

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

**EFICACIA DE LA OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO PARA
EL TRATAMIENTO DE LA BRONQUIOLITIS MODERADA-
GRAVE EN NEONATOS**

Máster en Investigación en Medicina Clínica

Autor: Lorena Bermúdez Barrezueta

13/05/2015

Tutor: Javier González de Dios

1. Introducción

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

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

Desde su introducción en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en el paciente pediátrico en los años 90, la VNI ha demostrado ser una herramienta muy útil, siendo su principal ventaja la disminución de las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica convencional y la injuria asociada a la intubación endotraqueal (16-19). Algunos estudios clínicos han demostrado que la VNI, y en concreto, la presión positiva continua (CPAP), es beneficiosa en los casos de BA moderada-grave, especialmente en niños con apneas e insuficiencia respiratoria hipoxémica (20,21). Aunque supone un nuevo paradigma que rompe con el axioma por el cual todo paciente con insuficiencia respiratoria moderada-grave precisa intubación endotraqueal, la VNI no está exenta de inconvenientes, y presenta dificultades en los lactantes pequeños, especialmente en aquellos con peso inferior a 7 kg, ya sea por las limitaciones técnicas relacionadas con la interfase utilizada o por aspectos vinculados a la fisiopatología particular de la enfermedad respiratoria en este grupo etario (22). Otros inconvenientes a citar son la intolerancia causada por el incremento de flujo secundario a la compensación de fugas, dermatitis irritativa, conjuntivitis

irritativa, distensión gástrica con el riesgo asociado de vómitos y aspiración alimentaria (19). Sin embargo, su principal desventaja radica en que precisa de respiradores para su aplicación, lo que supone un aumento en el coste del tratamiento de cada paciente que requiere VNI, lo que incrementa el gasto sanitario, lo cual no puede pasar inadvertido teniendo en cuenta la limitación de los recursos que se pueden destinar a la asistencia sanitaria actualmente.

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

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

El primer sistema aprobado de OAF por la FDA para su empleo en pacientes fue Vapotherm® 2000i en el año 2004 (29). En este sistema el flujo de gas atraviesa una membrana intercambiadora de vapor con microporos de 0,01 μ de diámetro y circula paralelo a un circuito de agua que se mantiene con temperaturas entre 34 y 43 °C, consiguiendo que el gas se administre en forma de vapor de agua, a temperatura corporal y con una humedad relativa del 99,9% a través de una cánula nasal de diferente tamaño según los flujos empleados. Puede ser utilizado en todas las edades pediátricas y en adultos, dado que utiliza dos cartuchos diferentes, de “bajo flujo” para flujos entre 1 y 8 litros/minuto (L/min) y de “alto flujo” para flujos entre 5 y 40 L/min (27,29–31)

Fisher&Paykel (F&P) ha comercializado un producto que ofrece las mismas propiedades que Vapotherm®. Calienta y humidifica el aire a una temperatura de 37° C con una humedad de 44 mg/l (32,33). Los dos sistemas comparten gran parte del equipo: un humidificador calentador, un circuito que impide la condensación de agua y unas cánulas nasales cortas (34,35). Los dispositivos Vapotherm® incorporan un sistema de cartucho patentado de transferencia de vapor que permite que el vapor de agua se difunda en el caudal de gas respiratorio mientras se calientan los gases a la temperatura prescrita (30). Este sistema es diferente a los sistemas convencionales de humidificación por medio de placas calefactoras (F&P). Las cánulas nasales de los sistemas

tienen un diámetro externo menor que el diámetro interno de la nariz para no ocluir completamente ésta y prevenir excesos de presión, son más anchas y cortas que las convencionales para evitar la pérdida de temperatura y reducir la resistencia, y están diseñadas para la administración de flujos altos de oxígeno de hasta 50 L/min. Ambos sistemas alcanzan un nivel de humedad y calor adecuados (28,34,35).

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

Ha sido demostrado que la OAF origina cierta presión positiva en la vía aérea, y esta presión es variable, relativamente impredecible, no regulable y está relacionada con el flujo, tamaños de las cánulas, tamaño del paciente y la efectividad de la humedad y calor, suficiente para producir efectos clínicos y/o cambios en la función pulmonar (12,42-44). Kubicka y col. (2008), estimaron la presión positiva continua en la vía aérea medida en la cavidad oral, en 27 recién nacidos que recibieron OAF, y observaron que ésta fue variable, dependiente principalmente del peso del paciente y de los litros de flujo/minuto. La presión más alta alcanzada fue 4,5 cmH₂O (velocidad de flujo: 8 L / minuto; fuga: 3 mm). Sólo en los neonatos más pequeños con mayores tasas de flujo y con la boca cerrada, pudieron alcanzarse niveles clínicamente significativos, pero impredecible de presión positiva continua de aire (43). Milési y col. (2013), midieron la presión ejercida en faringe y esófago mediante un sistema de alto flujo con cánula nasal, en 21 lactantes con bronquiolitis y edad menor de 6 meses. Los autores observaron que la presión faríngea se correlacionó de forma positiva con el flujo administrado, y alcanzó una presión media y presión al final de la espiración de 4 cmH₂O (IC95%: 3 - 5 cmH₂O) y 6,5 cmH₂O (IC95%: 5-8 cmH₂O), respectivamente, a 7 L/min. La administración de flujos ≥ 2 L/Kg/min generó una presión faríngea media de ≥ 4 cmH₂O que se correlacionó con resultados clínicamente relevantes como mejoría del patrón respiratorio y disminución del trabajo de músculos respiratorios. Únicamente flujos ≥ 6 L/min generaron presión positiva en faringe durante todo el ciclo respiratorio. Los valores de presiones obtenidos en estos estudios son orientativos de los que podrían generarse en la vía aérea con diferentes tasas de flujo, sin embargo, no es posible obtener valores precisos de PEEP con los sistemas de medición utilizados. Basado en esto, la OAF no se debería considerar una forma de CPAP, sino una modalidad de soporte respiratorio diferente, que debería valorarse por sus propios beneficios. La utilización de sistemas de alto flujo con cánulas

nasales, se ha asociado con mejoría en el lavado de espacio muerto nasofaríngeo, aclaramiento mucociliar pulmonar, y entrega eficiente de oxígeno en comparación con otros sistemas de suministro de oxígeno (41).

La técnica de OAF ofrece claras ventajas. Es un sistema más cómodo que el que se emplea en la CPAP. Permite hablar, comer y movilizar a los niños, evitando el daño que se observa con los sistemas de CPAP en el puente nasal. La tendencia a usar OAF se debe en parte a una percepción de mayor facilidad para su empleo, además de una mejor tolerancia por parte del paciente consiguiendo notables beneficios (27).

La utilidad de la OAF en el tratamiento de la BA moderada-grave ha sido valorada por diferentes autores. McKiernan y col. (2010), en un estudio retrospectivo donde se revisaron historias clínicas de 115 niños con BA ingresados antes y después de la temporada de introducción de la técnica de alto flujo por cánula nasal, observaron que en la temporada después de la introducción de esta técnica, sólo el 9% de los niños ingresados en la UCIP por bronquiolitis requirieron intubación, en comparación con el 23% en la temporada anterior, lo que significó una reducción absoluta del riesgo (RAR) de intubación de 14% , con un número necesario a tratar (NNT) de 7. Además se encontró una reducción de la estancia en UCIP de 6 a 4 días. En este estudio no se valoró la necesidad de VNI [69]. En otro estudio retrospectivo, publicado por Shibley y col. (2011) [70], incluyeron 298 niños < de 24 meses de edad con diferente patología respiratoria, ingresados en una UCIP que recibieron terapia de alto flujo. Evaluaron el cambio en la práctica ventilatoria en una UCIP terciaria en el período de 5 años después de la introducción de alto flujo nasal. Del total de pacientes que recibieron OAF, el 19% requirió de forma escalonada VNI, y el 12% ventilación invasiva. Del subgrupo de pacientes con BA, el 25% requirió VNI después de la terapia de alto flujo y sólo el 4% requirió ventilación invasiva. Los autores observaron que la tasa de intubación en el grupo de niños con BA se redujo del 37% al 7% durante el período de observación correspondiente. No se identificaron efectos adversos con la técnica de alto flujo [70]. Los resultados de estos estudios sugieren que la OAF puede ser considerada como una buena opción de soporte respiratorio, bien tolerado y de fácil uso, en pacientes con BA, al disminuir el trabajo respiratorio y la necesidad de intubación y ventilación mecánica.

La técnica de OAF ha sido estudiada en edad neonatal en el tratamiento de la enfermedad respiratoria del prematuro, ya sea para el tratamiento de las apneas de la prematuridad, el síndrome de distrés respiratorio o la prevención del fallo post-extubación, en comparación con el tratamiento mediante CPAP (32,45–47). Algunas revisiones de artículos indican que no hay suficientes datos en la literatura que avalen la seguridad y la efectividad del alto flujo en el tratamiento de soporte respiratorio de pacientes pretérmino, al presentar porcentajes de

reintubación más altos que la CPAP, lo que indica que son necesarios más estudios aleatorizados que avalen la utilización de este método de soporte respiratorio (45,48,49).

A pesar de los múltiples trabajos realizados en prematuros, la OAF ha sido poco estudiada en neonatos con BA. Algunos de los estudios publicados en los que valoran la utilización de la OAF en lactantes con bronquiolitis, incluyen población neonatal en su diseño; sin embargo, no ofrecen resultados específicos en este grupo de pacientes, y no hay ningún estudio publicado realizado exclusivamente en neonatos en los que se haya utilizado la técnica de OAF como tratamiento de soporte respiratorio en bronquiolitis moderada-grave (2,12,13,26).

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

El Servicio Materno-Infantil del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGU), atiende un promedio de 1500 – 1800 partos/ año, y dispone de una Unidad de Neonatología que ofrece desde el año 2009 una cobertura asistencial de nivel IIB, contando con un área de Cuidados Intermedios Neonatales que garantiza el adecuado manejo de los recién nacidos que requieren cuidados especiales, tales como asistencia respiratoria con ventilación mecánica convencional de corta duración (< 24 horas) o soporte respiratorio no invasivo.

A partir de enero del 2012, nuestra Unidad Neonatal dispone de la técnica de OAF para el tratamiento de pacientes con diferente patología respiratoria que precisan medidas de soporte ventilatorio. Basados en la evidencia científica publicada sobre la utilización de esta técnica en pacientes con BA moderada-grave, se ha elaborado un protocolo de actuación para fijar criterios de inicio de las diferentes modalidades de soporte respiratorio (OAF, VMNI y VMI), procurando realizar un tratamiento escalonado en caso de que la situación clínica del paciente lo permita. Así, se han establecido criterios de inicio, retirada y fracaso de OAF, considerándose como fracaso la necesidad de pasar a otro modo de soporte respiratorio como VNI o VMI. Además, dada la variabilidad existente en el abordaje de la BA, se ha unificado otros tratamientos empleados, tales como, la optimización de medidas de soporte y la utilización de adrenalina nebulizada como tratamiento broncodilatador. Con el objetivo de analizar si la incorporación de la técnica de OAF en nuestra Unidad Neonatal disminuye la necesidad de VNI o VMI, llevaremos a cabo un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de la OAF en el tratamiento de la BA moderada-grave en neonatos, realizando una comparación con una cohorte histórica previo a la utilización de la OAF en nuestro Servicio.

2. Hipótesis del estudio

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

Nosotros consideramos la hipótesis de que la disponibilidad de la OAF como medida de soporte respiratorio en una Unidad Neonatal disminuye la necesidad de ventilación mecánica no invasiva e invasiva en neonatos con BA moderada-grave, reduciendo las complicaciones que implica la utilización de las técnicas de ventilación mecánica, además de ofrecer un soporte respiratorio de fácil manejo, cómodo y con menor coste sanitario.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general:

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

3.2. Objetivos específicos:

- Estimar la proporción de necesidad de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) en los dos períodos de estudio.
- Calcular la frecuencia de necesidad de OAF en el período con disponibilidad de esta técnica en la Unidad Neonatal.
- Determinar la proporción de pacientes con fracaso de la técnica de OAF que requirieron otro tipo de soporte respiratorio.
- Describir las características demográficas, perinatales, nutricionales y clínicas de los neonatos incluidos en el estudio.
- Analizar la variación del score clínico, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SO₂) y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) durante el tratamiento con OAF.

- Determinar la variación de pH y pCO₂ de gasometría capilar durante la administración de la técnica de OAF
- Registrar los eventos adversos durante el tratamiento con OAF.
- Estimar la proporción de pacientes que requieren traslado a UCIP.
- Calcular la media y mediana de duración de estancia hospitalaria de los períodos de estudio.

4. Pacientes y métodos

4.1. Diseño, período y ámbito de estudio

El estudio se llevará a cabo en 2 etapas:

- **Primera etapa:** Estudio observacional de cohortes prospectivo, descriptivo y analítico, de los neonatos ingresados en la Unidad Neonatal nivel IIB del CHGU de Valencia, durante el período de disponibilidad de la técnica de OAF desde enero 2012 a enero 2015.
- **Segunda etapa:** Comparación con una cohorte histórica, mediante revisión de historias clínicas de los neonatos ingresados en la Unidad Neonatal, que cumplen los criterios de inclusión, en el período previo a la introducción de la OAF, desde enero 2009 a diciembre 2011.

4.2. Sujetos del estudio

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

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

Inestabilidad hemodinámica, sepsis o necesidad de intubación al ingreso.

4.3. Estrategia de muestreo y cálculo del tamaño muestral

Muestreo consecutivo de todos los recién nacidos ingresados con diagnóstico de BA en la Unidad de Neonatología durante los dos períodos de estudio:

1. Período pre-OAF 2009-2011: Previo a la introducción de la técnica de alto flujo en la Unidad.
2. Período OAF: 2012–2015: A partir de la incorporación de esta técnica de soporte respiratorio en la Unidad.

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

4.4. Definición de las variables del estudio

4.4.1. Variables dependientes o resultado

Se consideran como variables principales la **necesidad de VNI y VMI** durante los 2 períodos de estudio, y **la necesidad de OAF** durante la época de introducción de esta técnica. Estas variables son dicotómicas con categorías de respuesta: “Sí” / “No”.

Durante el período de disponibilidad de OAF (2012-2015), se establecieron criterios para el inicio de OAF, VNI y VMI, que se detallan a continuación:

- **Necesidad de OAF:** 1) Puntuación mayor de ≥ 6 en score de gravedad de WDF (ANEXO I), a pesar de medidas de soporte y tratamiento farmacológico nebulizado; 2) o, necesidad de oxígeno suplementario > 2 litros de O₂ con gafas nasales para mantener SatO₂ $\geq 92\%$; 3) o, Hipercapnia > 50 mmHg en gasometría capilar; 4) o, apneas de corta duración que no precisen ventilación con bolsa-mascarilla para su recuperación.
- **Necesidad de VNI:** 1) Apneas que no mejoren con OAF; 2) hipercapnia con pH 7,20-7,25; 3) Necesidad de FiO₂ $\geq 0,50$ para SatO₂ $\geq 92\%$ a pesar de optimización de OAF.
- **Necesidad de VMI:** 1) Síntomas clínicos de dificultad respiratoria grave con signos de fracaso o agotamiento respiratorio inminente (presencia de fatiga muscular definida como importante aumento de frecuencia respiratoria, respiración paradójica); 2) Apneas persistentes a pesar de VNI; 3) Alteración del estado de conciencia; 4) Necesidad FiO₂ $> 0,6$ para SatO₂ $> 90\%$; Hipercapnia con pH < 7.20 .

4.4.2. Variables secundarias

4.4.2.1. Variables demográficas y antecedentes clínico- epidemiológicos:

- Edad en días (se recogerá fecha de nacimiento)
- Sexo: masculino o femenino
- Peso al nacimiento (gramos)
- Peso al ingreso (gramos)
- Edad gestacional (semanas)
- Ingreso hospitalario previo: Sí/No.
- Cardiopatía, displasia bronquiopulmonar o enfermedad neurológica de base: Sí/ No.
- Historia de atopia personal y familiar: Sí / No.
- Medicaciones previas: Sí/ No. ¿Cuál?
- Administración de Palivizumab: Sí/No. Número de dosis.
- Antígeno de VRS: positivo, negativo, indeterminado, no solicitado.
- Fiebre: Sí/ No. Temperatura máxima.
- Antibioticoterapia: Sí /No. ¿Cuál?.
- Madre fumadora: Sí /No.
- Tipo de alimentación: lactancia materna, lactancia mixta o lactancia artificial.

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

- Score de Wood Downes modificado por Ferrés (SWD)
- Frecuencia cardíaca (latidos/ minuto)
- Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)
- Saturación de oxígeno (SatO₂)
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂)
- Temperatura corporal

4.4.2.2. Variables de exploraciones complementarias y tratamientos recibidos

- Gasometría capilar (pH, pCO₂, lactato) previo al inicio de OAF y a las 6, 12, 18, 24, 48 y 72 horas.
- Valor máximo de leucocitos, porcentaje de neutrófilos y linfocitos, y Proteína C reactiva (PCR).
- Antibioticoterapia: Sí/ No.

- Salbutamol nebulizado: Sí/ No.
- Adrenalina nebulizada: Sí/ No.
- Suero salino hipertónico al 3% nebulizado: Sí/ No
- Patrón radiológico en Rx de tórax: condensación, atelectasia, infiltrado perihiliar bilateral, normal.

4.4.2.3. Efectos adversos:

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

4.4.2.4. Duración de estancia hospitalaria (días)

4.5. Recogida de datos

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

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

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

La protección de la entrada de datos se llevó a cabo mediante la elaboración de formularios informatizados y encriptados.

Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de los datos se realizará utilizando el programa IBM SPSS 20.0 para Windows®. Para la descripción de las variables categóricas se utilizarán porcentajes y

sus Intervalos de Confianza al 95% (IC95%). Las variables cuantitativas, en caso de ser normales (Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$) se describirán mediante media \pm desviación estándar y los IC95% de la media poblacional y si no tuvieran distribución normal, se determinarán percentiladas (Mediana [P5; P95]).

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

Se realizará el análisis de las variables secundarias cuantitativas (Score clínico, FC, FR, SatO₂) mediante comparación de medias utilizando la prueba t de Student-Fisher, en caso de seguir una distribución normal y cumplir el supuesto de homogeneidad de varianzas.

La variable duración de estancia en UCIP se analizará mediante el método de Kaplan-Meier y se expresarán sus medianas e IC95%. Se realizará una comparación de las curvas de supervivencia de cada grupo de pacientes, estimando la significación de la diferencia entre las dos proporciones.

Para todos los análisis se declarará estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, y se obtendrán los intervalos con una confianza del 95%.

Referencias bibliográficas

1. Gonzalez de Dios J, Ochoa Sangrador C. [Consensus conference on acute bronchiolitis (I): methodology and recommendations]. *An Pediatr (Barc)*. Spain; 2010 Mar;72(3):221.e1–221.e33.
2. Hernando Puente M, Lopez-Herce Cid J, Bellon Cano JM, Villaescusa JU, Santiago Lozano MJ, Sanchez Galindo A. [Prognostic factors for bronchiolitis complications in a pediatric intensive care unit]. *An Pediatr (Barc)*. Spain; 2009 Jan;70(1):27–33.
3. Diez Domingo J, Ridao Lopez M, Ubeda Sansano I, Ballester Sanz A. [Incidence and cost of hospitalizations for bronchiolitis and respiratory syncytial virus infections in the autonomous community of Valencia in Spain (2001 and 2002)]. *An Pediatr (Barc)*. Spain; 2006 Oct;65(4):325–30.
4. Straliozzo SM, Siqueira MM, Machado V, Maia TMR. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Brazil; 2004 Dec;99(8):883–7.
5. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. United States; 2004 Sep;5(5):482–9.
6. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. England; 2014;40:65.
7. Ochoa Sangrador C, Gonzalez de Dios J. Management of acute bronchiolitis in emergency wards in Spain: variability and appropriateness analysis (aBREVIADo Project). *Eur J Pediatr*. Germany; 2012 Jul;171(7):1109–19.
8. Gonzalez de Dios J, Ochoa Sangrador C. [Study of variability in the management of acute bronchiolitis in Spain in relation to age of patients. National multicenter study (aBREVIADo project)]. *An Pediatr (Barc)*. Spain; 2010 Jan;72(1):4–18.

9. Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med*. England; 2006 Aug;100(8):1458–62.
10. Lazner MR, Basu AP, Klonin H. Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: analysis and evidence. *Pediatr Pulmonol*. United States; 2012 Sep;47(9):909–16.
11. Onoro G, Perez Suarez E, Iglesias Bouzas MI, Serrano A, Martinez De Azagra A, Garcia-Teresa MA, et al. [Severe bronchiolitis. Changes in epidemiology and respiratory support]. *An Pediatr (Barc)*. Spain; 2011 Jun;74(6):371–6.
12. Milési C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais ARB, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* [Internet]. Pediatric Intensive Care Unit, University of Montpellier i, 34000 Montpellier, France; 2013;39(6):1088–94. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84878014643&partnerID=40&md5=1834d4f6b9a4c18c2bf94aec1af86b2b>
13. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr*. Germany; 2013 Dec;172(12):1649–56.
14. Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med* [Internet]. Paediatric Critical Care Research Group, Paediatric Intensive Care Unit, Mater Health Services, South Brisbane, QLD 4101, Australia; 2011;37(5):847–52. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79955561293&partnerID=40&md5=dd7e1a0cb7e5aa19b06651bec7ade02a>
15. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;1:CD009609. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24442856>
16. Padman R, Lawless S, Von Nessen S. Use of BiPAP by nasal mask in the treatment of respiratory insufficiency in pediatric patients: preliminary investigation. *Pediatr Pulmonol*. UNITED STATES; 1994 Feb;17(2):119–23.

17. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med.* UNITED STATES; 1998 Jan;26(1):169–73.
18. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med.* United States; 2004 Jul;5(4):337–42.
19. Yanez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcantara A, Fernandez C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* United States; 2008 Sep;9(5):484–9.
20. Milesi C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, et al. 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatr Pulmonol.* United States; 2013 Jan;48(1):45–51.
21. Essouri S, Durand P, Chevret L, Balu L, Devictor D, Fauroux B, et al. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med.* United States; 2011 Dec;37(12):2002–7.
22. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* United States; 2010 Apr;156(4):634–8.
23. Hanlon D. High flow nasal cannula oxygen therapy for infants and young children with bronchiolitis. *Aust Nurs Midwifery J [Internet].* Melbourne: Australian Nursing and Midwifery Federation; 2014 Sep;22(3):28–31. Available from: <http://publicaciones.umh.es/docview/1558304273?accountid=28939>
24. Pham TMT, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2014 May;
25. Kallappa C, Hufton M, Millen G, Ninan TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child [Internet].* 2014;99(8):790–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938537>

26. Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy*. *Pediatr Crit Care Med*. United States; 2012 Nov;13(6):e343–9.
27. Urbano Villaescusa J, Mencia Bartolome S, Cidoncha Escobar E, Lopez-Herce Cid J, Santiago Lozano MJ, Carrillo Alvarez A. [Experience with high-flow nasal cannula oxygen therapy in children]. *An Pediatr (Barc)*. Spain; 2008 Jan;68(1):4–8.
28. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. England; 2009 Oct;103(10):1400–5.
29. Waugh JB, Granger WM. An evaluation of 2 new devices for nasal high-flow gas therapy. *Respir Care*. United States; 2004 Aug;49(8):902–6.
30. Price AM, Plowright C, Makowski A, Misztal B. Using a high-flow respiratory system (Vapotherm) within a high dependency setting. *Nurs Crit Care*. England; 2008;13(6):298–304.
31. Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y, Rojas J, Hsek A, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr Pulmonol*. United States; 2011 Jan;46(1):67–74.
32. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med*. United States; 2013 Oct;369(15):1425–33.
33. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. United States; 2011 Nov;37(11):1780–6.
34. Collins CL, Holberton JR, Konig K. Comparison of the pharyngeal pressure provided by two heated, humidified high-flow nasal cannulae devices in premature infants. *J Paediatr Child Health*. Australia; 2013 Jul;49(7):554–6.
35. Ojha S, Gridley E, Dorling J. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: a UK wide survey. *Acta Paediatr*. Norway; 2013 Mar;102(3):249–53.

36. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2014;3:CD009850.
37. Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med*. United States; 2014 Jun;15(5):e214–9.
38. Lee JH, Rehder KJ, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med*. United States; 2013 Feb;39(2):247–57.
39. Spentzas T, Minarik M, Patters AB, Vinson B, Stidham G. Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula. *J Intensive Care Med*. United States; 2009;24(5):323–8.
40. Milési C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais ARB, et al. Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2015 Jan 13];39(6):1088–94. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84878014643&partnerID=tZOtx3y1>
41. Milesi C, Boubal M, Jacquot A, Baleine J, Durand S, Odena MP, et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care*. Germany; 2014;4:29.
42. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth*. England; 2009 Dec;103(6):886–90.
43. Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics*. United States; 2008 Jan;121(1):82–8.
44. Tinnion R, Spencer J, Moss S, Fenton A. RSV: Immunoprophylaxis and non-invasive respiratory support in ex-preterms: A northern UK perspective. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2014 Nov 12 [cited 2015 Jan 9]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393723>

45. Gonzalez Martinez F, Gonzalez Sanchez MI, Rodriguez Fernandez R. [Clinical impact of introducing ventilation with high flow oxygen in the treatment of bronchiolitis in a paediatric ward]. *An Pediatr (Barc)*. Spain; 2013 Apr;78(4):210–5.
46. Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol*. United States; 2007 Dec;27(12):776–81.
47. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol*. United States; 2007 Feb;27(2):85–91.
48. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev*. England; 2011;(5):CD006405.
49. Bouaram BA, Fernandes CJ. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics*. United States; 2008. p. 218–9; author reply 219.