectividad (comparada a otros sistemas de soporte respiratorio), la respuesta clínica que se observa con su implantación en pacientes lactantes con cuadros de dificultad respiratoria y la aparición de efectos adversos secundarios a su uso.

## **1.2. COMPARACIÓN ENTRE SOPORTE RESPIRATORIO CONVENCIONAL DE BAJO FLUJO (GAFAS NASALES) Y LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO.**

Las gafas nasales pediátricas suministran una mezcla de aire y oxígeno a bajos flujos (generalmente a menos de 2-4 Lpm). Flujos más altos suelen ser mal tolerados debido, entre otros motivos, al enfriamiento y secado de las vías respiratorias. La  $FiO_2$  en estos sistemas de soporte respiratorio, no es constante ni fácil de estimar. <sup>(28)</sup>

Es un sistema de fácil uso pero se ha asociado a disminución de la permeabilidad de la vía respiratoria, lesiones en la mucosa nasal con posibles sangrados y mala tolerancia. Es por ello que se ha comparado la efectividad y la comodidad de la OAF respecto a la administración de oxigenoterapia en gafas nasales.

En un estudio controlado y aleatorizado <sup>(36)</sup> en el que se comparó la efectividad de las gafas nasales vs la oxigenoterapia de alto flujo se concluyó que sólo en un 8,2% de los pacientes fracasó la OAF vs un 20,4% de los pacientes en los que fracasó la oxigenoterapia convencional ( $p=0,09$ ). Se produjo una reducción del 85% de la probabilidad de fracaso en el grupo de tratamiento con OAF (OR 0,15; IC 95% 0,03-0,66) con respecto al grupo de aplicación de oxigenoterapia a través de gafas nasales ( $p=0,01$ ).

En la misma línea, un ensayo abierto, aleatorizado <sup>(37)</sup> comparó los resultados entre la OAF y la aplicación de oxigenoterapia en gafas nasales. En el grupo de tratamiento con OAF se produjo una tasa de fracaso del 14% (que precisaron una escalada de soporte ventilatorio a una ventilación mecánica no invasiva o invasiva) mientras que en el grupo de oxigenoterapia en gafas nasales se produjo un fracaso en el 33% de los

pacientes ( $p=0,0016$ ). Hasta un 61% de los pacientes del segundo grupo tuvo buenos resultados con la instauración del alto flujo y no fue necesario escalar a otras modalidades no invasivas o invasivas de soporte respiratorio.

En cuanto a la mejoría clínica y de la dificultad respiratoria en pacientes con bronquiolitis, un estudio observacional realizado en lactantes menores de 12 meses con bronquiolitis moderada-severa <sup>(15)</sup> demostró una mejora más rápida en la frecuencia respiratoria y en el esfuerzo respiratorio entre aquellos pacientes que habían recibido OAF vs oxigenoterapia convencional de bajo flujo. Además, a las 72 horas, todos los lactantes del grupo de OAF pudieron alimentarse con normalidad frente a solo 12 de los pacientes del segundo grupo ( $p=0,045$ ).

### **1.3. COMPARACIÓN ENTRE LA PRESIÓN CONTINUA POSITIVA EN LA VÍA AÉREA (CPAP) Y LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO.**

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) suministra una mezcla de aire y oxígeno a una presión predeterminada que distiende la vía respiratoria, reduce la resistencia al paso de aire, mejora la ventilación y aumenta la capacidad funcional residual. Aumenta el diámetro de la luz de la vía aérea más distal, evitando el colapso alveolar que puede producirse durante la espiración y reduce la posibilidad de aparición de atelectasias. <sup>(2, 8, 28)</sup>

Todos estos mecanismos contribuyen a una mejora de la ventilación y permiten una descarga de los músculos respiratorios. <sup>(8, 28, 38)</sup> Sin embargo esta modalidad de soporte respiratorio suele ser incómoda y habitualmente peor tolerada por los pacientes. Además, es una técnica ruidosa que puede incluso causar daño coclear si se prolonga su uso y causar traumatismo y deformidades nasal. <sup>(10, 27, 28)</sup>

Dado que la CPAP constituye una modalidad de soporte respiratorio no invasivo ampliamente usado en pediatría en pacientes con dificultad respiratoria se ha comparado la efectividad, la mejora de la dificultad respiratoria y la comodidad entre la utilización de CPAP y la oxigenoterapia de alto flujo.

Un estudio prospectivo y aleatorizado <sup>(38)</sup> comparó los resultados obtenidos de la utilización de la CPAP frente a la OAF en lactantes con bronquiolitis grave. En comparación con la CPAP, la OAF se toleró mejor obteniendo una mejor puntuación en la escala CONFORT ( $p<0,003$ ), una mayor normalización de la frecuencia cardíaca ( $p<0,001$ ) y una menor incidencia de daño nasal (75% vs 46%, aunque sin alcanzar significación estadística).

Un estudio retrospectivo <sup>(39)</sup> que comparó la utilización de CPAP frente a la OAF en pacientes con bronquiolitis concluyó que la frecuencia respiratoria disminuyó más rápido en el grupo de la CPAP ( $p < 0,05$ ). Además, en el grupo en el que se aplicó la OAF como modalidad de soporte respiratorio, hasta un 55% de los pacientes precisaron escalada del soporte respiratorio a CPAP por empeoramiento respiratorio con buenos resultados. La frecuencia cardíaca disminuyó de forma equivalente en ambos grupos.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado de no inferioridad <sup>(40)</sup> comparó la efectividad de la CPAP vs OAF en pacientes con bronquiolitis moderada a severa. Se obtuvo una diferencia de riesgo de -19% (IC 95% -35 a -3%) por lo que no se pudo concluir la no inferioridad de la OAF vs la CPAP ( $p = 0,707$ ). Se sugirió la superioridad de la CPAP con un riesgo relativo de éxito de 1,63 (IC 95% 1,02-2,63) respecto a la OAF. La mayoría de los fracasos de la OAF ocurrieron en las primeras 6 horas tras el inicio del tratamiento y, hasta en dos tercios de los pacientes, mejoraron con el inicio de la CPAP. Sin embargo, hasta un 20% de los pacientes no toleraron la CPAP.

La OAF parece ser mejor tolerada en los pacientes con dificultad respiratoria en comparación con la CPAP. Sin embargo, esta segunda modalidad de soporte respiratorio no invasivo, parece tener mejores resultados y puede constituir una terapia de rescate en aquellos pacientes sin una adecuada respuesta clínica a la oxigenoterapia de alto flujo.

#### **1.4. RESPUESTA CLÍNICA TRAS EL INICIO DE LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO.**

En los últimos años, se ha extendido el uso de la oxigenoterapia de alto flujo en pacientes pediátricos. Diversos estudios han demostrado que, tras el inicio de este soporte respiratorio no invasivo, se produce una mejoría clínica en pacientes con dificultad respiratoria, una mejoría en las variables cardiorrespiratorias y en los hallazgos gasométricos. Además, el inicio temprano de la OAF, podría ser un elemento clave en la disminución del trabajo respiratorio evitando la fatiga de los músculos respiratorios. <sup>(1)</sup>

Un estudio multicéntrico realizado en varias Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos <sup>(34)</sup> demostró que, tras el inicio de la OAF, se redujeron de forma estadísticamente significativa la media de la frecuencia respiratoria y de la frecuencia cardíaca a los 30 minutos y a las 12 horas respecto a los valores previos al inicio del soporte respiratorio ( $p = 0,01$  y  $p = 0,014$  respectivamente). Además se constató un

aumento significativo de la saturación de oxígeno ( $p=0,001$ ), una reducción de los niveles de  $FiO_2$  empleados para mantener adecuadas saturaciones ( $p<0,05$ ) y se produjo una mejoría en la escala de gravedad de la dificultad respiratoria ( $p=0,001$ ). Además se produjeron cambios en los niveles de pH,  $pCO_2$ ,  $PaO_2$ , tensión arterial sistólica y diastólica aunque no alcanzaron significación estadística.

En la misma línea, un estudio retrospectivo <sup>(41)</sup> demostró que, la implantación de la OAF en lactantes con bronquiolitis, se relacionó con una disminución de la frecuencia respiratoria ( $p=0,045$ ). Aunque sin demostrar diferencias estadísticamente significativas pre-post inicio de la OAF en otras variables como la frecuencia cardiaca, la  $FiO_2$ , saturación de  $O_2$  (aunque con tendencia a mejorar estas variables).

Un estudio realizado en neonatos con bronquiolitis <sup>(1)</sup> se observó que, tras el inicio de la OAF, se producía una mejoría rápida y progresiva de la frecuencia cardiaca (en latidos por minuto: lpm) desde  $160 \pm 15,4$  lpm hasta  $150 \pm 11,6$  lpm ( $p=0,03$ ); de la frecuencia respiratoria (en respiraciones por minuto: rpm) desde  $59 \pm 14,6$  rpm hasta  $48,7 \pm 8,6$  rpm ( $p=0,01$ ) y una disminución en la escala de gravedad según Wood-Downes-Ferrés desde 7 hasta 6 ( $p=0,001$ ) a partir de las 3 horas del inicio del tratamiento. Además se obtuvo un descenso significativo de la  $pCO_2$  en sangre capilar desde  $55,7 \pm 7,2$  mmHg hasta  $51,1 \pm 6,8$  mmHg ( $p=0,012$ ) a las 6 horas del inicio del alto flujo.

En otro estudio retrospectivo, <sup>(31)</sup> llevado a cabo en pacientes hasta los 18 años de edad ingresados en una UCI pediátrica por dificultad respiratoria, la introducción de OAF demostró una mejoría significativa en los niveles de pH ( $p=0,007$ ), una reducción en los niveles de  $pCO_2$  ( $p=0,003$ ) y una disminución de la frecuencia respiratoria ( $p<0,001$ ).

En otro estudio retrospectivo, <sup>(28)</sup> llevado a cabo en pacientes con bronquiolitis ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, se recogieron las variables pre y post inicio de la terapia de alto flujo. Se obtuvo una mejora en la puntuación CONFORT modificado desde la siguiente hora desde el inicio ( $p<0,05$ ), continuando la mejoría hasta las 8-12 horas posteriores. Además se produjo una mejoría en la escala de dificultad respiratoria y de las saturaciones de oxígeno ( $p<0,05$ ). Siendo, en ambos casos, la mejoría estadísticamente significativa a la hora del inicio y persistiendo en la segunda evaluación (entre las 8-12 horas post inicio de la modalidad de alto flujo).

En dos estudios retrospectivos también analizaron las respuestas clínicas que se produjeron tras el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo, en estos casos, iniciadas en una planta de hospitalización pediátrica. El primero de ellos, realizado en pacientes

con bronquiolitis moderada a severa, <sup>(14)</sup> tras el inicio de la OAF se demostró un aumento significativo de la saturación de oxígeno (respecto al soporte ventilatorio inicial con gafas nasales;  $p < 0,001$ ), una rápida disminución de los niveles de  $p\text{CO}_2$  (entre 6-8 mmHg) y una disminución de la frecuencia respiratoria (entre 13-20 rpm) a las 3 horas del inicio de la OAF (ambos resultados estadísticamente significativos:  $p < 0,001$ ).

El segundo estudio, <sup>(23)</sup> también llevado a cabo en pacientes con bronquiolitis en los cuales se inició la OAF en una planta de hospitalización pediátrica, el inicio de esta modalidad de soporte respiratorio no invasivo se relacionó con una disminución significativa de los parámetros cardiorespiratorios. A partir de las primeras 3 hora, se produjo una mejoría rápida y progresiva de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria ( $p < 0,05$ ). Además de una mejoría de la escala de gravedad de bronquiolitis de Wood-Downes-Ferrés (desde  $10 \pm 1,21$  hasta  $3 \pm 0,77$  con una  $p < 0,001$ ).

Por tanto, son diversos los estudios que relacionan el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo (ya sea en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o en una planta de hospitalización) con una mejoría clínica en pacientes con bronquiolitis o con dificultad respiratoria. Además, son varios los estudios en los que se ha constatado que la aplicación de la OAF produce una mejoría en parámetros clínicos como la frecuencia cardíaca, respiratoria y cambios favorables en otras variables como la saturación de oxígeno, el nivel de  $p\text{CO}_2$  y de pH.

### **1.5. EFECTOS DE LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN LA DISMINUCIÓN DE NECESIDAD DE ESCALADA DE SOPORTE RESPIRATORIO.**

Se realiza una revisión sistemática de artículos publicados con el fin de analizar si el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo puede evitar la necesidad de escalada a otros soportes respiratorios ya sea de modalidad invasiva o no invasiva.

En esta línea, un estudio retrospectivo <sup>(27)</sup> analizó si la implantación de la OAF en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos se asociaba a una disminución en la tasa de intubación en pacientes menores de 24 meses ingresados por bronquiolitis. Se concluyó que, en la temporada previa a la instauración de la OAF en la UCI, la tasa de intubación fue del 23%. Tras la implantación de las cánulas de alto flujo para pacientes con bronquiolitis ingresados en la UCI, la tasa de intubación se redujo al 9% ( $p = 0,043$ ). Por lo tanto, se produjo una reducción en un 68% la necesidad de intubación en estos pacientes.

En esta misma línea, un estudio retrospectivo <sup>(42)</sup> analizó si el empleo de la oxigenoterapia de alto flujo se asociaba a una menor necesidad de intubación en pacientes lactantes con insuficiencia respiratoria aguda ingresados en una UCI pediátrica. Tras la incorporación de esta modalidad de soporte respiratorio en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, se produjo una reducción del 83% en la probabilidad de intubación en comparación con la cohorte anterior en la que no estaba disponible esta modalidad ventilatoria ( $p=0,001$ ).

También en otro estudio retrospectivo, <sup>(43)</sup> se estudiaron las diferencias entre la tasa de intubación entre dos cohortes de pacientes ingresados en una UCI con bronquiolitis. La primera cohorte de pacientes correspondía a la era previa a la instauración del OAF y, la segunda cohorte, correspondía a los datos recogidos tras 5 años de la implantación de esta modalidad de soporte respiratorio no invasivo en una Unidad de Cuidados Intensivos. La tasa de intubación se redujo de forma significativa del 37% al 7% ( $p<0,05$ ).

Un estudio retrospectivo <sup>(44)</sup> también comparó la tasa de intubación entre dos cohortes de pacientes (pre y post introducción de la OAF en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos). Se concluyó que en la cohorte de pacientes tras la introducción de la OAF la tasa de intubación fue 0,72 veces la registrada previamente (IC 95% 0,63-0,84;  $p<0,001$ ). Los pacientes de la segunda cohorte tenían menos posibilidades de ser intubados 63% vs 38% ( $p<0,001$ ).

Un estudio de similares características, en esta ocasión realizado en neonatos ingresados por bronquiolitis aguda, <sup>(1)</sup> tuvo como objetivo determinar si la implantación de la OAF aplicado en cánulas nasales disminuye la necesidad de ventilación mecánica. Se compararon dos cohortes de pacientes (previo y posterior a la implantación de la OAF en una Unidad de Neonatología). Tras la instauración de la OAF ningún paciente requirió intubación en comparación con la cohorte previa en la que el 3,6% de los pacientes precisó ventilación mecánica invasiva (aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas). Sin embargo, el uso de la OAF demostró una disminución significativa de la necesidad de escalada a otros soportes de ventilación mecánica no invasiva (30,4% vs 10,7%;  $p=0,01$ ) con un RR de 0,35 (IC 95% 0,15-0,83).

Aunque los estudios anteriormente descritos arrojan resultados esperanzadores, un estudio realizado en niños con estatus asmático <sup>(45)</sup> comparó la tasa de intubación en pacientes que recibieron OAF vs aquellos que recibieron soporte respiratorio con CPAP. Un 40% de los pacientes con OAF precisó escalada de soporte respiratorio en

comparación con el grupo de CPAP en los que solo un paciente (4%) tuvo necesidad de escalar asistencia respiratoria ( $p=0,001$ ).

Tres estudios realizados en pacientes adultos con dificultad respiratoria demostraron resultados dispares acerca de la disminución de la tasa de intubación y de la ventilación mecánica no invasiva con la implantación de la OAF. El primero de ellos, <sup>(46)</sup> demostró que la implantación de la OAF reducía la tasa de intubación OR 0,52 (IC95%; 0,34-0,79;  $p=0,002$ ) y la necesidad de aumento de la asistencia respiratoria OR 0,45 (IC95%; 0,31-0,67;  $p<0,001$ ) en comparación con la oxigenoterapia convencional. Sin embargo cuando se comparó la OAF vs la ventilación mecánica no invasiva no se obtuvieron diferencias en la tasa de intubación (OR 0,96; IC 95% 0,66-1,39;  $p=0,84$ ) o en la tasa de aumento del soporte respiratorio (OR 1; IC 95% 0,77-1,28;  $p=0,97$ ).

Un segundo estudio multicéntrico realizado sobre pacientes adultos con dificultad respiratoria aleatorizó la modalidad de soporte respiratorio. <sup>(47)</sup> Se concluyó que la tasa de intubación en el grupo de OAF fue del 38%, en el grupo estándar con oxígeno a bajo flujo fue del 47% y en el grupo de ventilación mecánica no invasiva de un 50% ( $p=0,18$  para todas las comparaciones). Ninguna de las terapias redujo la tasa de intubación. En la misma línea, una revisión sistemática en pacientes adultos <sup>(48)</sup> la aplicación de OAF vs la terapia convencional no demostró diferencias significativas en a la tasa de intubación.

También se ha estudiado si la aplicación de la oxigenoterapia de alto flujo fuera de una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (ya sea en una sala de urgencias pediátricas o en una planta de hospitalización pediátrica) podía reducir la tasa de intubación y la necesidad de escalada de soporte respiratorio.

Un estudio <sup>(49)</sup> demostró que tras la implementación de OAF fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos se redujo de forma significativa la tasa de intubación del 22,2% al 7,8% (aunque no así la tasa de ingresos en UCI pediátrica). También, en otro estudio de similares características, se concluyó que, tras la introducción de OAF en las plantas de hospitalización, se redujo en un 68% la tasa de intubación de pacientes lactantes con bronquiolitis moderadas-severa. <sup>(14)</sup> Por último, un estudio multicéntrico y aleatorizado <sup>(50)</sup> que incluyó a 1472 pacientes observó que, aquellos que recibieron OAF como tratamiento inicial de soporte respiratorio (ya sea iniciado en el servicio de urgencias o en planta de hospitalización para cuadros de bronquiolitis), tuvieron una menor necesidad de escalada de soporte respiratorio. Un 12% de los pacientes con OAF precisaron un aumento del soporte respiratorio vs el 23% de los pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo (ya fuera en forma de gafas nasales o mascarilla facial)

( $p < 0,001$ ). De los 167 pacientes del segundo grupo que precisó escalada del soporte respiratorio, un 61% tuvo buena respuesta tras el inicio del OAF.

En resumen, son diversos los estudios publicados sobre población pediátrica en los que se observa una reducción en la tasa de intubación y necesidad de ventilación mecánica invasiva tras la instauración de la OAF (ya fuera en una Unidad de Cuidados Intensivos o fuera de ella). A la vista de los resultados, la oxigenoterapia de alto flujo podría plantearse como soporte respiratorio en pacientes con bronquiolitis o bronquitis aguda.

#### **1.6. RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN UNA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN PEDIÁTRICA O EN SALAS DE URGENCIAS.**

Inicialmente la utilización de la oxigenoterapia de alto flujo se reservaba para las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. Sin embargo, son múltiples los estudios que han analizado la eficacia y seguridad de este sistema en el tratamiento de la bronquiolitis aguda moderada-grave en plantas de hospitalización y en las salas de urgencias pediátricas.

Un estudio prospectivo observacional <sup>(23)</sup> que incluyó a 25 pacientes ingresados con oxigenoterapia de alto flujo en una planta de hospitalización pediátrica demostró que, tras el inicio de este soporte respiratorio, se producía una mejora en los parámetros clínicos con disminución en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria respiratoria ( $p < 0,05$ ) y una mejoría en la escala de gravedad de bronquiolitis según Wood-Downes-Ferrés ( $p = 0,001$ ). La buena respuesta en la mayoría de los pacientes, junto con la posibilidad de aplicar esta técnica en una planta de hospitalización, evitó el 80% de los ingresos en UCI – P. Este estudio demostró que la OAF es una técnica eficaz y segura de utilizar en las plantas de hospitalización y permite disminuir el porcentaje de ingreso en UCI – Pediátrica, con el consiguiente ahorro de recursos.

Un estudio también retrospectivo <sup>(14)</sup> estudió la efectividad de la OAF utilizada en una planta de hospitalización en lactantes con bronquiolitis moderada a grave. Tras el inicio de la OAF se demostró un aumento significativo de la saturación de oxígeno (respecto al soporte ventilatorio inicial con gafas nasales;  $p < 0,001$ ) además de una rápida disminución de los niveles de  $pCO_2$  (entre 6-8 mmHg) y de la frecuencia respiratoria (13-20 rpm) a las 3 horas del inicio ( $p < 0,001$ ). Concluyó que la OAF es un método de administración de oxígeno factible para lactantes con bronquiolitis

moderada a grave ingresados en plantas de hospitalización que necesitan oxígeno suplementario demostrando buenos resultados y sin observarse eventos adversos.

Otro estudio <sup>(9)</sup> estudió la posibilidad de continuar el soporte respiratorio con oxigenoterapia de alto flujo en las plantas de hospitalización (previo ingreso y estabilización en UCI). Tras la implementación de la OAF en plantas de hospitalización un 30% de pacientes ingresados en UCI (cuando precisaban un flujo <4 Lpm y una FiO<sub>2</sub> <40%) pudieron ser transferidos a planta que, de otra manera, hubieran continuado su ingreso en UCIP. Con esta pauta de actuación, los días de ingreso en UCI P se redujeron de forma significativa (p=0,001) y con ello los gastos hospitalarios.

Un estudio prospectivo comparó los resultados obtenidos tras el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo en pacientes con bronquiolitis en una sala de urgencias pediátricas. <sup>(51)</sup> Se midió la tasa de respuesta a los 60 minutos. Los pacientes que recibieron OAF tuvieron cuatro veces menos posibilidades de necesitar ingreso en UCI (OR 4,08; IC95% 1,0-8,2; p=0,043). Además concluyeron que, los pacientes no respondedores que requieren ingreso en UCI, pueden identificarse en la primera hora tras el inicio de la OAF si se monitoriza la dificultad respiratoria, la frecuencia cardiaca y respiratoria. Este estudio demostró que el tratamiento con OAF es seguro de utilizar en una sala de pediatría general sin observarse efectos adversos. Además el grupo de respondedores y no respondedores puede identificarse en la primera hora observando la respuesta clínica y la mejora o no en las variables cardiorespiratorias como la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria.

En la misma línea, un estudio demostró que la implementación de OAF fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (ya fuera en planta de hospitalización o en la sala de urgencias pediátricas) aunque no redujo la tasa de ingreso en UCI, <sup>(49)</sup> sí disminuyó la tasa de intubación. Concluyeron que, tras la formación de personal médico y de enfermería, la OAF podría iniciarse en salas de urgencias pediátricas o en unidades de hospitalización de forma segura.

Por último, un estudio <sup>(52)</sup> que analizó los resultados del empleo de OAF tanto en una planta de hospitalización como en sala de urgencias pediátricas demostró una reducción en la frecuencia respiratoria y frecuencia cardiaca que fue significativa a los 60 minutos (p<0,05) con una importante mejoría clínica en los pacientes sin apreciar eventos adversos. A raíz de estos resultados, se concluyó que la OAF es un soporte respiratorio efectivo y seguro de aplicar fuera de una Unidad de Cuidados Intensivos si se lleva una vigilancia estrecha de los pacientes. Solo un 13% de los pacientes con bronquiolitis moderada-grave precisó ingreso en una UCI para escalada del soporte respiratorio (aunque ninguno precisó intubación). Por lo que se redujo de forma

considerable el número de ingresos en UCI con la reducción de gasto que ello conlleva.

Por tanto, la oxigenoterapia de alto flujo aplicada fuera de una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos parece ser un método seguro con buenos resultados. Se debería asegurar una vigilancia estrecha de los pacientes en los que se inicia la oxigenoterapia de alto flujo de tal forma que permita detectar, de forma temprana, a aquellos pacientes no respondedores.

### **1.7. DISMINUCIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA O LOS DÍAS DE INGRESO EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DE LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO.**

Diversos estudios parecen concluir que, con la implantación de la oxigenoterapia de alto flujo en pacientes con bronquiolitis moderada o grave, podría reducirse la necesidad de intubación y la necesidad de escalada de soporte respiratorio. Sin embargo, faltaría analizar si esos resultados se correlacionan con una disminución de los días de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o en la reducción de los días de hospitalización.

En una revisión sistemática en 2014, <sup>(2)</sup> la introducción de la OAF no se relacionó con una reducción en los días de hospitalización. Tampoco en otro estudio, <sup>(42)</sup> en el que se demostró una disminución de la tasa de intubación tras la introducción de OAF, se redujeron los días de ingreso en UCI.

Asimismo, en un estudio llevado a cabo en pacientes neonatos con bronquiolitis, la implementación de la OAF no redujo los días de estancia hospitalaria ( $p=0,68$ ). <sup>(1)</sup> Otro estudio <sup>(2)</sup> en el que se comparó la efectividad de la oxigenoterapia de alto flujo vs oxigenoterapia convencional en gafas nasales tampoco demostró diferencias en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria ( $p=0,7$ ).

Sin embargo, en un estudio multicéntrico retrospectivo <sup>(27)</sup> demostró que, tras la instauración de OAF en una unidad de Cuidados Intensivos, la estancia en UCI disminuyó de forma significativa de 6 a 4 días ( $p=0,0058$ ). Asimismo, en otro estudio <sup>(15)</sup> en el que se comparó la efectividad de la oxigenoterapia de alto flujo vs el soporte respiratorio convencional de bajo flujo se concluyó que los pacientes con OAF tuvieron menor tiempo de hospitalización ( $p=0,002$ ).

Tres estudios han analizado los resultados obtenidos acerca de la duración en los días de ingreso hospitalario tras la introducción de la OAF en salas de urgencias o en

plantas de hospitalización. Un estudio <sup>(49)</sup> demostró que, tras la implementación de OAF fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos, no se redujo la tasa de ingresos en UCI, ni los días de ingreso en dicha unidad, aunque sí se produjo una disminución significativa de los días de ingreso hospitalario.

También, un estudio retrospectivo <sup>(14)</sup> demostró que, tras la implementación de la OAF en las plantas de hospitalización, se disminuyó la duración de estancia en UCI de 6 a 4 días (con el consiguiente ahorro de recursos).

Sin embargo, un estudio multicéntrico y aleatorizado <sup>(50)</sup> (aunque concluyó que la implantación de OAF en salas de urgencias o en plantas de hospitalización se relacionaba con una menor necesidad de escalada de soporte respiratorio), no obtuvo diferencias en los días totales de ingreso hospitalario ni en los días de ingreso en UCI.

En conclusión, se han publicado resultados dispares acerca de si la implantación de la oxigenoterapia de alto flujo puede reducir los días de ingreso en UCI y la estancia hospitalaria.

#### **1.8. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANALÍTICAS ENTRE EL GRUPO DE RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES A LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO QUE PUEDEN SER FACTORES PREDICTORES DE FRACASO.**

Anteriormente se ha expuesto una revisión bibliográfica acerca de la respuesta clínica y la necesidad de escalada de soporte respiratorio a raíz de la instauración de la oxigenoterapia de alto flujo. Dado que no en todos los pacientes se observa la misma respuesta clínica y que, en un porcentaje de ellos fracasa la OAF, adquiere gran importancia identificar cualquier variable que pueda ser predictora del fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo en pacientes con dificultad respiratoria.

Con este objetivo, un estudio retrospectivo <sup>(21)</sup> comparó las características clínicas, demográficas y de laboratorio entre aquellos pacientes que respondieron con éxito a la OAF frente a aquellos en los que fracasó (considerándose fracaso la necesidad de un mayor soporte respiratorio en las primeras 48 horas tras el inicio de la OAF, ya sea la necesidad de ventilación mecánica no invasiva mediante CPAP o BIPAP o el requerimiento de ventilación mecánica invasiva con necesidad de intubación). Se recogieron los datos de 109 pacientes entre los que el 70,6% respondieron exitosamente a la OAF. Al analizar las características de los pacientes respondedores vs los no respondedores a la OAF no se encontraron diferencias en el sexo, peso,

antecedente de prematuridad, comorbilidad, ni pH al ingreso. Sin embargo, entre el grupo de respondedores y no respondedores se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico al ingreso ( $p=0,013$ ), los hallazgos radiográficos pre-conexión ( $p=0,018$ ) y el nivel de  $pCO_2$  pre-conexión (mediana de 40,7 mmHg entre los respondedores vs 47,3 mmHg entre aquellos que fracasó;  $p=0,004$ ). Al aplicar la regresión logística sólo una  $pCO_2$  pre-conexión  $\geq 55$  mmHg era significativo para predecir el fracaso de la OAF con un OR de 2,97 (IC95% 1,08-8,17;  $p=0.035$ ). En este estudio el fracaso de la OAF se relacionó fundamentalmente a niveles de  $pCO_2 \geq 55$  mmHg previos a la oxigenoterapia de alto flujo.

Con este mismo fin, se realizó un estudio retrospectivo <sup>(24)</sup> con 113 niños con bronquiolitis. Se observó que, entre los pacientes respondedores vs aquellos no respondedores en los que fracasaba la OAF, diferían significativamente en los niveles de  $pCO_2$  pre-conexión ( $56 \pm 12$  mmHg entre los respondedores vs  $67 \pm 17$  mmHg;  $p < 0.001$ ). Además cada aumento en 5 mmHg en la  $pCO_2$  pre-conexión se asociaba a un OR de fracaso de 1,34 (IC 95%: 1,08-1,67;  $p=0.007$ ). También encontraron diferencias significativas en la frecuencia respiratoria pre-conexión (siendo menor en aquellos pacientes en los que fracasaba  $54 \pm 17$  vs  $44 \pm 14$ ;  $p=0,018$ ) con una OR de fracaso de 0,96 por cada disminución de una respiración por minuto (IC 95%: 0,92-0,99;  $p=0,017$ ). En el grupo de pacientes de respondedores se objetivó una disminución de la frecuencia respiratoria de  $54 \pm 17$  a  $47 \pm 16$  ( $p=0,001$ ) tras el inicio de la OAF. Pese a que en este estudio el pH fue mayor en los respondedores frente a aquellos pacientes en los que fracasó la OAF no se alcanzó significación estadística al realizar en análisis de regresión logística. En este estudio, nuevamente, el factor con más fuerza para predecir el fracaso de la OAF fueron unos niveles elevados de  $pCO_2$  antes del inicio de la terapia.

También, en un estudio de cohorte retrospectiva <sup>(53)</sup> que analizaron a 498 pacientes menores de 2 años con dificultad respiratoria encontraron como factores de riesgo para el fracaso de la OAF una frecuencia respiratoria mayor al percentil 90 para la edad (OR 2,11 IC95% 1,01-4,43), una  $pCO_2$  inicial  $> 50$  mmHg (OR 2,51 IC95% 1,06-5,98) y un pH inicial  $< 7,3$  (OR 2,53 IC95% 1,12-5,74). Estas tres variables anteriormente descritas se asociaron fuertemente con un mayor riesgo de intubación tras el fracaso de la OAF.

En otro estudio acerca de la efectividad de la OAF en pacientes asmáticos <sup>(45)</sup> concluyó que una frecuencia cardíaca inicial  $< 146$  lpm y una frecuencia respiratoria  $< 55$  rpm eran predictores de éxito.

Los estudios anteriormente descritos intentan buscar qué características pre-conexión pueden estar relacionadas al éxito o fracaso de la OAF. Sin embargo, los estudios que se describen a continuación analizan la tasa de éxito o fracaso en función de la respuesta inicial tras la instauración de esta modalidad de soporte respiratorio.

En esta línea de análisis, un estudio prospectivo observacional <sup>(54)</sup> concluyó que la necesidad de escalada de soporte respiratorio una vez iniciada la OAF como tratamiento para bronquiolitis moderadas a graves podría ser predicho por la no normalización de la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria a las dos horas del inicio de la OAF (o la no reducción de un 20% de los valores iniciales) y/o si no se reducía la FiO<sub>2</sub> necesaria en al menos 0,5 Lpm.

En otro estudio controlado y aleatorizado <sup>(36)</sup> se demostró que aquellos pacientes en los que fracasó la OAF tenían una frecuencia respiratoria más alta que el grupo de respondedores a los 60 minutos de la implantación de la OAF ( $p=0,02$ ). También, otro estudio <sup>(27)</sup> demostró que, en aquellos pacientes en los que se redujo la frecuencia respiratoria en la primera hora tras la OAF, fueron menos propensos a precisar intubación.

Por último, un estudio prospectivo <sup>(51)</sup> comparó la respuesta a los 60 minutos tras el inicio de la OAF en pacientes con bronquiolitis en una sala de urgencias pediátricas. En el grupo de respondedores a la OAF la frecuencia cardiaca disminuyó de forma significativa ( $p=0,02$ ) a los 60 minutos de 158 lpm (IC 95% 154-164) a 144 lpm (IC 95% 138-150); mientras que en el grupo que fracasó la frecuencia cardiaca aumentó de 159 lpm (IC 95% 144-173) a 162 (IC 95% 152-171). Del mismo modo, en el grupo de respondedores, se produjo una disminución significativa de la frecuencia respiratoria con respecto al grupo de no respondedores ( $p=0,05$ ). En el grupo de respondedores la frecuencia respiratoria bajó de 54 rpm (IC 95% 51-57) a 51 rpm (IC 95% 48-54) mientras que en los no respondedores la frecuencia respiratoria aumentó de 54 rpm (IC 95% 48-60) a 58 rpm (IC 95% 48-69).

Los estudios anteriormente descritos concluyeron que, de forma general, el grupo de pacientes no respondedores pueden identificarse en la primera hora tras el inicio de la OAF si se monitoriza la dificultad respiratoria, la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria. Siendo por tanto imprescindible evaluar la necesidad de escalada de soporte respiratorio si no se observa mejoría en los primeros 60-90 minutos tras el inicio de la OAF.

Además, son varios los estudios que relacionan la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, los niveles de pCO<sub>2</sub> y de pH con una mayor probabilidad de éxito o fracaso a esta modalidad de soporte respiratorio por lo que se debería tener en

cuenta para intentar identificar a aquellos pacientes más susceptibles de que la terapia vaya a ser exitosa o pueda fracasar.

### **1.9. EFECTOS ADVERSOS DE LA APLICACIÓN DE OXIGENOTERAPIA DEL ALTO FLUJO.**

Son múltiples los estudios que han informado acerca de la seguridad de la OAF aplicada sobre población pediátrica. Se ha analizado la frecuencia de complicaciones tales como: distensión gástrica, enfisema, neumotórax, aspiración de secreciones, intolerancia a la técnica, lesiones o traumatismo nasal sin encontrar eventos adversos significativos derivados de su uso. <sup>(1, 21, 23, 27, 43)</sup>

La ausencia de efectos adversos se ha constado tanto con su implantación en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos como en una planta de hospitalización o en salas de urgencias pediátricas. <sup>(1, 9, 21, 23)</sup>

No obstante, en las plantas de hospitalización o en las salas de urgencias pediátricas (donde podría implantarse esta modalidad de soporte respiratorio) debe asegurarse una vigilancia estrecha de los pacientes en el objetivo de una detección temprana de insuficiencia respiratoria, aumento de la dificultad respiratoria o signos clínicos de fracaso a la oxigenoterapia de alto flujo que puedan indicar la necesidad de aumentar el soporte respiratorio o la necesidad de ingreso en UCI. <sup>(26, 27, 51)</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Los episodios de dificultad respiratoria en contexto de bronquiolitis y bronquitis en lactantes son uno de los principales motivos de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. <sup>(1, 2, 8 – 11, 19)</sup> Las opciones de tratamiento son limitadas y se basan principalmente en el soporte respiratorio y la terapia de apoyo con fluidoterapia. <sup>(2, 4, 11 – 16)</sup>

En los últimos años, la oxigenoterapia de alto flujo con cánulas nasales se ha descrito como una alternativa útil y segura a la oxigenoterapia convencional para el tratamiento de estos pacientes. <sup>(2, 9, 21, 22)</sup> Se ha descrito que su uso puede reducir la necesidad de asistencia respiratoria invasiva y no invasiva para el tratamiento de los cuadros de dificultad respiratoria. <sup>(15, 27, 37, 42, 44, 50)</sup> Además, podría aportar a los pacientes una mayor comodidad con menos efectos secundarios y producir una mejoría clínica en los pacientes en los que se aplica. <sup>(28, 31, 34, 41)</sup>

Sin embargo, no está claramente establecido en qué grupo de pacientes puede ser más probable su éxito y por lo tanto serían candidatos a su aplicación. Tampoco se ha establecido claramente si puede ser aplicada fuera de una Unidad de Cuidados Intensivos con el fin de evitar ingresos en esta Unidad y en qué pacientes y qué controles se deberían de llevar a cabo si se implanta fuera de la UCI. <sup>(2, 11, 25, 55)</sup>

Dado que la oxigenoterapia de alto flujo es una modalidad de ventilación que se aplica en nuestro Hospital en la Unidad de Cuidados Intensivos (entre otros casos para pacientes con dificultad respiratoria en contexto de bronquiolitis y bronquitis), consideramos que resulta de importancia y utilidad analizar las características de los pacientes a los que se aplica la oxigenoterapia de alto flujo, los resultados que se obtienen en nuestro ámbito de aplicación e identificar si hay alguna variable que se relacione con su éxito y pudiera seleccionar, de antemano, a aquellos pacientes con mayor probabilidad de éxito.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**

#### **3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.**

El objetivo principal de nuestro estudio es identificar si existe alguna variable clínica, demográfica, analítica o microbiológica que se relacione con el éxito o el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo en nuestra población pediátrica. Ya que, en dicho caso, se podría seleccionar a aquellos pacientes con más probabilidad de responder de forma adecuada a esta modalidad de soporte respiratorio.

#### **3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Recoger, durante el tiempo de estudio, el número de ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) para inicio de oxigenoterapia de alto flujo por cuadros de dificultad respiratoria en lactantes con bronquiolitis o bronquitis.
- Analizar las características demográficas, clínicas, analíticas y microbiológicas de los lactantes ingresados en la UCIP para oxigenoterapia de alto flujo por cuadros de dificultad respiratoria.
- Analizar en nuestra población la tasa de éxito y de fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo así como la necesidad de escalada terapéutica a otras modalidades de ventilación no invasiva o invasiva.
- Recoger los efectos secundarios registrados en relación a la utilización de la oxigenoterapia de alto flujo.
- Estudiar el tiempo que precisaron los pacientes mantener la oxigenoterapia de alto flujo en el grupo de respondedores así como los días de ingreso que precisaron tanto en UCIP como los días de ingreso hospitalario. Se recogerá también las horas a las que fue necesaria la escalada de soporte respiratorio en el grupo de no respondedores y los días de ingreso en UCIP y de ingreso hospitalario que precisaron.
- Recoger los días de ingreso en UCIP que precisó el grupo de respondedores y estudiar los días de ingreso que se podrían haber evitado si se hubiera iniciado o continuado la oxigenoterapia de alto flujo en una planta de hospitalización.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Con el fin de dar respuesta a los objetivos previamente descritos se realiza un estudio transversal, retrospectivo y observacional en el que se incluyen lactantes menores de 24 meses (incluyendo pacientes menores de 28 días) que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza por cuadros de dificultad respiratoria entre enero de 2015 y 31 de marzo de 2019. Se incluyeron a pacientes cuyo motivo de ingreso fueran cuadros de dificultad respiratoria en contexto de bronquitis o bronquiolitis.

Para seleccionar a los participantes de este estudio se realizó una revisión sistemática de los informes de alta de UCIP entre dicho periodo que fueran susceptibles de ser incluidos. Se seleccionaron para el análisis estadístico posterior a todos aquellos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y no cumplieran los criterios de exclusión.

### **4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad menor de 24 meses de vida en el momento de ingreso en la UCIP.
- Periodo de inclusión: pacientes cuyo día de ingreso en la UCI pediátrica estuviera comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de marzo de 2019.
- Motivo de ingreso: dificultad respiratoria en contexto de cuadro de bronquitis o bronquiolitis.
- Pacientes en los que como tratamiento de soporte, ante un cuadro de dificultad respiratoria, se inició oxigenoterapia de alto flujo o se continuó con dicha modalidad a su ingreso en UCIP, aunque hubiera sido iniciada en otro centro.

### **4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que durante su ingreso recibieron oxigenoterapia de alto flujo como tratamiento o soporte con el fin de tratar otras patologías o complicaciones (por ejemplo se rechazaron aquellos pacientes que llevaron OAF como tratamiento de soporte ante cuadros de sepsis, post-operatorios, soporte post-intubación...)

- Pacientes que recibieron oxigenoterapia de alto flujo como soporte respiratorio ante cuadros de dificultad respiratoria (bronquitis o bronquiolitis) tras estabilización previa o inicial mediante otras técnicas de ventilación no invasiva o invasiva.

#### **4.3. SELECCIÓN DE LAS VARIABLES PARA SU POSTERIOR ANÁLISIS.**

En los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión, se realizó una recogida retrospectiva de las siguientes variables (ya estuvieran recogidas en el informe de ingreso en UCIP o aparecieran en la historia clínica electrónica del paciente):

- Sexo (varón/mujer)
- Edad en el momento del ingreso en UCI pediátrica (recogida en meses).
- Peso al ingreso (medida en kilogramos).
- Antecedente o no de prematuridad. En aquellos pacientes que como antecedente constaba la prematuridad se recogió las semanas de edad gestacional al nacimiento.
- Antecedente o no de displasia broncopulmonar, patología respiratoria, patología cardíaca o neurológica.
- Tiempo de evolución del cuadro respiratorio (medida en horas).
- Niveles de  $p\text{CO}_2$  previos al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo (obtenidos mediante gasometría capilar y medidos en mmHg).
- Frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca previas al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo (medidas como respiraciones por minuto y latidos por minuto respectivamente).
- *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis previos a la instauración de la oxigenoterapia de alto flujo (según la escala de Wood-Downes-Ferrés).
- Soporte respiratorio recibido antes del inicio de la oxigenoterapia (recogiendo si no había llevado ningún tipo de soporte, si llevaba gafas nasales o mascarilla Venturi).
- Saturación previa al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo y el nivel de  $\text{FiO}_2$  con el que se alcanzaba dicha saturación. Con dichos datos se calculó el cociente  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  y se recogió como otra variable para su análisis posterior.
- Tiempo durante el cual los pacientes recibieron oxigenoterapia de alto flujo (medido en horas) ya fuera por adecuada respuesta que permite su suspensión (o

paso a gafas nasales o mascarilla facial) o por el fracaso de esta modalidad que obligara a la utilización de otros sistemas de ventilación invasiva o no invasiva.

- Éxito o fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo. Entendiendo el éxito como la no necesidad de escalada de soporte respiratorio a otras modalidades.
- En aquellos pacientes en los que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo se recogió el soporte respiratorio posterior que se inició ya fuera modalidad no invasiva o invasiva y el tiempo durante el que se mantuvo (medido en horas).
- Tiempo de ingreso en la UCIP (medido en días) tanto del grupo de respondedores como del de no respondedores.
- Tiempo durante el cual los pacientes precisaron oxigenoterapia suplementaria en cualquier modalidad (medido en días).
- Tiempo de ingreso hospitalario (medido en días).
- Aislamiento o no de virus respiratorios en el aspirado nasofaríngeo recogido en cualquier momento desde el inicio de la sintomatología del cuadro respiratorio y, en el caso de su positividad, el virus aislado.
- Lugar de procedencia del paciente antes de su ingreso en UCI pediátrica. Se recogió si se trataba de un ingreso procedente de urgencias, procedente de una planta de hospitalización o un paciente derivado desde otros hospitales.

#### **4.4. ASPECTOS ÉTICOS.**

Las variables y datos que se precisan recoger para la realización de este estudio parten de las variables habituales que se recogen en los ingresos por cuadros de dificultad respiratoria en la UCIP o constaban en la historia clínica electrónica. Los procedimientos realizados y las pruebas complementarias que se solicitaron fueron las que se realizan de rutina en esta unidad.

Para la realización de este estudio se solicitó el consentimiento para la revisión de historias clínicas y la aprobación por el Comité de Ética y de Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

#### **4.5. ANÁLISIS Y BASES DE DATOS.**

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico de los datos (con el fin de intentar dar respuesta a los objetivos e hipótesis

propuestas) se utilizaron el programa Microsoft Excel y el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows.

Los resultados descriptivos se expresen en forma de media aritmética, mediana y desviación típica. En alguna de las variables cuyo resultado resultó de interés se expresan además los valores mínimos y máximos de las variables.

Para el estudio analítico de los resultados se aplicó inicialmente el Test de Kolmogorov-Smirnov para el análisis de la normalidad de las variables cuantitativas al contar con un tamaño muestral mayor a 30 pacientes. Se consideró que las variables seguían una distribución normal en aquellas en las que se obtuvo una  $p > 0,05$ .

Para el contraste de hipótesis entre dos variables cualitativas se aplicó el test estadístico Chi-cuadrado.

Para la comparación de variables cuantitativas en relación con el éxito o fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo se aplicó la T-Student (para aquellas variables con una distribución normal), y el test estadístico U Mann-Whitney para aquellas variables que no seguían una distribución normal.

Para comparar variables cuantitativas agrupadas en  $>2$  grupos (por ejemplo según el grupo de edad o según la gravedad de la bronquiolitis) se aplicó ANOVA si la variable cuantitativa seguía una distribución normal o el test estadístico Kruskal-Wallis cuando no seguía una distribución normal.

Para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que se distribuyen normalmente, se aplicó el test de correlación de Pearson y el test de correlación de Spearmann para el análisis de correlación lineal entre dos variables cualitativas que no se distribuyen normalmente. Posteriormente en los casos en los que se halló correlación lineal se aplicó el test de regresión lineal.

El límite mínimo aceptado de significación estadística para el análisis ha sido el 95% es decir, se considera una relación entre dos variables es estadísticamente significativa cuando se obtuvo una  $p < 0,05$  (independientemente del test estadístico aplicado en función de las características de las variables).

#### **4.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

La revisión bibliográfica expuesta previamente se realizó consultado en las principales bases de datos Embase, Pubmed, UptoDate de los artículos publicados en los últimos 10 años (desde el 2009 hasta la actualidad) sobre el mecanismo, la

aplicación y los resultados obtenidos de la aplicación de la oxigenoterapia de alto flujo para cuadros de dificultad respiratoria.

Se recogieron así mismo los estudios que comparaban la oxigenoterapia de alto flujo con otros sistemas de soporte respiratorio así como los estudios publicados acerca de los factores predictores de éxito y fracaso.

## 5. RESULTADOS.

### 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron un total de 149 pacientes, menores de 24 meses, que habían sido ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) con diagnóstico de bronquitis o bronquiolitis durante el periodo de inclusión. Todos ellos, al ingreso recibieron como primera terapia de soporte respiratorio oxigenoterapia de alto flujo (o se continuó con su aplicación si habían iniciado dicha terapia en su hospital de origen). Se recogieron las variables descritas en el material y método para la realización posterior del análisis descriptivo y analítico de los datos.

Del total de pacientes ingresados un 60,4% eran varones y un 39,6% mujeres (figura 5.1). La edad media al ingreso fue de 4,58 meses  $\pm$ 6,41 (mediana de 2 meses).

#### Distribución por sexo

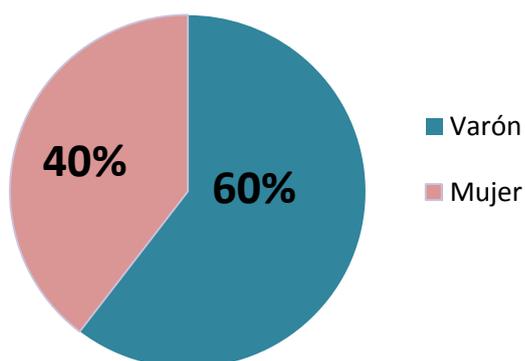


Figura 5.1 Distribución por sexo de los pacientes

Un total de 32 pacientes correspondían a la época neonatal con una edad menor a 28 días de vida a su ingreso en la UCIP, (siendo 9 días de vida el paciente de menor edad que precisó ingreso por un cuadro de dificultad respiratoria en contexto de bronquiolitis). La mayoría de los pacientes, un total de 117 pacientes que corresponde a un 78% del total, tenían al ingreso una edad inferior o igual a 6 meses (incluido en dicho porcentaje los pacientes neonatos). Un 10,7% de los pacientes tenían una edad comprendida entre 6-12 meses, un 7,4% entre 12-18 meses y sólo 5 pacientes (un 3,4% del total) tenían una edad al ingreso entre 18-24 meses (figura 5.2). El peso medio al ingreso fue de 5,26  $\pm$ 2,52 kilos (con una mediana de 4,39 kg).

## Distribución de edades al ingreso en UCIP.

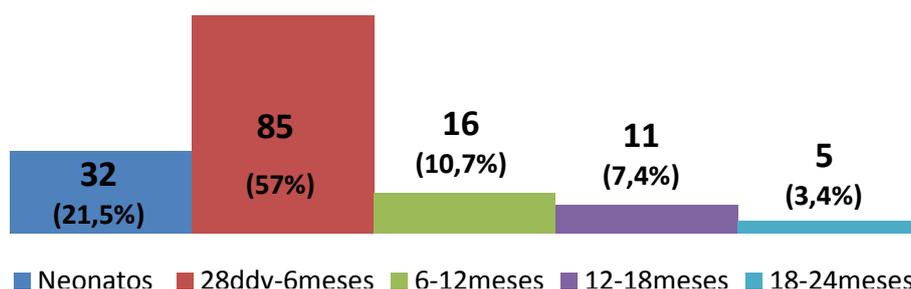


Figura 5.2. Distribución por edades de los pacientes.

Hasta un 31,5% de los pacientes tenía antecedente de prematuridad, con una edad gestacional al nacimiento media de 31,25 semanas. Un 8,1% del total de pacientes tenía antecedente de displasia broncopulmonar (DBP) y un 19,5% contaba con antecedentes de patología respiratoria (entre los cuales se incluyen a aquellos pacientes con antecedente de displasia broncopulmonar). Un 21,5% de los pacientes de la muestra tenían antecedente de patología cardíaca (incluyendo cualquier tipo de patología cardíaca aunque no tuviera repercusión hemodinámica o tratamiento domiciliario) y un 13,5% antecedente de patología neurológica (figura 5.3).

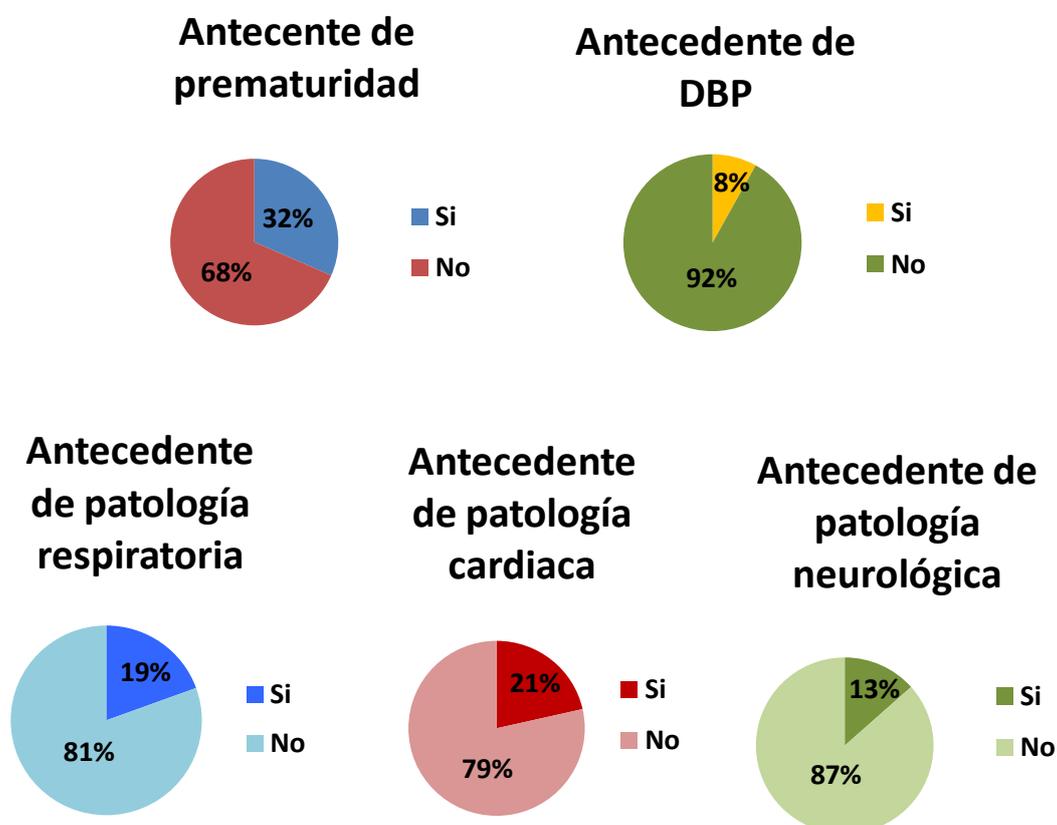


Figura 5.3. Distribución de los antecedentes clínicos de los pacientes.

La mayoría de los pacientes ingresaban en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos a las 48-72 horas de inicio de la sintomatología del cuadro respiratorio de bronquitis o bronquiolitis (media de horas de evolución del cuadro de 51,82 con una mediana de 48 horas).

Entre las variables clínicas previas al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo se recogió una frecuencia cardíaca media de los pacientes de 165  $\pm$ 27 lpm y una frecuencia respiratoria de 60  $\pm$ 14 rpm. En la gasometría previa al inicio del soporte respiratorio se encontró una pCO<sub>2</sub> media de 58,19  $\pm$ 17,82 mmHg. Se recogió la gravedad de la bronquiolitis al ingreso según el SCORE Wood-Downes-Ferrés siendo la media de 7  $\pm$ 2 (con una mediana de 7). Solo presentaban al ingreso un SCORE leve (entre 0-3 puntos) 7 pacientes (4,7% del total). La mayoría de los pacientes presentaban un SCORE moderado (57%) o grave (38%). En la tabla 5.1. se recogen estos resultados.

	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desv. Típica</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>pCO<sub>2</sub> pre-conexión</b>	58,19 mmHg	56,50mmHg	17,82	29	123
<b>FC pre-conexión</b>	165 lpm	165 lpm	27	94	257
<b>FR pre-conexión</b>	60 rpm	60 rpm	14	22	98
<b>SatO<sub>2</sub> pre-conexión</b>	95,85%	97%	5,47	82	100
<b>FiO<sub>2</sub> pre-conexión</b>	0,39	0,35	0,173	0,21	1
<b>SCORE</b>	7	7	2	2	11

Tabla 5.1. Variables previas al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo.

Si se analizan por grupos de edades las variables clínicas y gasométricas al ingreso en la UCI pediátrica, se observa que los pacientes neonatos y menores de 6 meses presentan niveles de pCO<sub>2</sub> superiores en comparación al resto de grupos (63,62  $\pm$ 16,12 mmHg y 59,41  $\pm$ 18,37 mmHg respectivamente). En el resto de grupos de edad presentaron unos niveles de pCO<sub>2</sub> de 49,92  $\pm$ 17,15 mmHg (en el grupo de pacientes entre 6-12 meses); una pCO<sub>2</sub> de 49,18  $\pm$ 12,84 mmHg (en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 12 y 18 meses) y de 41  $\pm$ 5,56 mmHg (en el grupo de edad comprendido entre los 18-24 meses). (Tabla 5.2)

La frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria media al ingreso entre los pacientes menores de 28 días de vida fueron superiores en comparación con los demás grupos de edades, siendo estas de 168  $\pm$ 33 lpm y 63,32  $\pm$ 15 rpm (ambas

superiores a la media global). En contraposición, el grupo de pacientes con edades comprendidas entre los 18-24 meses, fue el grupo que presentó unas frecuencias cardiacas y respiratorias menores al ingreso ( $150 \pm 15$  lpm y  $52 \pm 6$  rpm) (Tabla 5.2).

El SCORE de gravedad de la bronquiolitis fue de 7 puntos para todos los grupos de edad salvo para los pacientes con edades comprendidas entre los 6-12 meses que ingresaron con un SCORE de  $8 \pm 2$  y entre los 18-24 meses que presentaban la puntuación de gravedad de la bronquiolitis más bajo con un SCORE medio de 6 puntos al ingreso. (Tabla 5.2)

		pCO <sub>2</sub> (mmHg)	SCORE	FR (rpm)	FC (lpm)
<b>Neonatos</b>	Media	63,62	7	63	168
	Desv. Típica	16,12	2	15	33
	Mediana	60	7	60	170
<b>1 – 6 meses</b>	Media	59,41	7	60	165
	Desv. Típica	18,37	2	14	21
	Mediana	56	7	60	167
<b>6 – 12 meses</b>	Media	49,92	8	60	160
	Desv. Típica	17,25	2	13	51
	Mediana	49	8	60	155
<b>12 – 18 meses</b>	Media	49,18	7	56	165
	Desv. Típica	12,84	1	14	18
	Mediana	48	7,5	60	169
<b>18 – 24 meses</b>	Media	41	6	52	150
	Desv. Típica	5,56	3	14	15
	Mediana	40	5	51	150

Tabla 5.2 Variables previas al inicio de la OAF según grupo de edad.

Un 6% de los pacientes que ingresaron para oxigenoterapia de alto flujo no había recibido ningún tipo de soporte respiratorio previo. Un 41,6% recibían aporte de fuente externa de oxígeno para mantener saturaciones con gafas nasales y un 45% portaban mascarilla Venturi.

Un total de 11 pacientes (7,4%) que ingresaron en UCIP ya habían iniciado la oxigenoterapia de alto flujo como modalidad de soporte respiratorio en su hospital de origen. (Figura 5.4). La FiO<sub>2</sub> media al ingreso de los pacientes fue de 0,39 (con una

mediana de 0,35) con una saturación media de 95,8% y un cociente  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$  de 277.

### Soporte respiratorio previo

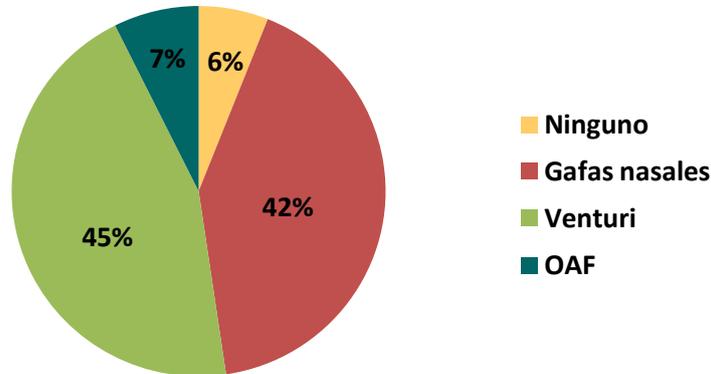


Figura 5.4. Soporte respiratorio recibido, previo al inicio de la OAF.

De todos los pacientes analizados, 58 pacientes (un 38,9%) procedían trasladados de otro hospital, un 34,9% ingresaron procedentes de la planta de hospitalización de nuestro propio hospital y un 26,2% ingresaron directamente desde urgencias. (Figura 5.5).

### Procedencia de los pacientes

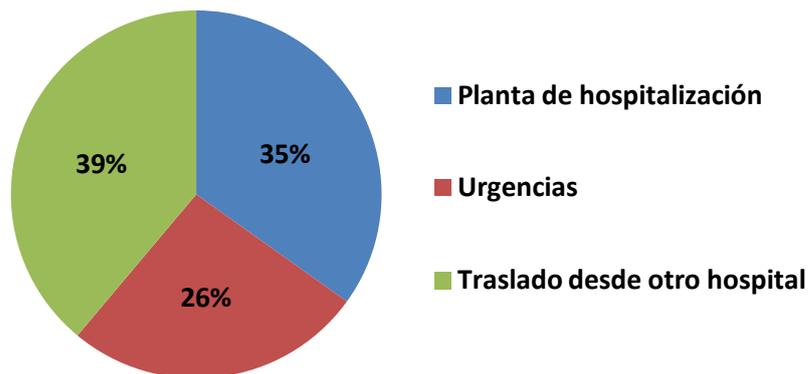
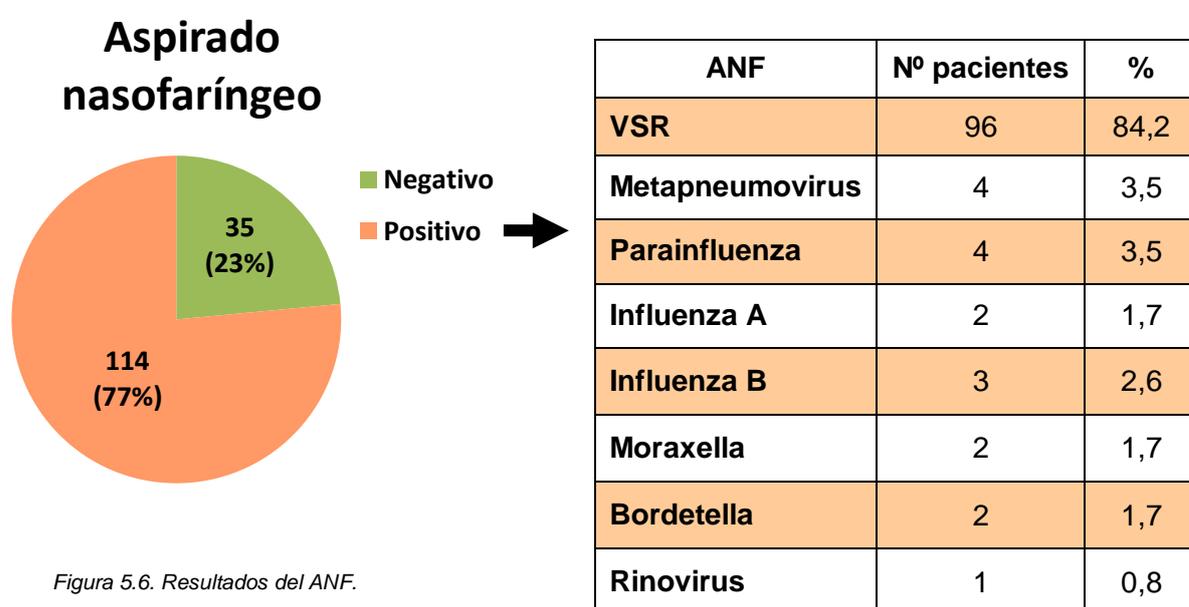


Figura 5.5. Procedencia de los pacientes al ingreso en UCI para OAF.

Se analizó además el aislamiento o no de un virus respiratorio en el aspirado nasofaríngeo. Ya que en todo ingreso hospitalario con cuadro respiratorio ya sea por bronquitis o bronquiolitis se recoge una muestra de ANF (previo al ingreso para control

epidemiológico y control de medidas de aislamiento), teníamos acceso a estos resultados.

En un 23,5% de los pacientes no se aisló ningún virus en el ANF. En 114 pacientes (76,4% del total) en los que se aisló algún virus respiratorio, el más frecuente fue el aislamiento del virus sincitial respiratorio (VSR) que se aisló hasta en el 84,2% de las muestras que fueron positivas (en 96 pacientes). Le siguen en frecuencia aunque, con una prevalencia de aislamiento mucho menor, el virus influenza, parainfluenza, metapneumovirus y en un caso se aisló un rinovirus. En dos pacientes fue positivo para Moraxella y en otros dos para Bordetella. (Figura 5.6)



Un total de 112 pacientes (75,2%) respondieron a la oxigenoterapia de alto flujo y no fue necesaria su escalada a otras modalidades de soporte respiratorio. En 37 pacientes (24,8%) fracasó la oxigenoterapia de alto flujo y fue necesario el cambio y la escalada a otra modalidad de soporte respiratorio.

En 22 de esos 37 pacientes (59%) se inició ventilación no invasiva (CPAP o BIPAP) con adecuada respuesta y sin necesidad de una mayor escalada de soporte respiratorio. Sin embargo, en 15 pacientes (41% de los casos en los que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo), fue necesaria la intubación y ventilación mecánica invasiva. (Figura 5.7).

Del total de 37 pacientes que precisaron escalada de soporte respiratorio por falta de respuesta a la oxigenoterapia de alto flujo, 18 pacientes eran varones (48,6%) y 19 eran mujeres (51,4%). Si se analiza la tasa de éxito agrupado por sexos se concluye que, de los 90 pacientes varones que ingresaron en UCI pediátrica para iniciar OAF, ésta fue efectiva en 72 (es decir en un 80% de los varones). Sin embargo de las 59 mujeres que ingresaron, la OAF fue efectiva en 40 de ellas por adecuada respuesta (es decir un 67,8%).

## Respuesta a la OAF

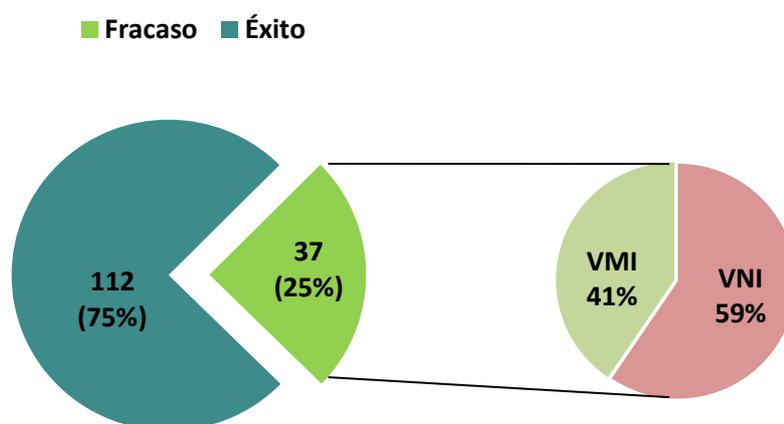


Figura 5.7. Respuesta a la OAF. En los casos que fracasó se recoge la modalidad instaurada.

Al analizar la tasa de éxito según grupo de edad al que corresponden los pacientes se observa que la tasa de éxito entre los pacientes neonatos fue del 75%; en el grupo comprendido entre los 28 días de vida y los 6 meses de un 72,9%; entre los 6 meses y los 12 meses de un 87,5%; entre los 12 y 18 meses de un 72,7% y entre aquellos de edades comprendidas entre 18 y 24 meses la OAF fue efectiva en el 80% de los pacientes ingresados con dicha edad en el momento de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. (Tabla 5.3)

Se comparó de forma retrospectiva las variables clínicas, gasométricas y la gravedad de la bronquiolitis según la escala de Wood-Downes, previas al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo, entre el grupo de respondedores vs el grupo de no respondedores. (Tabla 5.4).

	Respuesta a la OAF	Nº pacientes	%
<b>Neonatos</b>	Éxito	24	75
	Fracaso	8	25
	Total	32	100
<b>1 – 6 meses</b>	Éxito	62	72,9
	Fracaso	23	27,1
	Total	85	100
<b>6 – 12 meses</b>	Éxito	14	87,5
	Fracaso	2	12,5
	Total	16	100
<b>12 – 18 meses</b>	Éxito	8	72,7
	Fracaso	3	27,3
	Total	11	100
<b>18 – 24 meses</b>	Éxito	4	80
	Fracaso	1	20
	Total	5	100

Tabla 5.3. Respuesta a la OAF en función del grupo de edad.

Se observa que en aquellos pacientes que respondieron adecuadamente a la oxigenoterapia de alto flujo tenían una menor frecuencia cardiaca, una menor frecuencia respiratoria con unos niveles menores  $pCO_2$  y un menor *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis al ingreso en la UCIP frente al grupo en el que fracasó la oxigenoterapia.

Entre el grupo de respondedores la frecuencia cardiaca al ingreso media fue de  $164 \pm 29$  lpm (mediana de 160lpm) y la frecuencia respiratoria de  $58 \pm 14$  rpm (mediana de 60 rpm). En el grupo de no respondedores, tenían al ingreso una frecuencia cardiaca media de  $167 \pm 21$  lpm (mediana de 170 lpm) y una frecuencia respiratoria de  $63 \pm 16$  rpm.

El nivel de  $pCO_2$  era menor entre los pacientes que fue exitosa la OAF vs en aquellos que fracasó (56,59  $\pm$ 15,3 mmHg vs 62,54  $\pm$ 23,04 mmHg) así como el *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis (6 vs 7). Además, en el grupo de respondedores, la media de peso fue ligeramente superior en comparación con el grupo en el que fracasó la OAF (5,29  $\pm$ 2,5 kg vs 5,16  $\pm$ 2,64 kg).

		pCO <sub>2</sub> (mmHg)	SCORE	FC (lpm)	FR (rpm)	Peso (kg)
<b>Éxito</b>	Media	56,59	6	164	58	5,29
	Desv. típica	15,31	2	29	14	2,50
	Mediana	55	6	160	60	4,40
<b>Fracaso</b>	Media	62,54	7	167	63	5,16
	Desv. típica	23,04	2	21	16	2,64
	Mediana	58	7	170	60	4,2
<b>Total</b>	Media	58,19	7	165	60	5,26
	Desv. típica	17,82	2	27	14	2,52
	Mediana	56,5	7	165	60	4,39

Tabla 5.4. Variables previas al inicio de la OAF en el grupo de respondedores vs no respondedores.

El ANF fue positivo en un 76,7% de los pacientes respondedores y en un 75,6% de los no respondedores.

En el total de la muestra analizada, la media de días de ingreso en UCIP fue de 7 días. Se observaron diferencias de estancia entre aquellos pacientes entre los que tuvo éxito frente a los que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo. Entre aquellos que la oxigenoterapia fue eficaz la media de días de estancia fue de 4,65 días (mediana de 4 días). Sin embargo, entre aquellos que fracasó, la media de días de ingreso en UCIP se elevó hasta los 14 días (mediana de 14 días). (Tabla 5.4).

La estancia en UCIP fue mayor entre aquellos pacientes que presentaban una bronquiolitis grave (una puntuación igual o superior a 8 puntos según la escala de gravedad de la bronquiolitis de Wood-Downes). Entre estos pacientes, la media de estancia en UCI se elevó hasta los 8,2 días. Sin embargo entre el grupo de pacientes con una bronquiolitis leve o moderada, la estancia en UCIP fue menor de 6,5 días en ambos casos.

Al analizar entre el grupo de respondedores vs el grupo de no respondedores los días de estancia hospitalaria y los días en los que es necesario mantener una oxigenoterapia suplementaria (sea cual sea su modalidad de administración) se observa que entre aquellos pacientes entre los que fracasó la oxigenoterapia tuvieron más días de ingreso hospitalario y un mayor número de días de necesidad de oxigenoterapia suplementaria. Entre el grupo de pacientes que respondieron a la oxigenoterapia de alto flujo la media de estancia hospitalaria fue de 11 días (mediana de 9 días) con una necesidad media de oxigenoterapia suplementaria de 10 días

(mediana de 7 días). Entre aquellos que fracasó la OAF, la estancia hospitalaria se elevó a 20,8 días de media (mediana de 14 días) con una necesidad de oxigenoterapia suplementaria de 18 días (mediana de 12 días). (Tabla 5.4).

		Días de ingreso en UCI	Días de ingreso hospitalario	Días de oxigenoterapia
<b>Éxito OAF</b>	Media	4,65	10,97	10,6
	Mediana	4	9	7
	Desv. típica	3,94	6,99	18,4
<b>Fracaso OAF</b>	Media	14,7	20,83	17,97
	Mediana	14	14	12
	Desv. típica	9	20	19,3
<b>Total</b>	Media	7	13,53	12,47
	Mediana	5	10	8
	Desv. típica	9	12,64	18,9

Tabla 5.4. Días de UCI, ingreso y oxigenoterapia en el grupo de respondedores y no respondedores.

Al analizar la duración de la estancia en UCIP, los días de estancia hospitalaria y los días de necesidad de oxigenoterapia suplementaria por grupos de edades se observa que los pacientes con menos de 28 días de vida al ingreso, seguidos por los de edades comprendidas entre los 1-6 meses y los pacientes entre 18-24 meses fueron los grupos en los que más se prolongó de media la estancia en UCIP (media de 8,5 días, 7,15 días y 7,20 días respectivamente). Además fueron estos mismos grupos los que requirieron más días de ingreso hospitalario. Los lactantes menores de 6 meses fueron los que más días de oxigenoterapia suplementaria precisaron con una media de 13 días (mediana de 9 y 8 días) frente al resto de grupos de edades entre los que las necesidades de oxigenoterapia fueron inferiores a los 10 días. (Tabla 5.5).

Las horas durante las que se mantuvo la oxigenoterapia de alto flujo fueron de media unas 70 horas. Sin embargo, son claras las diferencias entre las horas durante las que se mantuvo la OAF entre aquellos que resultó eficaz la OAF vs entre aquellos que fracasó. En aquellos pacientes en los que se mantuvo la OAF por adecuada respuesta y en los que no fue necesaria la escalada de soporte respiratorio se prolongó su aplicación durante una media de 84 horas (con una mediana de 72 horas). En contraposición, entre aquellos pacientes en los que fracasó la OAF y precisaron un aumento del soporte respiratorio que sólo mantuvieron esta modalidad durante 21 horas (mediana de 10 horas).

		Días de ingreso en UCI	Días de ingreso hospitalario	Días de O <sub>2</sub>
Neonato	Media	8,55	16,45	13,03
	Desv. Típica	10,04	15,57	15,2
	Mediana	5	11	9
1 – 6 meses	Media	7,15	13,75	13,46
	Desv. Típica	9,2	12,32	22,06
	Mediana	5	10	8
6 – 12 meses	Media	5,64	11,92	9,85
	Desv. Típica	8,9	12,69	13,32
	Mediana	3	8	5
12 – 18 meses	Media	4,44	6,58	4,75
	Desv. Típica	1,82	3,05	3,10
	Mediana	3,50	5,5	4,50
18 – 24 meses	Media	7,20	13,8	8,80
	Desv. Típica	9,5	10,8	7,59
	Mediana	3	7	8

Tabla 5.5. Días de ingreso en UCIP, días de ingreso hospitalario y necesidad de oxigenoterapia suplementaria en función del grupo de edad.

## 5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El objetivo principal de este estudio es identificar si hay alguna variable clínica, demográfica, analítica o microbiológica de las que se recogen en la base de datos que pueda predecir el éxito de la oxigenoterapia de alto flujo o su fracaso. De esta forma, se podría seleccionar de antemano a aquellos pacientes en los que es más probable una respuesta positiva a la OAF y por lo tanto estaría más indicada su utilización.

Antes de realizar el análisis estadístico se comprueba la distribución normal o no de las variables que se recogen en la base de datos. Ya que se cuenta con una muestra con un número superior a los 30 pacientes, se analiza la normalidad de las variables utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). De las variables recogidas siguen una distribución normal la pCO<sub>2</sub> previo al inicio de la OAF, la frecuencia respiratoria y el cociente SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (siendo p>0,05). Por lo que al aplicar el análisis estadístico sobre estas variables cuantitativas se utilizarán test paramétricos. En el resto de

variables cuantitativas, al no seguir una distribución normal, se utilizarán test no paramétricos.

		<b>Éxito OAF (n = 112)</b>		<b>Fracaso OAF (n = 37)</b>		<b>p</b>
Sexo	Hombre	72	64,3%	18	48,6%	0,092
	Mujer	49	43,4%	19	51,4%	
Edad		4,40 meses		4,46 meses		0,88
Edad	< 28 ddv	24	21,4%	8	21,6	0,395
	1 – 6 meses	62	55,4%	23	62,2%	
	6 – 12 meses	14	12,5%	2	5,4%	
	12 – 18 meses	8	7,1%	3	8,1%	
	18 – 24 meses	4	3,6%	1	2,7%	
Peso		5,29 kg		5,16 kg		0,58
Antecedente prematuridad	No	78	70%	24	64,5%	0,588
	Sí	34	30%	13	35,1%	
Antecedente de displasia broncopulmonar	No	103	91,7%	34	92%	0,98
	Sí	9	8%	3	8,1%	
Antecedente de patología respiratoria	No	90	80,4%	30	81%	0,923
	Sí	22	19,6%	7	18,9%	
Antecedente de patología cardiaca	No	87	77,7%	30	81%	0,662
	Sí	25	22,3%	7	19%	
Antecedente de patología neurológica	No	98	87,5%	30	81%	0,267
	Sí	13	11,6%	7	19%	
ANF	Negativo	26	23,3%	9	28,1%	0,89
	Positivo	86	76,7%	28	71,8%	

Tabla 5.6. Distribución de las variables entre el grupo de respondedores vs no respondedores.

Tal como aparece reflejado en la anterior tabla (5.6), entre el grupo de pacientes que respondieron adecuadamente a la oxigenoterapia de alto flujo vs aquellos en los que fracasó no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo de los pacientes, la edad (en meses), el grupo de edad al que pertenecían y el peso. Tampoco se encontraron diferencias en relación al antecedente o no de prematuridad, patología respiratoria, displasia broncopulmonar, patología neurológica o patología cardíaca entre el grupo de respondedores y no respondedores. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados en el aspirado de virus nasofaríngeo entre ambos grupos (p=0,89).

En cuanto a las variables clínicas previas al inicio de la oxigenoterapia (frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca), se observó que en el grupo de respondedores a la oxigenoterapia de alto flujo presentaban una menor frecuencia cardíaca y una menor frecuencia respiratoria al ingreso vs el grupo de no respondedores. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0,52, p=0,13 respectivamente). (Tabla 5.7)

	<b>Respondedores a la OAF</b>	<b>No respondedores a la OAF</b>	<b>p</b>
<b>FC (lpm)</b>	160	170	0,521 <sup>a</sup>
<b>FR (rpm)</b>	58 ±14	63 ±16	0,13 <sup>b</sup>
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	56,59 ±15,31	62,54 ±23,04	0,083 <sup>b</sup>
<b>SCORE</b>	6	7	<b>0,032<sup>a</sup></b>
<b>Horas de evolución</b>	36	48	0,39 <sup>a</sup>
<b>SatO<sub>2</sub> (%)</b>	97	96	0,425 <sup>a</sup>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,35	0,35	0,655 <sup>a</sup>
<b>SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	279,3 ±83,2	270,9 ±82	0,597 <sup>b</sup>

\* Tabla 5.7. Diferencias entre las variables clínicas y gasométricas entre el grupo de respondedores vs no respondedores. En la tabla se reflejan las medias y desviaciones para las variables que siguen una distribución normal y las medianas para aquellas con distribución no normal. U de Mann-Whitney <sup>a</sup> (test no paramétrico). T-Student (test paramétrico). <sup>b</sup> Se considera que las diferencias son estadísticamente significativas si p<0,05.

En cuanto a las variables gasométricas, los pacientes entre los que fracasó la OAF presentaban unos niveles de pCO<sub>2</sub> más elevados frente al grupo de no respondedores. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística (p=0,083). Dada la tendencia encontrada se analizó si había un nivel de pCO<sub>2</sub> a partir del cual pudiera

ser predictor del fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo. Se encontró que un nivel de pCO<sub>2</sub> inicial igual o superior a 75 mmHg era factor predictor de fracaso a la terapia de alto flujo (p=0,043). (Tabla 5.7).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la saturación inicial, la FiO<sub>2</sub> requerida, el cociente SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, el tipo de soporte previo al inicio de la OAF, ni las horas de evolución del cuadro respiratorio entre el grupo de respondedores vs el grupo de no respondedores. (Tabla 5.7).

Sin embargo, el SCORE de gravedad de la bronquiolitis sí era significativamente mayor entre el grupo que fracasó la OAF vs entre aquellos que resultó eficaz (p=0,032). El SCORE de gravedad de la bronquiolitis también podría ser un factor predictor de fracaso de la oxigenoterapia. (Tabla 5.7).

En cuanto a las horas durante las que se mantuvo la OAF se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de respondedores y no respondedores. Entre aquellos que la OAF fue exitosa, ésta se mantuvo una mediana de 72 horas, sin embargo entre aquellos en los que fracasó se mantuvo una mediana de 10 horas. (p=0,001). Es decir, en el grupo de no respondedores se mantuvo un menor número de horas la OAF ya que fue necesario escalar, de una forma temprana, a otras modalidades de asistencia respiratoria ya fuera invasiva o no invasiva.

Entre el grupo de no respondedores a la OAF, y por tanto que precisaron asistencia ventilatorio con otros soportes de ventilación ya fuera no invasiva o invasiva, permanecieron más días de ingreso hospitalario en UCI pediátrica, tuvieron una mayor estancia hospitalaria y precisaron mayores días de oxigenoterapia suplementaria vs el grupo de respondedores (p<0,001 en todos los casos). (Tabla 5.8).

	Éxito a OAF	Fracaso a OAF	p
Días de ingreso en UCI - P	4 días	9 días	<0,001 <sup>a</sup>
Días de ingreso hospitalario	9 días	14 días	<0,001 <sup>a</sup>
Días de oxigenoterapia	7 días	12 días	<0,001 <sup>a</sup>

Tabla 5.8. Diferencias en los días de UCIP, ingreso hospitalario y días de O<sub>2</sub> entre el grupo de respondedores vs no respondedores. Se recogen las medianas de días en ambos grupos al no seguir una distribución normal. Se realiza el contraste de hipótesis utilizando el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Se considera que las diferencias son estadísticamente significativas si p<0,05.

Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de días que permanecen ingresados los pacientes en UCI, ni los días totales de ingreso hospitalario en función de la gravedad de la bronquiolitis (clasificada esta como crisis leve, moderada o grave), ( $p=0,221$  y  $p=0,475$ ). Tampoco resulta estadísticamente significativo mayor los días que precisan oxigenoterapia suplementaria aquellos pacientes con bronquiolitis más graves ( $p=0,713$ ).

Dado los resultados anteriormente descritos, en los que no se observa una relación entre la gravedad de la bronquiolitis (leve, moderada, grave) y los días de ingreso en UCI, los días de ingreso hospitalario y los días que precisaron oxigenoterapia suplementaria, se analiza esta misma relación pero con el *SCORE* obtenido de la escala de gravedad de la bronquiolitis. Analizando la relación entre los días de ingreso y el *SCORE* de gravedad tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,246$  para los días de ingreso en UCI;  $p=0,715$  para los días de ingreso hospitalario;  $p=0,793$  para los días que se precisó soporte respiratorio). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de  $pCO_2$  en la gasometría y los días de ingreso en UCIP ( $p=0,469$ ).

Al analizar según los grupos de edad, las variables  $pCO_2$ , frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y el *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de  $pCO_2$  encontrados según el grupo de edad al que pertenecen los pacientes ( $p=0,020$ ). Sin embargo no se observan diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca ni en la puntuación de gravedad de la bronquiolitis según la edad de los pacientes. (Tabla 5.9)

	Neonatos	1 – 6 meses	6 – 12 meses	12 – 18 meses	18 – 24 meses	p
<b><math>pCO_2</math></b>	63,6 $\pm$ 16,1	59,4 $\pm$ 18,3	49,9 $\pm$ 17,2	49,1 $\pm$ 12,8	41 $\pm$ 5,56	<b>0,020<sup>a</sup></b>
<b>SCORE</b>	7	7	8	7,5	5	0,263 <sup>b</sup>
<b>FR</b>	63 $\pm$ 15	60 $\pm$ 14	60 $\pm$ 13	56 $\pm$ 14	52 $\pm$ 14	0,408 <sup>a</sup>
<b>FC</b>	170	167	155	169	150	0,397 <sup>b</sup>

5.9. Distribución de las variables en función del grupo de edad. En la tabla aparecen reflejadas las medias en las variables normales y la mediana para aquellas no normales. Test paramétrico ANOVA <sup>a</sup>. Test no paramétrico Kruskal-Wallis <sup>b</sup> para el contraste de hipótesis. Se considera que las diferencias son estadísticamente significativas si  $p < 0,05$ .

Sí se encontraron niveles de dióxido de carbono significativamente mayores entre aquellos pacientes de menor edad (sobre todo entre los neonatos y los menores de 6

meses). Estos niveles de pCO<sub>2</sub> son progresivamente menores según aumenta la edad de los pacientes al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (p=0,020). (Tabla 5.9)

Al estratificar la muestra por grupos de edad, se observan diferencias estadísticamente significativas en los días que permanecen los pacientes ingresados en la UCI y los días de ingreso hospitalario en función del grupo de edad al que pertenecen (p=0,029 y p=0,003 respectivamente). Los neonatos, y los lactantes menores de 6 meses son los que permanecen más días de ingreso en UCIP y cuentan con más días de ingreso hospitalario en relación con el resto de pacientes que permanecen menos días ingresados. Similares resultados se observan analizando los días que precisan oxigenoterapia suplementaria (p=0,005). (Tabla 5.10).

Sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la gravedad de la bronquiolitis según la edad de los pacientes (p=0,337). (Tabla 5.10).

		Neonato	1 – 6 meses	6 – 12 meses	12 – 18 meses	18 – 24 meses	p
<b>Gravedad bronquiolitis</b>	Leve	2	4	1	0	1	0,337
	Moderada	19	52	5	6	3	
	Grave	11	29	10	5	1	
<b>Días de ingreso en UCIP</b>		5	5	3	3,5	3	<b>0,029<sup>a</sup></b>
<b>Días de ingreso hospitalario</b>		11	10	8	5,5	7	<b>0,003<sup>a</sup></b>
<b>Días de oxigenoterapia</b>		9	8	5	4,5	5	<b>0,005<sup>a</sup></b>

Tabla 5.10. Nivel de gravedad de la bronquiolitis y necesidad de días de ingreso en UCIP, hospitalario y oxigenoterapia suplementaria en función del grupo de edad. Al no seguir la muestra una distribución normal se recogen las medianas y se aplica el test no paramétrico Kruskal-Wallis<sup>a</sup>. Se considera que las diferencias son estadísticamente significativas si p<0,05.

## 6. DISCUSIÓN.

La bronquiolitis aguda y los cuadros de bronquitis aguda en lactantes constituyen la principal causa de ingreso en lactantes en los meses de invierno y, hasta un 5-15% de ellos, precisan ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. <sup>(1, 2, 8, 9)</sup>

A pesar de los recientes estudios que investigan acerca del uso y las ventajas de la solución salina hipertónica nebulizada y la utilización de adrenalina, el tratamiento de estos pacientes se basa en la terapia de apoyo con fluidoterapia y el soporte respiratorio debido a la falta de fármacos eficaces para el tratamiento de esta patología (principalmente de la bronquiolitis). <sup>(2, 11, 14, 15, 16)</sup>

En los últimos años, la oxigenoterapia con cánulas nasales de alto flujo se ha descrito como una alternativa útil y segura a la oxigenoterapia convencional para el tratamiento de estos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. <sup>(21)</sup> Se han publicado múltiples estudios en los que se concluye la efectividad y la adecuada respuesta clínica de los pacientes tras el inicio de este sistema de soporte respiratorio. <sup>(2, 28, 34, 14, 31, 41)</sup> Además son varios los estudios que apoyan el uso de este sistema en una planta de hospitalización o en urgencias pediátricas debido a los buenos resultados que se obtienen y la menor necesidad de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. <sup>(9, 14, 23, 51)</sup>

En esta línea de un mayor uso de la oxigenoterapia de alto flujo en lactantes con bronquiolitis y bronquitis, se ha investigado acerca de qué características demográficas, clínicas o analíticas podrían seleccionar o predecir qué grupo de pacientes podrían tener una mayor probabilidad de éxito con el uso de este soporte respiratorio. Se ha descrito que los niveles de pCO<sub>2</sub>, pH, la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardiaca, <sup>(21, 24, 45, 53, 54)</sup> previas al inicio de la oxigenoterapia, pueden estar relacionadas con el éxito o fracaso.

Por todo lo previamente descrito, parece importante y de gran utilidad la realización de este estudio retrospectivo con el fin de conocer las características clínicas, demográficas, microbiológicas y gasométricas de nuestros pacientes que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos para inicio de oxigenoterapia de alto flujo en contexto de cuadro de bronquitis o bronquiolitis.

Además, en relación con estudios previamente publicados, se analiza si en nuestra población existe alguna variable clínica, demográfica, analítica o microbiológica que se relacione con el éxito o el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo. Ya que, de esta forma, podría permitir seleccionar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de

éxito o plantearse en ellos el inicio de este soporte respiratorio fuera de una Unidad de Cuidados Intensivos (como ya se realiza en otros hospitales con buenos resultados).

En nuestro estudio se recoge una muestra de 149 pacientes, en la que la mayoría de los pacientes fueron lactantes menores de 6 meses que ingresaron para inicio de oxigenoterapia de alto flujo ante cuadros de insuficiencia respiratoria. En la mayoría de ellos se aisló algún virus en el aspirado nasofaríngeo siendo el más frecuente el VSR. Ello concuerda con los resultados publicados en otros estudios en los que el VSR suele ser el responsable más frecuente de cuadros de dificultad respiratoria en lactantes. <sup>(2, 8)</sup>

En nuestra población, la tasa de éxito de la oxigenoterapia de alto flujo fue del 75%, precisando, en 15 pacientes, ventilación mecánica invasiva por falta de respuesta. En otros estudios, se describe una tasa de respuesta similar (entre el 60-90% según la fuente consultada). <sup>(3, 15, 37, 47, 49)</sup>

Al analizar las características entre el grupo de respondedores y no respondedores, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo de los pacientes, la edad (en meses), el peso, el antecedente o no de prematuridad, de displasia broncopulmonar, de patología respiratoria, de patología neurológica o cardíaca. Resultados similares aportan otros estudios en los que también se analizó las diferencias entre el grupo de respondedores y no respondedores a la OAF. <sup>(21, 24, 45, 53, 54)</sup>

Tampoco se encontró en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de respondedores y no respondedores en cuanto a la positividad o no del aspirado nasofaríngeo, el tipo de soporte respiratorio utilizado previo al inicio de la OAF, las horas de evolución del cuadro respiratorio, ni en el cociente  $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ .

Sí que se observó que, aquellos pacientes que respondieron adecuadamente a la oxigenoterapia de alto flujo, presentaban una menor frecuencia cardíaca y una menor frecuencia respiratoria que el grupo de no respondedores. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p=0,52$ ;  $p=0,13$ ).

En tres estudios publicados <sup>(24, 45, 53)</sup>, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia respiratoria entre el grupo de respondedores vs no respondedores, siendo mayor la frecuencia respiratoria en el grupo en el que fracasó la oxigenoterapia. Sin embargo, en nuestra muestra, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Además, en uno de los estudios publicados <sup>(45)</sup> una frecuencia cardíaca previa al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo menor a 146 lpm se relacionó como un factor

predicador de éxito de la oxigenoterapia. Sin embargo, en nuestro estudio (al igual que en otros publicados) <sup>(21, 24, 53)</sup> no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia cardiaca en el grupo de respondedores vs el grupo de pacientes en el que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo.

En nuestro estudio, se observaron diferencias en los niveles de pCO<sub>2</sub> obtenidos por gasometría previo al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo, entre el grupo de respondedores vs el grupo de no respondedores. Los niveles de pCO<sub>2</sub> fueron más elevados en el grupo de no respondedores vs al grupo de respondedores. Además se halló que una hipercapnia moderada-grave con un nivel de pCO<sub>2</sub> ≥75 mmHg era factor predictor de fracaso de la terapia de alto flujo (p=0,043).

Esto resultados concuerdan con los resultados publicados en otros estudios <sup>(21, 24, 53)</sup> en los que unos niveles elevados de pCO<sub>2</sub> también se relacionaron con el fracaso de la OAF. A la vista de los resultados aportados por nuestro estudio, y en correlación a otros previos publicados, podría considerarse el nivel de pCO<sub>2</sub> como un factor predictor de fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo.

Al analizar las diferencias entre el grupo de respondedores frente al de no respondedores, el *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis también fue significativamente mayor entre el grupo de no respondedores en relación al grupo de respondedores (p=0,032). El *SCORE* de gravedad de bronquiolitis también podría ser considerado como un factor predictor de fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo.

En nuestro estudio, se observó que, en aquellos pacientes entre los que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo y fue necesaria la escalada a otros soportes respiratorios, ésta se retiró con una mediana de 10 horas. Sin embargo en el grupo de respondedores se mantuvo una mediana de 72 horas (p=0,001). Es decir, en el grupo en el que no fue efectiva la oxigenoterapia de alto flujo, en mucho de los casos, antes de las 12 horas desde su inicio fue necesaria la escalada a otros sistemas de soporte respiratorio. Dado los resultados expuestos parece razonable recomendar una vigilancia estrecha de los pacientes, sobre todo al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo, para detectar aquellos pacientes entre los que no está siendo efectiva y pasar a otras modalidades de soporte respiratorio.

Similares recomendaciones aportan otros estudios en los que se aconseja una vigilancia estrecha de los pacientes, sobre todo en las primeras horas tras el inicio de la oxigenoterapia. <sup>(51, 52)</sup> En esta línea, son varios los estudios que informan que el grupo de no respondedores se podría identificar por la no normalización de las variables cardiorrespiratorias tras el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo. <sup>(27, 36, 51, 54)</sup>

Al analizar los días de ingreso en UCIP, los pacientes que no respondieron de forma adecuada a la oxigenoterapia de alto flujo y, por tanto, necesitaron una escalada de soporte respiratorio, permanecieron más días en la Unidad de Cuidados Intensivos, precisaron más días de ingreso hospitalario y tuvieron una necesidad de oxigenoterapia suplementaria durante más días que entre aquellos pacientes que fue efectiva la oxigenoterapia de alto flujo ( $p < 0,001$ ).

Los pacientes en los que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo permanecieron unos 9 días de ingreso en UCIP y, sin embargo, en el grupo de pacientes entre los que fue efectiva la oxigenoterapia de alto flujo permanecieron ingresados durante 4 días ( $p < 0,001$ ). Dado que la tasa de éxito de la oxigenoterapia de alto flujo en nuestro estudio fue del 75% (112 pacientes) y éstos permanecieron unos 4 días de ingreso en UCIP (media de 4,65 días); si el soporte respiratorio con oxigenoterapia de alto flujo se hubiera iniciado y/o continuado en una planta de urgencias pediátricas o en una planta de hospitalización se hubieran ahorrado 112 ingresos en UCIP (unos 520 días de ingreso en UCIP).

Es cierto que puede haber otras razones que puedan motivar un ingreso en UCIP en estos pacientes con dificultad respiratoria que necesitan un soporte respiratorio y podrían ser menores los datos de reducción de ingresos en UCIP pero, con una adecuada vigilancia de los pacientes, el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo en las plantas de hospitalización o en urgencias de pediatría puede suponer un importante ahorro de recursos hospitalarios al evitar ingresos en UCIP.

En esta línea, ya son varios los estudios publicados en los que el inicio o el mantenimiento de este soporte respiratorio en plantas de hospitalización obtiene buenos resultados, sin objetivar eventos adversos y reduciendo la tasa de ingresos en UCIP. <sup>(9, 14, 23, 49, 51, 52)</sup> Sin embargo, tres estudios no encontraron menores tasas de ingreso en UCIP, ni menores estancias, tras la instauración de esta modalidad fuera de una unidad de cuidados intensivos. <sup>(2, 42, 50)</sup> Aun así, y dado los buenos resultados, se podría plantear el inicio de esta modalidad de soporte respiratorio en las plantas de hospitalización sobre todo en aquellos pacientes con mayor probabilidad de éxito de respuesta y siempre manteniendo una adecuada vigilancia de los pacientes.

En nuestro estudio, la hipercapnia moderada-grave ( $pCO_2 \geq 75$  mmHg) y un mayor *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis se relacionó con el fracaso de la oxigenoterapia. Sin embargo, no se encontró relación entre el número de días de estancia en UCIP (ni de ingreso hospitalario) y el *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis ni con los niveles de  $pCO_2$ .

Aunque sí se observó que los pacientes de menor edad (menores de 6 meses) permanecieron más días de ingreso en UCIP y precisaron más días de ingreso hospitalario en relación al resto de grupos ( $p < 0,001$ ). Además fue este mismo grupo de pacientes los que presentaron niveles mayores de  $pCO_2$  en la gasometría al ingreso en relación al resto de grupos ( $p = 0,020$ ). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables al ingreso (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis) según el grupo de edad

En nuestro estudio, en sintonía con otros estudios publicados, <sup>(1, 9, 21, 23, 27, 43)</sup> no se describieron eventos adversos derivados de la aplicación de la oxigenoterapia de alto flujo en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

En resumen, nuestro estudio obtuvo que una hipercapnia moderada-grave  $\geq 75$  mmHg y un nivel de gravedad mayor del cuadro respiratorio (según el *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis de Wood-Downes-Ferrés) fueron factores predictores de fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo aplicada en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. El resto de variables analizadas no se relacionaron con una mayor probabilidad de éxito o fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo.

La tasa de éxito a la oxigenoterapia de alto flujo fue del 75%. Si esta modalidad hubiera estado disponible fuera de la UCIP (en sala de urgencias pediátricas o en planta de hospitalización), se hubieran podido ahorrar un alto número de ingresos (con el consiguiente ahorro de recursos).

A la vista de los resultados aportados por el estudio, en el caso de que se instaurara esta modalidad de soporte respiratorio en nuestro hospital fuera de una UCIP (ya fuera en las salas de urgencias o en las plantas de hospitalización) o si se continua la aplicación de esta técnica en UCIP, la hipercapnia moderada-grave y un *SCORE* mayor de gravedad de bronquiolitis son dos variables que deberían tenerse en cuenta ya que podrían estar relacionada con el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo y, por lo tanto, se debería de realizar una vigilancia más estrecha de esos pacientes.

### **6.1. Limitaciones del estudio.**

Nuestro estudio tiene sus limitaciones. En primer lugar el diseño del estudio fue un estudio retrospectivo en el que hubo alguna variable, principalmente si el paciente

venía derivado de otro hospital en el que ya se había iniciada la oxigenoterapia de alto flujo, en los que no pudimos tener acceso a las variables previas al inicio de la oxigenoterapia de alto flujo y que podría influir en los resultados obtenidos.

Además la muestra de los pacientes es relativamente pequeña (149 pacientes) y en el que sólo se analizó los resultados de la oxigenoterapia de alto flujo ante cuadros de bronquiolitis y bronquitis en lactantes menores de 2 años por lo que los resultados obtenidos puede que no sean aplicables a otras patologías y grupos de edad.

Hubo un porcentaje nada despreciable de los pacientes que correspondían a neonatos que, por sus características, pueden presentar diferentes tasas de respuesta a la oxigenoterapia de alto flujo y haya podido alterar los resultados obtenidos en nuestro estudio. Por ejemplo, hubo 3 pacientes neonatos que fue necesaria la escalada de soporte respiratorio por la persistencia de apneas respiratorias con la oxigenoterapia de alto flujo. La presencia de apneas es una complicación más frecuente ante cuadros de bronquiolitis en este grupo de edad y ello puede predisponer al fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo y puede haber alterado los resultados de nuestro estudio.

## **6.2. Próximas líneas de investigación.**

Los estudios disponibles sugieren que la oxigenoterapia de alto flujo es un método seguro, con buenos resultados, bien tolerado en la población pediátrica que puede reducir el trabajo respiratorio y la necesidad de escalada a otros soportes respiratorios no invasivos como la CPAP o la necesidad de ventilación mecánica invasiva. <sup>(14, 15, 23, 27, 28, 31, 34, 38, 41, 42, 43, 44, 49)</sup>

Se describe que podría ser instaurado en salas de urgencias pediátricas o durante la hospitalización en planta con buenos resultados si se lleva una vigilancia estrecha del paciente. <sup>(14, 23, 49, 50)</sup> Debería de considerarse en pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda que no requieren intubación endotraqueal inmediata.

En nuestro estudio, la oxigenoterapia de alto flujo aplicada en una Unidad de Cuidados Intensivos, parece tener buenos resultados y sin observarse eventos adversos. Además, la hipercapnia moderada-grave con niveles de  $pCO_2 \geq 75$  mmHg y un mayor *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis parecen ser factores predictores de fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo.

Por lo tanto, en el caso de iniciar la OAF fuera de la UCI pediátrica en nuestro hospital, deberían ser tenidos en cuenta ya que podrían seleccionar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de fracaso.

Sin embargo, nuestro estudio es observacional, retrospectivo y debería llevarse a cabo algún estudio prospectivo, sobre nuestra población, en el que se analice la respuesta a la oxigenoterapia de alto flujo. También se podría realizar un estudio retrospectivo en el que se compara los resultados obtenidos en cuanto a la disminución de necesidad de ventilación mecánica invasiva tras el inicio de este soporte respiratorio en la UCIP respecto a la era previa a su implantación.

Faltaría además realizar algún estudio multicéntrico para establecer mejor aquellas variables predictoras de éxito y fracaso a la oxigenoterapia de alto flujo así como los criterios para indicar el inicio de la oxigenoterapia de alto flujo fuera de una unidad de Cuidados Intensivos.

## 7. CONCLUSIONES.

- Un total de 149 pacientes (60% varones y 78% menores de 6 meses) ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para inicio o continuación de oxigenoterapia de alto flujo por cuadros de dificultad respiratoria.
- La tasa de éxito a la oxigenoterapia de alto flujo fue de un 75%. De los no respondedores, un 41% precisó intubación y ventilación mecánica invasiva.
- Los pacientes menores de 6 meses fueron los que presentaron un nivel de  $p\text{CO}_2$  mayor y, junto al grupo de edad 18-24 meses, fueron los que precisaron más días de ingreso hospitalario y de ingreso en UCI.
- El grupo de respondedores tenía de media al ingreso una menor frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca que el grupo de no respondedores pero no alcanzó significación estadística.
- La hipercapnia moderada-grave (con un nivel de  $p\text{CO}_2 \geq 75$  mmHg) y un mayor *SCORE* de gravedad de la bronquiolitis fueron las dos únicas variables que se relacionaron de forma significativa con el fracaso de la oxigenoterapia de alto flujo.
- Los pacientes en los que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo permanecieron más días ingresados en la UCI, con más días de ingreso hospitalario y precisaron más días de oxigenoterapia suplementaria que el grupo de respondedores.
- Entre los que fracasó la oxigenoterapia de alto flujo se precisó la escalada a otros sistemas de soporte respiratorio antes de las 12 horas desde su inicio.
- En el grupo de respondedores si se hubiera aplicado la oxigenoterapia de alto flujo fuera de la UCIP se hubieran ahorrado 520 días de ingreso en dicha unidad.
- No se describieron eventos adversos secundarios a la oxigenoterapia de alto flujo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Bermúdez L, García N, López J, Gómez R, Marín P, Herrmannova J et al. Oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal en el tratamiento de la bronquiolitis aguda en neonatos. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(1):37-44.
2. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 20(1):1-24.
3. van Miert C, Fernandes RM, Eccleson H, Bedson E, Lane S, Peak M. Non-invasive ventilation for the management of children with bronchiolitis (NOVEMBR): a feasibility study and core outcome set development protocol. *Trials*. 2018; 19(1):627-641.
4. House SA and Ralston SL. Diagnosis, prevention, and management of bronchiolitis in children: review of current controversies. *Minerva Pediatr*. 2017; 69(2):141-155.
5. García-García ML, Korta J, Callejón A. Bronquiolitis aguda viral. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017; 1(8):85-102.
6. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy S, Cunningham S, Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015; 2(3):50-78.
7. Florin TA, Plint C, Zorc J. Viral bronchiolitis. *Lancet*. 2017; 14(389):211-224.
8. Sinha IP, McBride AK, Smith R, Fernandes M. CPAP and High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Bronchiolitis. *Chest*. 2015; 148(3):810-823.
9. Riese J, Fierce J, Riese A, Alverson BK. Effect of a Hospital-wide High-Flow Nasal Cannula. Protocol on Clinical Outcomes and Resource Utilization of Bronchiolitis Patients Admitted to the PICU. *Hosp Pediatr*. 2015; 5(12):613-618.
10. Milési C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais AR et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med*. 2013; 39(6):1088-1094.
11. Korppi M. Therapeutic strategies for paediatric bronchiolitis. *Expert Rev Respir Med*. 2019; 13(1):95-103.

12. Castro-Rodríguez JA, Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño M. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paed Respir Rev.* 2015; 16(4):267-275.
13. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Dixon S et al. Saline in acute bronchiolitis RCT and economic evaluation: hypertonic saline in acute bronchiolitis-randomised controlled trial and systematic review. *Health Technol Assess.* 2015; 19(66):1-130.
14. 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(12):1649-1656.
15. Milani GP, Plebani AM, Arturi E, Brusa D, Esposito S, Dell'Era L et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016; 105(8):368-372.
16. Ralston S, Lieberthal A, Meissner H, Alverson BK, Baley E, Gadomski A et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014; 134(5):1474-1502.
17. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 6(1):1-143.
18. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016; 374(1):62-72.
19. Schaller A and Galloway CS. Bronchiolitis in Infants and Children. *S D Med.* 2017; 70(6):274-277.
20. Chkhaidze I, Zirakishvili D. Acute viral bronchiolitis in infants (review). *Georgian Med News.* 2017; 264(5):43-50.
21. Wegner A, Cespedes P, Loreto M, Erices P. Cánula nasal de alto flujo en lactantes: experiencia en una unidad de paciente crítico. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86(3):173-181.
22. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O. Papel de la oxigenoterapia de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda. *Med Intensiva.* 2015; 39(8):505-515.

23. González F, González MI, Rodríguez 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(4):210-215.
24. 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(6):343-349.
25. Slain KN, Shein SL, Rotta AT. The use of high-flow nasal cannula in the pediatric emergency department. *J Pediatr*. 2017; 93(1):36-45.
26. Milési C, Boubal M, Jacquot A, Baleine J, Durand S, Pons M et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Annals of Intensive Care*. 2014; 4(29):1-7.
27. McKiernan C, Chadrick L, Visintainer PF, Allen H. High Flow Nasal Cannulae Therapy in Infants with Bronchiolitis. *J Pediatr* 2010; 156(4):634-638.
28. 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(5):323-328.
29. Mikalsen IB, Davis P, Oymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24(1):93-104.
30. Coletti KD, Bagdure DN, Walker LK, Remy KE, Custer JW. High-Flow Nasal Cannula Utilization in Pediatric Critical Care. *Respir Care*. 2017; 62(8):1023-1029.
31. Baudin F, Gagnon S, Crulli B, Proulx F, Jouvét P, Emeriaud G. Modalities and Complications Associated With the Use of High-Flow Nasal Cannula: Experience in a Pediatric ICU. *Respir Care*. 2016; 61(10):1305-1310.
32. 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(2):247-257.
33. Pham TM, 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*. 2015; 50(7):713-720.

34. Oto A, Erdo?an S, Bo?nak M. Oxygen therapy via high flow nasal cannula in pediatric intensive care unit. *Turk J Pediatr.* 2016; 58(4):377-382.
35. Arora B, Mahajan P, Zidan MA, Sethuraman U. Nasopharyngeal airway pressures in bronchiolitis patients treated with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(11):1179-1184.
36. Sitthikarnkha P, Samransamruajkit R, Prapphal N, Deerojanawong J, Sritippayawan S. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in children with respiratory distress. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22(5):321-5.
37. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 4(38):930-939.
38. Sarkar M, Sinha R, Roychowdhury S, Mukhopadhyay S, Ghosh P, Dutta K et al. Comparative Study between Noninvasive Continuous Positive Airway Pressure and Hot Humidified High-flow Nasal Cannulae as a Mode of Respiratory Support in Infants with Acute Bronchiolitis in Pediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(2):85-90.
39. Pedersen MB, Vahlkvist S. Comparison of CPAP and HFNC in Management of Bronchiolitis in Infants and Young Children. *Children (Basel).* 2017; 4(4):1-7.
40. Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med.* 2017; 43(2): 209-216.
41. Hough JL, Pham TM, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(5):214-219.
42. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby C. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(11):1117-1123.

43. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, Hough JL. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 2011; 37(5):847-852.
44. Kawaguchi A, Yasui Y, deCaen A, Garros D. The Clinical Impact of Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula on Pediatric Respiratory Distress. *Paediatr Crit Care Med.* 2017; 18(2):112-119.
45. Pilar J, Alapont V, López YM, López-Macías O, García-Urabayen D, Amores I. High-flow nasal cannula therapy versus non-invasive ventilation in children with severe acute asthma exacerbation: An observational cohort study. *Med Intensiva.* 2017; 41(7):418-424.
46. Zhao H, Wang H, Sun F, Lyu S, An Y. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017; 21(1):184-195.
47. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372(23):2185-2196.
48. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J, Vilas M, Gillies MA. The Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy on Mortality and Intubation Rate in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017; 45(4):449-456.
49. Goh CT, Kirby LJ, Schell DN, Egan JR. Humidified high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis reduces need for invasive ventilation but not intensive care admission. *J Paediatr Child Health.* 2017; 53(9):897-902.
50. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2018; 378(12):1121-1131.
51. Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50(5):373-378.

52. Davison M, Watson M, Wockner L, Kinnear F. Paediatric high-flow nasal cannula therapy in children with bronchiolitis: A retrospective safety and efficacy study in a non-tertiary environment. *Emerg Med Australas*. 2017; 29(2):198-203.
53. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation. *Paediatr Emerg Care*. 2013; 29(8):888-892.
54. Brink F, Duke T, Evans J. High-flow nasal prong oxygen therapy or nasopharyngeal continuous positive airway pressure for children with moderate-to-severe respiratory distress?. *Paediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):326-331.
55. 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; 7(3):1-33.

