



Oxigenoterapia
de alto flujo en
cánulas nasales
en crisis
asmáticas
graves en un
servicio de
urgencias de
pediatría

Yolanda Ballesteró Díez
Leioa 2017

A MIKEL,
POR AYUDARME A PERSEGUIR Y CUMPLIR MIS SUEÑOS.
A ANE E IRAIA,
EL CENTRO DE ELLOS.
CON VOSOTROS TODO ES POSIBLE.
A SEGUIR SOÑANDO!!!
PORQUE SE CUMPLEN...

AGRADECIMIENTOS

El capítulo de agradecimientos ha de comenzar con el director de la tesis, el Dr. D. Javier Benito Fernández, quien confió en mí hace ya algunos años y me permitió formar parte de su extraordinario equipo, mostrándome continuamente con su ejemplo el camino del buen trabajo y la superación constante en el quehacer diario.

Al profesor Dr. D. Santiago Mintegi Raso, maestro de la investigación, sin cuyo impulso y ayuda no hubiera sido posible el desarrollo de éste y de otros muchos trabajos.

No puedo olvidar a todos los miembros del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Cruces, componentes de esa gran familia de la que formamos parte día a día, y en la cual cada uno aporta un poco de sí mismo, siendo muchos de ellos más que compañeros de trabajo.

A los Médicos Internos Residentes que participan o han participado en este trabajo: Nancy Portillo, Oti Martínez-Múgica y Jimena De Pedro.

Por último mencionar a Jose Ignacio Pijoan, Eunata Arana, Nuria Zazo, Ana Irasarri y Natale Imaz, integrantes de la Unidad de Epidemiología Clínica y Soporte Metodológico del Instituto de Investigación Biocruces, Hospital Universitario Cruces, base y apoyo en el desarrollo de este trabajo.

ABREVIATURAS:

AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
β 2-AAC	B2- agonistas inhalados de acción corta
BPC	Buena Práctica Clínica
CI	Consentimiento informado
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Presión continua en la vía aérea
CRD	Cuaderno de recogida de datos
DBP	Displasia broncopulmonar
e-CRD	Cuaderno de recogida de datos electrónico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
etCO ₂	CO ₂ en final de espiración
FC:	Frecuencia cardiaca
FiO ₂	Fracción inspiratoria de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
GC	Gasto cardiaco
GN	Gafas nasales
HTP	Hipertensión pulmonar
IgE	Inmunoglobulina E
IRR	Incidence Rate Ratio
Kg	Kilogramo
Lpm	Litros por minuto
MDI	Inhalador presurizado con cámara espaciadora
μ g	Microgramos
mg	Miligramos
MmHg	Milímetros de mercurio
Mmol/L	Milimoles por litro
NG	Nivel de gravedad
NO	Óxido nitroso
OAFCN	Oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales
O ₂	Oxígeno
PaO ₂	Presión arterial de O ₂
PEF	Pico flujo espiratorio

PS	Pulmonary score
RA	Reacción Adversa
RAG	Reacción Adversa Grave
RAGI	Reacción Adversa Grave Inesperada
Rpm	Respiraciones por minuto
SatO ₂	Saturación de oxígeno
SUP	Servicio de Urgencias de Pediatría
T ^a	Temperatura
TEP	Triángulo de evaluación pediátrica
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
UO	Unidad de Observación
VNI	Ventilación no invasiva
V/Q	Ventilación/perfusión

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	22
1.1 OXIGENOTERAPIA	24
1.1.1 FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS	24
1.1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOXEMIA	25
1.1.3 EFECTOS DE LA OXIGENOTERAPIA	26
1.1.4 INDICACIONES	27
a) Hipoxia aguda	27
b) Hipoxia crónica	28
1.1.5 RIESGOS	29
1.1.6 PROCEDIMIENTO	30
a) Fuentes de oxígeno	30
b) Dispositivos de administración de oxígeno	30
1.2 OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN CÁNULAS NASALES	33
1.2.1 DEFINICIÓN	33
1.2.2 PARTES DEL SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN	34
a) Generadores	34
b) Humidificador	36
c) Cánulas nasales	36
1.2.3 LUGAR DE INICIO MECANISMOS DE ACCIÓN	36

1.2.4	MECANISMOS DE ACCIÓN	37
1.2.5	EFFECTOS SECUNDARIOS Y MONITORIZACIÓN	41
1.2.6	INDICACIONES	42
	a) Bronquiolitis aguda	42
	b) Retirada de la ventilación invasiva	43
	c) Asma	43
1.3	ASMA	44
1.3.1	HISTORIA	44
1.3.2	CRISIS ASMÁTICA	46
1.3.3	MEDICACIÓN DE LA CRISIS ASMÁTICA	48
	a) Oxígeno	51
	b) β 2- agonistas inhalados de acción corta	51
	c) Bromuro de ipratropio	52
	d) Glucocorticoides sistémicos	52
	e) Glucocorticoides inhalados	53
	f) Adrenalina	53
	g) Sulfato de magnesio	53
2.	JUSTIFICACIÓN	54
3.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	59
3.1	HIPÓTESIS DE TRABAJO	60

3.2	OBJETIVOS	60
3.2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	60
3.2.2	OBJETIVO SECUNDARIO	61
4.	METODOLOGÍA	62
4.1.	FASES PREVIAS AL ENSAYO CLÍNICO	63
4.1.1	GENERACIÓN DE DOCUMENTACIÓN	63
4.1.2	CAPACITACIÓN	63
4.1.3	DIFUSIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	64
4.2	FASES DEL ENSAYO CLÍNICO	64
4.2.1	POBLACIÓN A ESTUDIO	64
4.2.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	65
4.2.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	65
4.2.4	CRITERIO DE RETIRADA	66
4.2.5	CONSENTIMIENTO INFORMADO	68
4.2.6	PROCESO DE ALEATORIZACIÓN	68
	a) Tratamiento grupo experimental	69
	b) Tratamiento grupo control	69

4.3	TERAPIA	70
4.3.1	INICIO	70
	a) Grupo experimental	70
	b) Grupo control	71
4.3.2	EVOLUCIÓN	72
	a) Evolución favorable	72
	b) Evolución desfavorable	73
4.3.3	SEGUIMIENTO	75
	a) En caso de ingreso	75
	b) En caso de alta a domicilio	76
	c) Visita fin de ensayo	77
4.3.4	NOTIFICACIÓN	77
4.4	ALGORITMO FINAL Y DATOS A RECOGER	77
4.4.1	ALGORITMO FINAL	78
4.4.2	SECUENCIA DE RECLUTAMIENTO	79
4.5	VALORACIÓN DE EFICACIA, FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD	82
4.5.1	PARÁMETROS DE EFICACIA	82
	a) Criterios de respuesta terapéutica	82
	b) Criterios de fracaso terapéutico	82
4.5.2	VALORACIÓN DE LA FACTIBILIDAD	83
	a) Aceptabilidad inicial-profesional	83
	b) Aceptabilidad inicial-padres/tutores	83

4.5.3	EFFECTOS ADVERSOS	84
	a) Definiciones	84
	b) Criterios de imputabilidad	86
	c) Manejo	88
	d) Notificación	89
	e) Notificación de RAGIs	90
4.6	GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	90
4.6.1	IDENTIFICACIÓN DE DATOS FUENTE	90
4.6.2	GESTIÓN DE DATOS	91
4.6.3	MEDIDAS PARA MINIMIZAR SESGOS	92
4.6.4	SISTEMAS DE ANÁLISIS DE DATOS	93
4.6.5	TAMAÑO MUESTRAL	95
4.6.6	TRATAMIENTO DE DATOS PERDIDOS	98
4.6.7	CONSIDERACIONES GENERALES	98
4.6.8	CONSIDERACIONES ÉTICAS	99
4.6.9	CONSENTIMIENTO INFORMADO	99
4.6.10	CONFIDENCIALIDAD	100
4.6.11	CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO	100

5. RESULTADOS	102
5.1 EPIDEMIOLOGÍA	103
5.2 PARÁMETROS DE EFICACIA	112
5.2.1 CRITERIOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA	112
a) Éxito del tratamiento	112
b) Criterio de mejoría	113
c) Tiempo de estancia	117
d) Asma persistente y calidad de vida	117
5.2.2 FRACASO TERAPÉUTICO	118
a) Fracaso absoluto	118
b) Fracaso relativo	121
5.3 VALORACIÓN DE LA FACTIBILIDAD	122
5.3.1 ACEPTABILIDAD INICIAL-PROFESIONAL	123
5.3.2 ACEPTABILIDAD INICIAL-PADRES/TUTORES	123
5.3.3 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN	123
5.3.4 DECLARACIÓN DE INCIDENCIAS	129
5.4 EFECTOS ADVERSOS	129
6. DISCUSIÓN	130
6.1 VALORACIÓN DE LA EFICACIA	136

6.1.1	CRITERIOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA	137
6.1.2	CRITERIOS DE FRACASO TERAPÉUTICO	138
	a) Fracaso absoluto	138
	b) Fracaso relativo	140
6.1.3	PREDICTORES DE FRACASO	143
6.2	VALORACIÓN DE LA FACTIBILIDAD	145
6.2.1	ACEPTABILIDAD INICIAL-PROFESIONAL	147
6.2.2	ACEPTABILIDAD INICIAL-PADRES/TUTORES	147
6.2.3	ENCUESTA DE SATISFACCIÓN	147
6.3	PARÁMETROS DE SEGURIDAD	148
6.4	LIMITACIONES	149
7.	CONCLUSIONES	151
8.	BIBLIOGRAFÍA	154
9.	ANEXOS	164

1. INTRODUCCIÓN

¿Entenderíamos la vida en ausencia de oxígeno (O_2)? Su ausencia es sinónimo de muerte; su presencia, de vida. En 1774 J. Priestley(1) descubrió la molécula de O_2 definiéndolo como un "aire puro que sin duda se convertiría en un artículo de lujo". Pero no fue hasta años más tarde, cuando A. Lavoisier, amigo de Priestley y conocedor de sus investigaciones, lo bautizó con el nombre de "oxygene"(2). En los años posteriores el O_2 se incorpora a la práctica médica habitual, pero no es hasta 1885 cuando aparece el primer documento escrito donde G. Holtzapple demuestra su eficacia terapéutica en el tratamiento de las enfermedades respiratorias. Éste lo usó con éxito en un joven neoyorquino que presentaba un cuadro de distrés respiratorio secundario a una neumonía(3).

Desde entonces los trabajos comienzan a sucederse, pero no será hasta comienzos del siglo XX cuando la oxigenoterapia comience a sustentarse sobre una base científica. En 1917 Haldane, Stadié y Barcroft y cols(4) publican en el British Medical Journal el trabajo "The therapeutic administration of oxygen" y en él presentan, con una base racional y científica aceptable, un estudio en relación a los beneficios de la administración de O_2 en pacientes con lesiones pulmonares producidas por la inhalación de gases tóxicos empleados en la I Guerra Mundial.

A pesar de ello es Alvan Barach al que conocemos como el verdadero artífice de la oxigenoterapia tal como hoy la entendemos. Éste, entre 1920 y 1960, diseñó diversos tipos de mascarar faciales, perfeccionó los sistemas de administración y precisó las indicaciones. Entre sus originales aportaciones cabe destacar el oxy-hale, que fue el primer equipo portátil, de tamaño reducido, para administrar O_2 a diversas concentraciones, utilizando un sistema de pequeños cilindros con O_2 a altas presiones, muy fácilmente transportable por los enfermos(5, 6).

En los años sesenta se introduce la administración controlada de O_2 . Así Campbell(7), aplicando el efecto Venturi, diseñó unas mascarillas de O_2 que permitían regular la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) proporcionada. Su objetivo era obtener un mayor control del O_2 administrado a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), para prevenir las posibles complicaciones secundarias a la administración de O_2 con una FiO_2 elevada. En esos mismos años, diversos

grupos de investigadores, entre los que destacaba el liderado por T. Petty, realizaron los primeros estudios sistemáticos con oxigenoterapia crónica. Describieron una mejoría en la tolerancia al ejercicio y una reducción tanto de la eritrocitosis como de la hipertensión pulmonar (HTP)(8, 9). En años posteriores la evidencia acumulada indicaba asimismo una disminución de la hospitalización y mortalidad de los pacientes tratados con O₂(10, 11).

De esta inquietud nacieron los estudios, ya clásicos, Nocturnal Oxygen Therapy Trial(12) y el del British Medical Research Council(13). El primero, norteamericano, estudiaba a pacientes con EPOC y O₂ continuo (una media de 17,4 horas/día) frente a O₂ nocturno. El segundo, analizaba a pacientes con EPOC que recibían oxigenoterapia frente a los que no la recibían. Ambos estudios demostraron el aumento de la supervivencia en los pacientes con oxigenoterapia, supervivencia que era mayor cuantas más horas de O₂ recibían. Estos estudios sentaron las bases de la oxigenoterapia crónica domiciliaria en pacientes con EPOC, indicaciones que, por extensión, se aplican a las otras enfermedades pulmonares crónicas, aunque su utilidad no se haya demostrado suficientemente(14).

1.1 OXIGENOTERAPIA

La oxigenoterapia se define como el aporte artificial de O₂ en le aire inspirado, por encima de la concentración atmosférica, la cual depende de la altitud; su objetivo principal es la oxigenación tisular, que se consigue cuando la presión arterial de oxígeno (PaO₂) en la sangre arterial supera los 60 milímetros de mercurio (mmHg), lo que corresponde, aproximadamente, con una saturación de oxígeno (SatO₂) del 90%. Hoy por hoy la oxigenoterapia es la herramienta terapéutica fundamental en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria, tanto aguda como crónica(15).

1.1.1 FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS

Los objetivos de la oxigenoterapia son(16).

- Tratar o prevenir la hipoxemia
- Tratar la hipertensión pulmonar

- Disminuir el trabajo respiratorio
- Disminuir el trabajo miocárdico

Se considera hipoxemia valores de PaO_2 inferior a 60 mm de Hg. Por debajo de estas cifras, la afinidad de la hemoglobina por el O_2 disminuye rápidamente y el contenido total de O_2 y el aporte de éste a los tejidos se ve afectado. La hipoxemia se debe tratar para prevenir el daño tisular, la acidosis metabólica y la HTP. Pueden ser aceptados niveles más bajos de PaO_2 en prematuros, cardiopatías congénitas y enfermedad pulmonar crónica.

El empleo adecuado de la administración terapéutica de O_2 se basa en el conocimiento de 2 aspectos fundamentales: los mecanismos fisiopatológicos de la hipoxemia y el impacto de la administración de O_2 con sus efectos clínicos beneficiosos.

1.1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOXEMIA

Se puede producir hipoxemia por 4 mecanismos distintos (15):

- En primer lugar, cuando hay una disminución en la presión de O_2 del aire inspirado por una caída en la presión atmosférica (grandes alturas) o por una disminución de la concentración de O_2 del aire, situación que se da por envenenamiento por gases tóxicos, por ejemplo.
- En segundo lugar, se puede producir hipoxemia por hipoventilación alveolar, que puede ser secundaria a un defecto o a una mala función de los centros respiratorios (intoxicaciones, hipoventilación primaria, traumatismos craneales o accidentes cerebrovasculares) o en las enfermedades que alteran la mecánica ventilatoria.
- En tercer lugar, otra causa de hipoxemia son los procesos en los que se produce un defecto de difusión en la membrana alveolocapilar. En estos casos la hipoxemia ocurre por engrosamiento de la membrana alveolocapilar (enfermedades intersticiales), pérdida de superficie (enfisema) o llenado alveolar (neumonía)(16).
- Por último, la causa más habitual de hipoxemia serían las situaciones en las que se altera la integración entre el espacio alveolar y el lecho

vascular, es decir, alteraciones de la ventilación/perfusión (V/Q). Cuando hay ocupación del espacio alveolar u obstrucción de la vía aérea, se tiene una disminución de la ventilación con un índice V/Q bajo, mientras que cuando hay descenso de la perfusión en áreas bien ventiladas, el índice V/Q será elevado.

La hipoxia consiste en el déficit de O_2 en los tejidos. Cuando se produce una situación de hipoxemia, se desarrolla una serie de mecanismos de compensación dirigidos a preservar el aporte de O_2 a los tejidos. Algunos de estos mecanismos serán beneficiosos, en cuanto a que mejorarán los aportes de O_2 , pero otras serán contraproducentes:

- Desde el punto de vista ventilatorio, la hipoxemia se acompaña de un incremento de la ventilación alveolar que consigue elevar la presión alveolar de O_2 , pero al mismo tiempo aumenta el trabajo respiratorio, lo que puede conducir al agotamiento de la musculatura respiratoria y al fracaso respiratorio secundario.
- Desde el punto de vista cardiovascular, la hipoxemia lleva a un incremento de la frecuencia cardíaca (FC) y del gasto cardíaco (GC), lo que favorecerá el transporte de O_2 , pero a su vez aumentará el esfuerzo del miocardio y las necesidades de aporte de O_2 .
- Desde el punto de vista sistémico, la hipoxemia crónica determina vasodilatación e hipotensión.
- En cuanto a los cambios hematológicos, la hipoxemia a largo plazo producirá un aumento en la síntesis de eritropoyetina y, secundariamente, poliglobulia, un fenómeno que va a potenciar el desarrollo de HTP. Estos fenómenos se deben a la disminución de la afinidad del O_2 por la hemoglobina cuando la PaO_2 disuelta cae por debajo de 55 mmHg. Este comportamiento tiene como finalidad facilitar la difusión del O_2 desde la sangre hasta los tejidos, pero al mismo tiempo determina una pérdida en el contenido total de O_2 .

1.1.3 EFECTOS DE LA OXIGENOTERAPIA

Cuando aumenta la PaO_2 al incrementar la concentración de O_2 del aire ambiente, los mecanismos de compensación natural dejan de ser necesarios. Cuando se incrementa la PaO_2 revierte la hiperventilación, la

taquicardia y la vasodilatación hipoxémica(17). Además, al normalizarse el aporte tisular de O_2 , se corrigen las alteraciones neurológicas, miocárdicas y renales.

Sin embargo, la administración de O_2 puede tener un impacto en los determinantes fisiológicos de la PaO_2 . Así, para un determinado flujo de O_2 adicional suministrado, la FiO_2 real que se consigue depende del grado de ventilación alveolar. Además, el incremento de la presión de O_2 en el alveolo favorece la difusión de éste hacia el capilar. Por otra parte, cuando desaparece la vasoconstricción hipóxica, puede empeorar las alteraciones de la V/Q. También un aumento excesivo de la PaO_2 tendrá un efecto perjudicial sobre la ventilación alveolar por depresión de los centros que la controlan.

1.1.4 INDICACIONES

a) Hipoxia aguda

La oxigenoterapia en situaciones agudas merece algunos comentarios por sus características especiales. En primer lugar, puede estar indicada en situaciones en las que, a pesar de que la PaO_2 sea superior a 60 mmHg, ocurra un deterioro del aporte tisular, como cuando se produce un bajo gasto secundario a shock cardiogénico o en la anemia aguda. Otro aspecto diferencial hace referencia a las FiO_2 necesarias y a los sistemas de dispensación. Los sujetos con insuficiencia respiratoria aguda suelen presentar taquipnea intensa, con elevados grados de ventilación, lo que hace que requieran concentraciones de O_2 muy elevadas con dispositivos de alto flujo o mascarillas de “rebreathing” parcial, que incorporan bolsas reservorios que permiten suministrar concentraciones de O_2 de hasta el 70%(18).

Se pueden distinguir dos grupos de indicaciones agudas según haya o no hipoxemia(16, 17):

- Hipoxemia arterial. Es la indicación más frecuente. Responde a varios mecanismos fisiopatológicos:
 - Desequilibrio V/Q: La respuesta a la oxigenoterapia depende de la relación V/Q en las diferentes áreas del pulmón. Las

- neumonías, bronquiolitis, asma o atelectasias son algunos ejemplos.
- Hipoventilación alveolar (central o periférica): La oxigenoterapia corrige rápidamente la hipoxemia, si bien el objetivo fundamental en estas enfermedades ha de ser la restauración de la ventilación. En este grupo se incluyen las enfermedades neuromusculares o las depresiones respiratorias por fármacos.
 - Shunt derecha-izquierda (intra o extra pulmonar): Es el caso de las cardiopatías congénitas cianosantes, fístulas arteriovenosas, etc., cuando el shunt supera el 20%, la hipoxemia persiste pese a la oxigenoterapia.
 - Disminución de la FiO_2 en el aire ambiente: grandes alturas.
 - Hipoxia tisular sin hipoxemia. En este grupo puede estar indicada la oxigenoterapia pese a haber una PaO_2 superior a 60 mmHg, porque hay un deterioro del aporte tisular. Resulta imprescindible la corrección de la causa subyacente a fin de mejorar la oxigenación tisular:
 - Situaciones de bajo gasto cardiaco: Anemia, insuficiencia cardiaca y shock hipovolémico.
 - Intoxicación por CO.

La oxigenoterapia en situaciones agudas debe finalizar cuando se alcanza una PaO_2 de 60mmHg. En situaciones sin hipoxemia, pero con riesgo de hipoxia tisular, el tratamiento debe finalizar cuando el equilibrio ácido básico y la situación clínica del paciente indiquen la desaparición de este riesgo.

b) Hipoxia crónica

En Pediatría, el empleo de la oxigenoterapia domiciliaria tuvo sus inicios en los lactantes con displasia broncopulmonar (DBP), que representa el grupo más importante de pacientes pediátricos con este tratamiento; Pinney en 1976, publica el alta precoz de estos pacientes gracias a la oxigenoterapia domiciliaria. Posteriormente esta técnica se aplica también a otros pacientes con hipoxemia crónica.

El objetivo fundamental de la oxigenoterapia domiciliar es tratar la hipoxemia crónica o intermitente, derivada de la enfermedad de base que presente el paciente. Aunque no hay criterios aceptados universalmente sobre cuando iniciarla, se recomienda en alguna de las siguientes situaciones(19):

- a) Hipoxemia, 3 desviaciones estándares por debajo de lo esperable con el niño en situación estable, respirando aire ambiente.
- b) Periodos de desaturación durante el sueño, con SatO₂ inferior al 90% durante más del 20% del tiempo de registro.
- c) Presencia de HTP, hipertrofia ventricular derecha o policitemia secundaria a hipoxemia crónica.

1.1.5 RIESGOS

Los riesgos se consideran, en general, leves y asociados en su mayor parte a la interfaz entre el sistema respiratorio del paciente y el sistema de administración del O₂ (gafas nasales (GN), máscara facial, etc.). Los más comunes son abrasiones y heridas locales en las fosas nasales y región de presión del dispositivo de administración, alergia cutánea a los materiales de los dispositivos, sequedad de las mucosas oral y nasal, etc. (18)

Otras complicaciones posibles son:

- Hipoventilación. Es uno de los mayores miedos de la oxigenoterapia. El mayor estímulo del centro respiratorio de los retenedores crónicos de dióxido de carbono (CO₂) es la hipoxia en los quimiorreceptores carotideos. Si el estímulo hipóxico desaparece, puede agravarse la hipoventilación con mayor retención de CO₂ e incluso cese de la respiración.
- Toxicidad pulmonar. La oxigenoterapia puede disminuir la actividad mucociliar y la producción de surfactante, favorece la formación de atelectasias y altera la V/Q.
- Fibrosis pulmonar. La exposición prolongada a altas concentraciones de O₂ se ha relacionado con ella.
- Fibroplasia retrolental en prematuros.

1.1.6 PROCEDIMIENTO

Una vez pautada la oxigenoterapia, hay que definir a partir de qué fuente de O_2 y a través de que dispositivo se administra a cada paciente. La elección del método debe individualizarse según la situación clínica, teniendo en cuenta la comodidad del paciente, las necesidades de FiO_2 y de humidificación. La FiO_2 inspirada depende del flujo de gas, de la concentración de O_2 , de la frecuencia respiratoria (FR) del paciente y de la velocidad de flujo inspiratorio, tipo de respiración (bucal, nasal) y de los dispositivos para administrar el O_2 .

a) Fuentes de oxígeno(15, 18)

- Oxígeno de pared, instalado en los cabeceros de las camas hospitalarias.
- Balas de oxígeno comprimido. El gas se almacena a presión en una bombona o bala.
- Oxígeno líquido. El O_2 se almacena en un tanque en estado líquido y de ahí se traspasa a una pequeña mochila recargable y fácilmente transportable. Es el más usado en la oxigenoterapia domiciliaria en pediatría.
- Concentradores de O_2 . Tienen la ventaja frente a los métodos anteriores que no precisan recargarse, porque toman el aire del ambiente, concentrando el O_2 . Se utilizan en pacientes con bajas necesidades de O_2 , en terapia domiciliaria fundamentalmente en adultos.

Todas las fuentes de O_2 proporcionan gas seco y a temperatura ambiente, debiendo ser humidificado y, en ocasiones, calentado para mejorar su tolerancia.

b) Dispositivos de administración de oxígeno

Son las interfaces que llevarán el O_2 al paciente, deberán escogerse de forma individualizada en función de las necesidades de cada paciente tanto clínicas, de edad, como de grado de tolerabilidad y cumplimiento.

- Sistemas de bajo flujo. Estos sistemas suministran O_2 puro (100%) a un flujo menor que el flujo inspiratorio del paciente. El O_2

administrado se mezcla con el aire inspirado y, como resultado, se obtiene una FiO_2 variable, alta o baja, dependiendo del patrón respiratorio del paciente, del pico flujo inspiratorio y de las características del sistema y de la interfaz utilizada(20-22). El flujo de O_2 máximo logrado por estos sistemas está limitado, en parte, por la incapacidad de estos sistemas para calentar y humidificar la mezcla de O_2 y aire a flujos altos. Entre estos sistemas se encuentran las cánula o gafas nasales, mascarillas de O_2 simple, mascarillas de reinstalación parcial (mascarilla reservorio) y cánula transtraqueal. Las cánulas y gafas nasales son la interfaz más utilizada y mejor aceptada por el paciente. Son ligeras, permiten al paciente comer y hablar y tienen una vida media muy larga. Puede suministrar una FiO_2 de 0,24 a 0,40 a un flujo de hasta 6 lpm en adultos (de acuerdo con el patrón respiratorio). Su eficacia disminuye en los respiradores bucales o durante el sueño. La oxigenoterapia a través de estos dispositivos está bien establecida, sin embargo, en lactantes el flujo se debe limitar a un máximo de 2 lpm, debido a la mala tolerancia de flujos mayores, ya que reseca e irrita las fosas nasales.

- Sistemas de alto flujo. Los sistemas de alto flujo aportan mezclas preestablecidas de gas con FiO_2 altas o bajas, a velocidades de flujo que exceden las demandas del paciente, es decir, el flujo total de gas que suministra el equipo es suficiente para proporcionar la totalidad del gas inspirado. Los dispositivos de alto flujo utilizan el sistema Venturi con base en el principio de Bernoulli, en el que el equipo mezcla de forma estandarizada el O_2 con el aire ambiente, a través de orificios de diferente diámetro. Proporciona FiO_2 conocidas. Entre estos sistemas se encuentran la mascarilla Venturi, la campana de O_2 y, si se conectan a un sistema Venturi, las máscaras de traqueotomía, los adaptadores de tubo en T para tubos endotraqueales y las tiendas faciales actúan como sistemas de O_2 suplementario de alto flujo. Sin embargo estos sistemas son menos tolerados que las cánulas nasales, debido a la incomodidad de la mascarilla y a la insuficiente humidificación y calentamiento del gas inspirado(20-23). Además, en pacientes con flujos inspiratorios altos, el aire arrastrado diluye el O_2 y disminuye la FiO_2 .

En las últimas 2 décadas se han empezado a utilizar equipos capaces de administrar O_2 a alto flujo humidificado y caliente, a través de cánulas nasales o púas nasales(24). El sistema de oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales (OAFCN), es capaz de entregar flujos hasta 8 lpm en lactantes y 60 lpm en adultos, idealmente por encima del flujo pico inspiratorio del paciente, a temperaturas (T^a) entre 34 y 43°C, administrados a través de cánulas nasales similares a las convencionales, utilizando un aparato de dimensiones reducidas, fácilmente transportable(25, 26). La FiO_2 administrada puede variar desde el 21% hasta el 100%, independientemente del flujo, ofreciendo una mayor facilidad para controlar la FiO_2 que se administra al paciente.

Las principales ventajas de estos sistemas son conseguir concentraciones elevadas de O_2 , administrarlo con una humedad relativa y T^a adecuadas(24), mejorando la complianza y elasticidad pulmonar, y conseguir una presión continua en la vía aérea (CPAP) debido al elevado flujo de O_2 administrado(27). Además estos sistemas van a favorecer la reducción del espacio muerto y de la resistencia inspiratoria, al proporcionar suficiente flujo como para igualar o exceder el flujo inspiratorio del paciente(28). Estos sistemas son bien tolerados y fáciles de usar y pueden mejorar la hipoxemia en pacientes con necesidades elevadas de O_2 y, al producir una presión continua en la vía aérea superior, disminuir el trabajo respiratorio en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria moderada.

1.2 OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN CÁNULAS NAALES

1.2.1 DEFINICIÓN

Esta técnica consiste en aportar un flujo de O_2 , 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 (34-40° C), lo que permite administrar flujos altos de O_2 con buena tolerancia, ya que disminuye la sensación de distrés y la sequedad de la mucosa de estos pacientes(28-31).

Al igual que otros sistemas de alto flujo, aporta mezclas preestablecidas de gas con FiO_2 altas o bajas. En la figura 1 se expone el mecanismo por el que el alto flujo obtiene mejores concentraciones de O_2 , en comparación con los sistemas de bajo flujo.

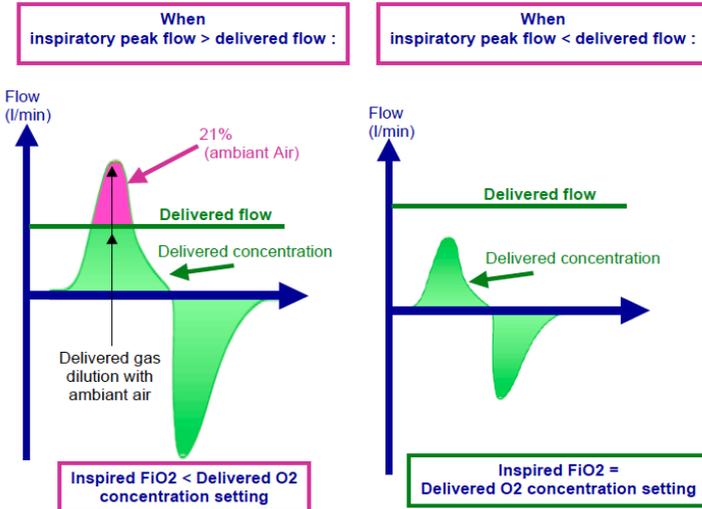


Figura 1: Mecanismo por el que el alto flujo obtiene mejores concentraciones de oxígeno en relación a los sistemas de bajo flujo.

Actualmente no existe una única definición de alto flujo. En lactantes se considera un flujo mayor a 2 litros por minuto (lpm)(32). Algunos autores, en estos pacientes, ajustan el flujo de la mezcla por kg de peso, recomendando usar 2 L/kg/min, lo que genera cierta presión de distensión, reduciendo el trabajo respiratorio. En niños, flujos por encima de 6 lpm se considera alto flujo(30, 31, 33).

1.2.2 PARTES DEL SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN

El sistema de OAFCN consta de 3 partes: el generador de flujo, la cánula nasal y el humidificador de la mezcla de gases(31).

a) Generadores

Actualmente existen 3 tipos diferentes de generadores:

- El primer tipo consta de una membrana intercambiadora de vapor o cartucho que humidifica el aire y lo calienta a temperatura corporal y lo envía al paciente a través de un circuito y una cánula nasal (las cánulas son de diferente tamaño según los flujos empleados). Entre ellos están: el sistema Optiflow (Fisher and Paekel, Auckland, New Zealand), Comfort-Flo (Teleflex Medical, Durham, NC, USA) y Flow (Vapotherm, Exeter, UK). Estos sistemas disponen de una válvula liberadora de presión que corta el flujo de gas cuando se alcanza una presión determinada en el circuito. Así esta válvula actúa como un limitador de flujo dependiendo del tamaño de la cánula nasal seleccionada.
- El segundo tipo dispone de una turbina junto con un humidificador (Airvo2, Fisher and Paekel, Auckland, New Zealand). Este sistema tiene la ventaja que no precisa una fuente externa de suministro de gas, excepto de O₂. Este sistema no se puede usar en neonatos y su puesta en marcha es más laboriosa, comparando con los otros tipos de generadores.
- El tercer tipo usa una CPAP o un respirador convencional unido a un circuito de OAFCN conectado a un humidificador.



Figura 2. Sistemas VapoTherm



Figura 3. Sistema Fisher & Paykel

El primer sistema de OAFCN aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos para su empleo en pacientes fue la VapoTherm® 2000i en el año 2004. Este sistema se puede utilizar en todas las edades (neonatos, lactantes niños mayores y adultos). El sistema VapoTherm® utiliza dos cartuchos diferentes, cartucho de “bajo flujo” para flujos entre 1 y 8 lpm y cartucho de “alto flujo” para flujos entre 5 y 40 lpm. Fisher & Paykel ha lanzado un producto que ofrece las mismas propiedades que VapoTherm®. Calienta y humidifica el aire a una Tª de 37º C, con una humedad de 44 mg/l. Los dos sistemas comparten gran parte del equipo: un humidificador calentador, un circuito que impide la condensación de agua y unas gafas nasales cortas. 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 Tª prescrita (normalmente 37° C). Este sistema es diferente a los sistemas convencionales de humidificación por medio de placas calefactoras.

Habitualmente se utilizan flujos de O₂ mezclados con aire, aunque también podemos emplear gases medicinales (p.ej: Heliox 70/30, óxido nitroso (NO)).

b) Humidificador

Recipiente al que se introduce agua destilada estéril para humidificar el O₂ y éste no reseque las vías aéreas. Los sistemas de humidificación son diferentes según el dispositivo que se emplee. En el VapoTherm, el gas atraviesa un cartucho patentado que permite la transferencia de las moléculas de vapor de agua y calor deseados sin que haya contacto entre el gas y el agua. El Fisher & Paykel utiliza la placa calentadora, sistema de humidificación convencional usado normalmente en ventilación mecánica.

c) Cánulas nasales

La cánula nasal utilizada es similar a la convencional, pero de longitud más corta, para evitar la pérdida de temperatura y reducir la resistencia, y más gruesas. Es muy importante elegir el tamaño adecuado de cánulas, estas deberían tener un diámetro externo menor que el diámetro interno de la nariz para no ocluir la completamente, para permitir una fuga y prevenir excesos de presión. El tamaño debe ser alrededor de la mitad del tamaño de la fosa nasal(34).

1.2.3 LUGAR DE INICIO

Aunque la mayoría de los estudios sobre la OAFCN se han centrado en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), recientemente se han publicado trabajos que hacen referencia a su uso en los Servicios de Urgencias, en pacientes con distrés respiratorio moderado(35) y durante el traslado pre o interhospitalario(36). Una de las ventajas de estos sistemas es que son fáciles de instalar y de aplicar. Sin embargo, iniciar este tipo de soporte respiratorio requiere experiencia en el manejo de patología respiratoria en el paciente pediátrico, una adecuada monitorización y una vigilancia

estrecha por parte del staff. Al existir riesgo de descompensación, es importante una monitorización estrecha en un lugar equipado para escalar a una ventilación invasiva. El alta y traslado a una planta de pediatría, sólo debería considerarse cuando la mejoría clínica de estos pacientes está bien establecida. En las plantas de pediatría que atiendan a estos pacientes, también se debe realizar una vigilancia estrecha y deben estar dotadas de un sistema centralizado de alarma, para la detección precoz de signos de descompensación(31).

1.2.4 MECANISMOS DE ACCIÓN

Son varios los mecanismos de acción propuestos que justifican que la administración de O₂ a través de estos sistemas pueda ser superior al administrado con oxigenoterapia convencional (figura 4).

- Estos sistemas, al proporcionar suficiente flujo como para igualar o exceder el flujo inspiratorio del paciente, producen un lavado continuo del espacio muerto nasofaríngeo que hace que el valor de la ventilación alveolar se acerque al de la ventilación minuto. En condiciones normales respiratorias, aproximadamente el 30% del volumen tidal inspirado constituye el espacio muerto anatómico. Al comienzo de la inspiración, este espacio muerto está lleno de gas que permanece de la espiración anterior. Aunque este espacio muerto es esencial para calentar y humidificar el gas inspiratorio, su contribución afecta a la eficiencia respiratoria. En una persona sana, en espiración, las concentraciones de O₂ alveolar son inferiores y las concentraciones de CO₂ alveolar son superiores a las del aire ambiente. La ventilación alveolar se diferencia del término más común de ventilación minuto en función del espacio muerto. Ventilación minuto = volumen tidal x frecuencia respiratoria. Ventilación alveolar = (volumen tidal – espacio muerto) x frecuencia respiratoria. En base a la relación entre los parámetros de la ventilación, una reducción en el volumen del espacio muerto hace que sea necesaria una ventilación minuto menor para alcanzar la ventilación alveolar adecuada. Por tanto, el volumen del espacio muerto afecta directamente a las necesidades del volumen tidal o de la FR y, en consecuencia, al trabajo respiratorio, incluso en personas

sanas. En este aspecto, la OAFCN puede mejorar la eficiencia respiratoria al inundar el espacio anatómico nasofaríngeo con gas limpio y contribuir a disminuir el trabajo respiratorio. Este tratamiento contribuye a establecer mejores fracciones de gases alveolares con respecto al CO_2 y el O_2 . Por lo tanto, mientras se considera que la terapia con cánula nasal de bajo flujo solo facilita la oxigenación, la terapia de alto flujo también podría afectar a la eliminación del CO_2 (21, 28, 30, 31).

- Otro mecanismo de acción propuesto es la reducción de la resistencia inspiratoria del tracto respiratorio superior, al proporcionar un flujo suficiente como para igualar o exceder el flujo inspiratorio del paciente(28, 31). Este cambio de resistencia se traduce en un descenso en el trabajo respiratorio.
- El acondicionamiento previo de la mezcla de aire y O_2 administrada parece tener varios efectos beneficiosos.
 - Mejora la tolerancia del paciente disminuyendo la sensación de distrés y sequedad de boca(29).
 - El calentamiento adecuado y la humidificación de las vías aéreas están asociados con una mejor complianza y elasticidad pulmonar en comparación con el gas seco y frío(21, 37).
 - Fontanari demostró que los receptores de la mucosa nasal respondían al gas frío y seco provocando una respuesta broncoconstrictora de protección en sujetos normales(38) y asmáticos(39). La OAFCN podría evitar esta situación.
 - Por otro lado el aire humidificado y calentado genera un efecto beneficioso, independientemente de la concentración de O_2 , sobre el movimiento ciliar y el aclaramiento de las secreciones(21, 31, 40).
 - Reduce el trabajo metabólico necesario para calentar y humidificar el aire externo, más frío y seco que la temperatura y humedad corporal, lo que se traduce en un descenso del trabajo respiratorio(28, 41).
- Por último, aunque la OAFCN no está diseñada para generar CPAP, diversos estudios han demostrado que genera una presión en naso y orofaringe, proporciona cierta CPAP facilitando que la vía aérea

pequeña se mantenga abierta y mejora la ventilación. La CPAP generada por estos sistemas es:

- Variable (desde escasa hasta excesiva). La máxima presión generada en faringe es de 6 cm de H₂O(40, 42, 43).
- Relativamente impredecible.
- No regulable.
- Depende del flujo administrado en relación al tamaño del paciente, al tamaño de la cánula nasal utilizada y de la fuga de aire bien a través del espacio alrededor de la cánula nasal y de si la boca está cerrada (hay CPAP) o abierta (no hay CPAP) (12, 33, 44, 45).
- Suficiente para producir efectos clínicos y/o cambios en la función pulmonar.

Gracias a estos mecanismos de acción la OAFCN:

- Permite aplicar flujos elevados de O₂ que alcanzan, según la cantidad de flujo y el tamaño del paciente, concentraciones que se aproximan al 100%, incluso con la boca abierta.
- Mejora el patrón respiratorio disminuyendo la frecuencia respiratoria, la FC y las necesidades de O₂, pudiendo influir sobre la pCO₂ y el pH.
- Permite hablar, comer y movilizar a los niños, evitando el daño que se observa con los sistemas de CPAP en el puente nasal.

Figura 4: Mecanismos de acción y efecto clínico durante el uso de la Oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales(21). HFNC: High Flow Nasal Cannula.

TABLE 1] Potential Mechanisms of Clinical Benefit During HFNC Use

Mechanism	Clinical Benefit
Small, loose-fitting nasal prongs	Enhanced comfort ⁵⁻⁷
Heat and humidification	Enhanced comfort ⁵⁻⁷
Increased water content of mucus	Facilitated secretion removal Avoidance of desiccation and epithelial injury ^{6,9}
Decreased metabolic cost of breathing	Reduced work of breathing ^{10,11}
High nasal flow rate	Reduced inspiratory entrainment of room air if mouth closed; more reliable delivery of FiO_2 ^{1,2,4,4}
Washout of upper airway dead space	Improved efficiency of ventilation ¹⁵⁻¹⁷ Enhanced oxygen delivery ¹⁸
PEEP ^{1,2,19-24}	Counterbalance auto-PEEP Decreased work of breathing

HFNC = high-flow nasal cannula; PEEP = positive end-expiratory pressure.

1.2.5 EFECTOS SECUNDARIOS Y MONITORIZACIÓN

La OAFCN, a diferencia de otras terapias convencionales de O₂, suministra un flujo de aire caliente y húmedo que hace desaparecer la sensación de boca seca(29), una de las mayores fuentes de disconfort que refieren los pacientes. Si se compara con otros sistemas que suministran CPAP, la tolerancia cutánea es mayor y se reportan menos lesiones cutáneas(46).

Sin embargo, como otros sistemas de soporte respiratorio, también tiene defectos.

- Genera un ruido que está en relación al flujo de aire pautado, mayor que el generado por otros sistemas de CPAP(47).
- Recientemente se han publicado varios episodios de neumotórax y neumomediastino durante el uso de la OAFCN(48). El riesgo de fuga aérea puede estar relacionado con un tamaño de las cánulas nasales excesivamente grandes, que ocluyan la fosa nasal(31, 49).
- Dos estudios, con un número reducido de pacientes, han publicado casos de distensión abdominal en niños que reciben este tipo de OAFCN(50, 51).
- Un brote de infección por *Ralstonia* spp en USA en el 2005 fue ligado al uso del sistema Vapotherm 2000i. Este aparato fue retirado y se introdujeron mejoras en la fabricación del mismo previo a su reintroducción en el mercado(52). No se han reportado nuevas complicaciones relacionadas con este aspecto.
- Otra dificultad de estos sistemas es la variabilidad intra e inter paciente en relación a la presión generada en la vía aérea(53).
- Finalmente, el mayor riesgo de esta técnica, como el de otras ventilaciones no invasivas, es que se puede retrasar el inicio de una ventilación invasiva en pacientes que lo precisan, lo que podría aumentar la morbi-mortalidad en estos pacientes. En niños, la tasa de fracaso de la OAFCN, definida como necesidad de intubar al paciente, oscila entre el 8-19%(35, 40, 54-56). En los niños menores de 2 años, este fracaso suele ocurrir entre las 7-14 primeras horas(35, 56). Es imposible determinar si las causas de este fracaso fueron debidas a las características de la población, la variabilidad de la progresión de la

enfermedad o al soporte respiratorio. Por ello, la OAFCN debería iniciarse en UCI o en Servicios de Urgencias, los cuales tienen un staff que puede monitorizar y está entrenado para reconocer signos precoces de fracaso. Tras un periodo de estabilización, el paciente podría ser trasladado a una planta convencional, dependiendo de la política del centro(31).

1.2.6 INDICACIONES

A pesar de las ventajas de esta técnica, la calidad de las publicaciones en relación a su uso en la población pediátrica es pobre. La Cochrane(32) declara que hasta la fecha no existe ningún estudio con suficiente evidencia para dar unas indicaciones o una guía del uso de esta técnica en los pacientes pediátricos. En relación a su uso en lactantes con una bronquiolitis aguda, llegan a una conclusión similar en una publicación anterior(57). Así, hasta ahora las recomendaciones en relación a su uso, aún se basa en estudios observacionales o fisiológicos, pero no en la evidencia. En la práctica clínica, la OAFCN parece factible en la mayoría de los pacientes en los que actualmente se usa la ventilación no invasiva (VNI), y, en ocasiones, parece mejor tolerada.

Lo más prudente es restringir su uso en pacientes con distrés respiratorio leve y en pacientes con intolerancia a la interfaz o discomfort. Estudios observacionales sugieren una tasa de éxito significativa en pacientes pediátricos con distrés respiratorio independientemente de su etiología(15, 37, 38, 47-49). Sin embargo, el uso de esta técnica en unos 490 niños con distrés respiratorio (bronquiolitis, neumonía o asma) se asoció a un fallo de la VNI precisando ventilación mecánica en un 8% de los pacientes(35). Esto se objetivó en los pacientes más graves los cuales presentaban una acidosis respiratoria importante y que persistían taquipneicos tras el inicio de la OAFCN.

a) Bronquiolitis aguda

La mayoría de las publicaciones que hacen referencia al uso de la OAFCN en el paciente pediátrico se han realizado en pacientes con bronquiolitis, comparando su eficacia y tolerancia con otros sistemas de CPAP(54, 57-59).

Varios estudios observacionales antes-después sugieren el interés del uso de la OAFCN en esta patología a nivel clínico, encontrándose un descenso en la tasa de intubación comparado con controles históricos previos a la introducción de la OAFCN(54, 55). Brick y cols(59) observaron que la tasa de fallo (definida como necesidad de aumentar el soporte respiratorio) era comparable a la de la CPAP con tubo nasofaríngeo, mientras que un reciente estudio randomizado, reportó una eficiencia comparable a la del suero salino hipertónico.

Sin embargo, hasta la fecha, no existen estudios que demuestren el riesgo de necesitar ventilación mecánica, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en ellos son lactantes no afectados de una bronquiolitis severa. Por tanto, parece lógico reservar la OAFCN para pacientes con una bronquiolitis moderada y la VNI o CPAP para formas severas de la enfermedad.

b) Retirada de la ventilación invasiva

Es una de las indicaciones principales de la OAFCN en el paciente neonatal, con estudios randomizados recientes que demuestran su eficiencia en relación a la CPAP(60, 61). En niños menores de 18 meses, un ensayo clínico randomizado controlado reciente compara la OAFCN con la oxigenoterapia convencional postextubación tras una cirugía cardíaca(50). La primera no influye en los niveles de PaCO₂, lo cual es el objetivo principal. Aunque su uso parece seguro y mejora la PaO₂ en estos pacientes, se necesitan más estudios para confirmar este hallazgo. Hasta el momento, la indicación de la OAFCN en este contexto se basa sólo en el juicio clínico del médico.

c) Asma

Desde el punto de vista fisiopatológico el uso de la OAFCN parece atractivo para los pacientes asmáticos. Al igual que en la bronquiolitis, parece reducir la carga sobre los músculos inspiratorios relacionado con el auto-PEEP y el uso de gas caliente y humidificado limita la broncoconstricción inducida por el gas frío. Teóricamente, el flujo alto del gas debería mejorar la distribución de los tratamientos inhalados, aunque este efecto es algo controvertido(62, 63). Kelly y cols(35) publicaron el

mayor estudio observacional hasta la fecha incluyendo a 38 lactantes menores de 2 años con una crisis asmática severa. La experiencia de la OAFCN en pacientes asmáticos es muy limitada por lo que su indicación está sujeta a nuevas investigaciones en este campo.

1.3 ASMA

1.3.1 HISTORIA

El asma como enfermedad ha sido tratada desde las más antiguas civilizaciones: Egipto, China, La India y las culturas Asirio-Babilónicas. Se consideró frecuentemente como una enfermedad de origen sobrenatural o un castigo divino, por lo que la mayor parte de las recetas y remedios empleados en aquella época se hicieron acompañar de sacrificios, exorcismos y oraciones.

La medicina china trataba las dolencias respiratorias recurriendo con frecuencia a su recurso más original: la acupuntura y la moxibustión.

Remontándonos a la antigua Grecia llegamos a Hipócrates de Cos (460a.C.-377 a.C.), el creador de la Teoría Humoral, quien fue el primero en negar cualquier injerencia de magia o religión en el origen y curación de cualquier enfermedad.

El “asma hipocrática” es considerada signo de primer rango de una diátesis, que en acuerdo con su Teoría, se debe a un desequilibrio humoral (discrasia) resultante del flujo del phlegma desde el cerebro. Fue Homero, s. VIII a.C., el primero en usar la palabra asma (ἄσθμα), pero sólo la emplea en un episodio y los dos únicos que sufren de ese mal son sus amigos y dio una breve explicación de lo que sentían(64-66).

El término asma viene del verbo griego aazein, el cual significa jadear, exhalar con la boca abierta, respirar fuerte. En La Ilíada, un poema épico griego (atribuido a Homero), la expresión “asma” aparece por primera vez en lo que a literatura se refiere(64, 67).

Para Hipócrates, el asma es un síntoma más que una enfermedad; se acompaña de tos, ahogos, sudores, respiración entrecortada; a veces aparece con ortopnea y el paciente no puede permanecer acostado. Celso

señala en su tratado de medicina que los griegos distinguían, dentro de los problemas respiratorios, la disnea, el asma (respiración con ruido y jadeante) y la ortopnea (aunque escribe en latín, pone estas palabras en griego). Galeno precisa mucho más el uso: «De entre las muchas dificultades respiratorias, Hipócrates tiene por costumbre llamar asma sólo aquella en la que la respiración se acelera de forma evidente. Por ello ahora hay muchas personas que llaman así la respiración jadeante de los que corren o hacen ejercicios(64, 66).

Areteo de Capadocia (100 dC), un antiguo maestro médico griego, escribió una descripción clínica del asma. Galeno (130-200 dC), un médico griego antiguo, escribió varias menciones de asma que en general estaban de acuerdo con los textos de Hipócrates y en cierta medida con los de Areteo de Capadocia. Él describe al asma como obstrucciones bronquiales y propone tratarla con sangre de búho mezclada con vino (66).

Moisés Maimónides (1135-1204 dC), el rabino y filósofo que vivió en Andalucía, Marruecos y Egipto, fue también un médico que practicó la medicina en la corte del Sultán Saladino de Egipto. Entre los muchos textos médicos, Maimónides escribió el “Tratado del Asma” para el príncipe Al-Afdal, uno de sus pacientes. Maimónides revelaba que los síntomas de su paciente a menudo se iniciaban como un resfriado común durante los meses húmedos. Finalmente, el paciente quedaba sin aliento y tosía hasta que expulsaba flemas, lo que mejoraba su estado. Señaló que los meses secos de Egipto ayudaban a los enfermos de asma. Maimónides también sugirió evitar la medicación fuerte, el exceso de sueño y fluidos, moderación de la actividad sexual y sopa de pollo.

Jean Baptiste Van Helmont (1579-1644 dC), médico, químico y fisiólogo belga, decía que el asma se originaba en los conductos de los pulmones.

Bernardino Ramazzini (1633-1714 dC), conocido por algunos como el padre de la medicina del trabajo, detecta un vínculo entre el asma y el polvo orgánico. También reconoce al asma inducida por ejercicio. A principios del siglo 20 el asma se consideraba una enfermedad psicósomática (enfoque

que probablemente haya demorado cualquier avance médico en el momento). Durante los años 1930 a 1950, el asma se conoce como una de "Las siete santas enfermedades psicósomáticas."

El asma se describió por psicólogos como "las sibilancias de un niño son vistas como un grito reprimido por su madre." Los psicoanalistas creían que los pacientes con asma debían ser tratados por depresión. Esta teoría psiquiátrica finalmente fue desmentida y el asma se trata en la actualidad como una enfermedad física. El asma, como enfermedad inflamatoria, no fue reconocida realmente hasta la década de 1960, cuando los medicamentos anti-inflamatorios comienzan a ser utilizados.

En la actualidad se considera que el asma es una enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiopatológicamente por procesos de obstrucción (generalmente reversibles) de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que desempeñen un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, en muchos casos, por la producción de anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) frente a algunos alérgenos ambientales. Ninguno de estos hechos es específico ni obligatorio del asma(16).

1.3.2 CRISIS ASMÁTICA

La crisis asmática se define como episodio de aumento rápidamente progresivo de alguno o todos los síntomas relacionados con el asma (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica); siendo característica la disminución en el flujo aéreo espiratorio que se puede objetivar mediante estudio de la función pulmonar; volumen espiratorio forzado en el primer segundo; pico flujo espiratorio (PEF).

Ante un paciente con las características clínicas de una crisis asmática es necesario, en primer lugar, realizar una rápida valoración inicial de la gravedad, examinando signos y síntomas que sugieran la necesidad de una actuación inmediata, teniendo siempre presente que nunca se debe subestimar cualquier cuadro de este tipo por leve que parezca.

Para cuantificar la gravedad de la crisis, se tienen en cuenta criterios clínicos (FR, sibilancias audibles y uso de la musculatura accesoria) que de forma sistemática se recogen en escalas de puntuación, permitiendo estandarizar la actuación inicial y el seguimiento posterior. El pulmonary score (PS) (tabla 1), por su sencillez y objetividad, asociado a la determinación de la SatO₂ (tabla 2) mediante pulsioximetría, se ha convertido en una herramienta muy utilizada para cuantificar la gravedad de la crisis en leve, moderada y grave (68-70). También, una SatO₂ inferior al 90 después del tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados selecciona a los pacientes más graves, candidatos a ser hospitalizados para iniciar un tratamiento intensivo(71).

La gravedad es el principal condicionante para instaurar el tratamiento (fármacos a emplear, dosis, frecuencia...); pero para el tratamiento adecuado de cada enfermo es preciso investigar datos relacionados con su enfermedad de base, realizando una historia clínica rápida y dirigida, así como una exploración física completa. De esta forma, y siempre tras haber iniciado el tratamiento, se debe preguntar acerca de los siguientes datos(70):

- Tiempo de inicio y gravedad de los síntomas comparados con crisis previas.
- Factores desencadenantes de la crisis; infección, alergia, ejercicio, cuerpo extraño u otros.
- Historia del debut de la crisis, sobre todo en el último año, investigando acerca de la necesidad de uso de terapias agresivas o haber precisado ingresos frecuentes o cercanos en el tiempo o en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).
- Tiempo de evolución de la crisis, ya que a mayor tiempo de evolución será más difícil su recuperación.
- Medicación que ha precisado previo a la consulta, así como terapia de base de su asma.

Puntuación	FR < 6 años	FR > 6 años	Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
0	< 30 rpm	< 20 rpm	No	No
1	31 – 45 rpm	21 – 35 rpm	Final espiración	Incremento leve
2	46-60 rpm	36-50 rpm	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60 rpm	> 50 rpm	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

Tabla 1. Pulmonary Score para la valoración clínica de la crisis de asma en niños*(69). FR: frecuencia respiratoria. *Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9). **Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada puntuar el apartado sibilancias con un 3.

	Pulmonary Score	SatO ₂
Leve	0-3	> 94 %
Moderada	4-6	91-94 %
Grave	7-9	< 91 %

Tabla 2. Valoración global de la gravedad de la exacerbación de asma en niños integrando el Pulmonary Score y la saturación de oxígeno. SatO₂: saturación de oxígeno.

En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de O₂ se utilizará el que otorgue mayor gravedad.

1.3.3 MEDICACIÓN DE LA CRISIS ASMÁTICA

La atención al niño con una crisis asmática debe ser inmediata, evaluando la gravedad e instaurando el tratamiento rápidamente. La respuesta al tratamiento inicial con dosis repetidas de broncodilatadores y corticoides sistémicos en la primera hora, son los mejores predictores de la necesidad de incrementar el nivel de asistencia (hospitalización en planta o en UCIP), más incluso que la forma de presentación o la gravedad de la crisis.

Los objetivos del tratamiento de la crisis asmática son: la corrección de la hipoxemia mediante la administración de O₂ suplementario, revertir lo más rápidamente posible la obstrucción al flujo aéreo y reducir la posibilidad de su reaparición mediante la utilización de broncodilatadores de acción corta y corticoides orales o parenterales.

El algoritmo de la figura 5 muestra el tratamiento farmacológico empleado en nuestra unidad según la gravedad y las dosis habitualmente recomendadas.

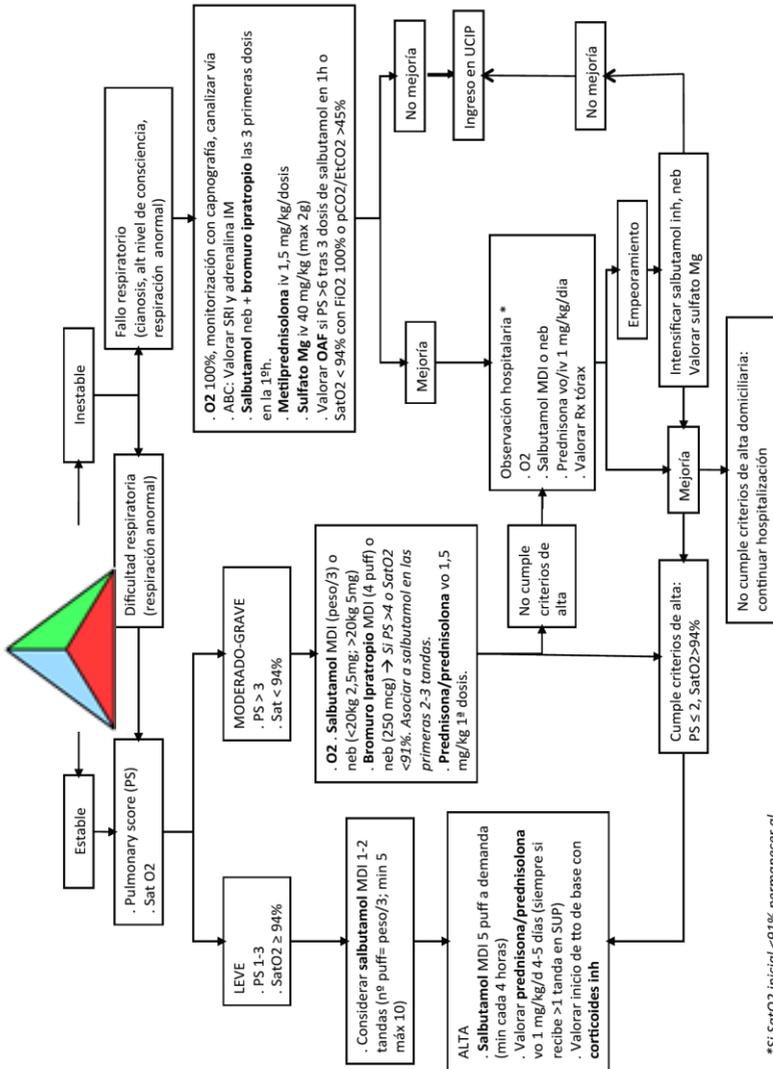


Figura 5: Protocolo para el manejo del asma en el Servicio de Urgencias Pediátrico del Hospital Universitario Cruces

*Si SatO2 inicial <91% permanecer al menos 6 h en observación

a) Oxígeno

Generalmente su indicación la marca la constatación de hipoxemia mediante pulsioximetría o esfuerzo respiratorio importante y su administración debe realizarse con el dispositivo más cómodo para el paciente (cánulas nasales, mascarilla facial) y a la dosis menor que mantenga una SatO_2 en el objetivo marcado ($\text{SatO}_2 \geq 94\%$ para los lactantes y $\text{SatO}_2 \geq 92\%$ para el niño mayor)(72, 73). Si no se dispone de pulsioximetría, debe mantenerse según criterios clínicos y no retirarse mientras persista la sintomatología.

b) β_2 -agonistas inhalados de acción corta (β_2 -AAC)

Son la primera línea de tratamiento por su mayor efectividad y menores efectos secundarios(69). La vía inhalatoria es la de elección por su mayor efectividad y menores efectos secundarios. El sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora (MDI) es al menos tan efectivo como los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma(70, 74-76). Las dosis recomendadas dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales. El fármaco más utilizado es el salbutamol, disponible en solución para nebulizar o inhalador presurizado. La terbutalina en polvo seco se puede utilizar para el tratamiento de la crisis en niños mayores que utilicen correctamente el sistema Turbuhaler®. En determinadas situaciones (niño no colaborador, gran trabajo respiratorio, hipoxemia significativas) la nebulización con O_2 es la forma de dispensación más idónea.

Su efecto se inicia a los pocos segundos, alcanza su máximo a los 30 minutos, con vida media entre 2-4 horas. El tratamiento inicial suele realizarse con tres dosis de broncodilatador en la primera hora (cada 20 minutos). Posteriormente se administrará a demanda.

Las dosis recomendadas y los tiempos de administración dependen de la gravedad de la crisis y de la respuesta a las dosis iniciales(77). Son habitualmente bien tolerados; como efectos secundarios más frecuentes, aunque de escasa relevancia, provocan temblores, hiperactividad y taquicardia. Con dosis altas repetidas, pueden provocar hipopotasemia e

hiperglucemia, en general sin repercusión clínica ni electrocardiográfica(70, 71, 78).

c) Bromuro de ipratropio

La administración simultánea de dosis frecuentes de bromuro de ipratropio y salbutamol, durante las dos primeras horas, en los casos de crisis asmática grave o en los casos de crisis moderada que no responda al tratamiento inicial con β_2 -AAC, se ha mostrado eficaz (produce una mejoría más rápida de los síntomas y la función respiratoria y una disminución en la tasa de hospitalización) y segura(77-79).

La dosis nebulizada es de 250 μg /4-6 horas en pacientes de menos de 30 kg y 500 μg /4-6 horas en pacientes de más de 30 kg. La dosis con cámara de inhalación es de 40-80 μg (2-4 pulsaciones). Se administran dosis frecuentes cada 20 o 30 minutos. El efecto máximo, que no se mantiene, se produce en las primeras dosis, por lo que solo debe usarse en las primeras 24-48 horas.

En los lactantes, su uso en combinación con los β_2 -AAC inhalados, se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las crisis más graves(80).

d) Glucocorticoides sistémicos

Han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente, siendo la vía oral la de elección frente a la endovenosa o intramuscular(81, 82), reservada para los casos de mayor gravedad en los que se valora el acceso venoso(83, 84). Deben administrarse en todas las crisis moderadas y graves, y en las crisis leves si con la administración de broncodilatadores no se consigue una mejoría mantenida (necesidad de β_2 -AAC antes de 4 horas) o el niño tiene antecedentes de crisis graves. La dosis recomendada en el caso de la prednisona o metilprednisolona es de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg) durante 3-5 días o dexametasona(85, 86) 0,6 mg/kg/dosis, una o dos dosis con 24 horas de intervalo (87, 88). Los efectos comienzan a las 2-4 horas de su administración con efecto completo a las 12-24 horas.

e) Glucocorticoides inhalados

Aunque en una revisión el uso precoz de altas dosis de glucocorticoides inhalados en la crisis reduce la necesidad de hospitalización en pacientes que no recibieron glucocorticoides sistémicos, no hay suficiente evidencia científica para recomendar su uso como tratamiento alternativo o adicional a los glucocorticoides sistémicos para el tratamiento de las crisis asmáticas. Hacen falta estudios con mejor calidad metodológica que además incluyan un análisis de coste-eficacia(89, 90).

f) Adrenalina

No se considera tratamiento de rutina aunque puede tener su indicación en determinadas circunstancias, como pueden ser la anafilaxia o angioedema y, muy rara vez, en pacientes que presentan obstrucción grave al flujo aéreo y la terapia inhalada resulte ineficaz inicialmente(71).

g) Sulfato de magnesio

No existe evidencia que justifique su empleo de forma rutinaria, aunque parece beneficioso (mejora la función pulmonar y estancia hospitalaria) y seguro en el tratamiento del asma aguda grave. Está generalmente indicado cuando fracasa la primera línea de tratamiento, dosis repetidas de broncodilatadores y corticoides en la primera hora y se administra en dosis única intravenosa de 40 mg/kg (máximo 2 g) en 20 minutos(78, 91).

2. JUSTIFICACIÓN

Recientemente se han empezado a utilizar equipos capaces de administrar oxigenoterapia de alto flujo humidificado y caliente a través de cánulas nasales o púas nasales(24). El sistema de OAFCN Fisher & Paykel healthcare (Irving, CA) es capaz de entregar flujos entre 0 y 60 lpm, por encima del flujo pico inspiratorio del niño, a temperaturas entre 34 y 43°C administrados a través de cánulas nasales similares a las convencionales, utilizando un aparato de dimensiones reducidas fácilmente transportable(12, 25, 26).

Estos sistemas son bien tolerados y fáciles de usar y pueden mejorar la hipoxemia en pacientes con necesidades elevadas de O₂ y, al producir una presión continua en la vía aérea superior, disminuir el trabajo respiratorio en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria moderada. Las principales ventajas de estos sistemas son: conseguir concentraciones elevadas de O₂, administrarlo con una humedad relativa y temperatura adecuadas(24), mejorando la complianza y elasticidad pulmonar, y conseguir una presión continua en la vía aérea debido al elevado flujo de O₂ administrado(27, 44). Además estos sistemas van a favorecer la reducción del espacio muerto y de la resistencia inspiratoria al proporcionar suficiente flujo como para igualar o exceder el flujo inspiratorio del paciente. Todo ello hace que el tratamiento experimental de este ensayo presente, en teoría, importantes ventajas desde el punto de vista fisiopatológico.

La creciente disponibilidad de los dispositivos OAFCN primero en las UCIP(54-56, 59) y en los últimos años en las plantas de pediatría(92-95), así como su tolerancia y facilidad de uso, ha llevado a incorporar esta terapia en los protocolos de manejo de pacientes con enfermedades respiratorias, fundamentalmente en pacientes con bronquiolitis moderada-grave. Los diferentes estudios publicados en relación al uso de la OAFCN en pacientes con bronquiolitis encuentran que esta técnica es factible, segura y eficaz.

Sin embargo, ¿debemos ceñirnos sólo a pacientes diagnosticados de bronquiolitis? ¿Es igual de efectivo en otras patologías respiratorias tales como la crisis asmática?

Los objetivos del tratamiento de la crisis asmática son: la corrección de la hipoxemia mediante la administración de O₂ suplementario, revertir lo más

rápidamente posible la obstrucción al flujo aéreo y reducir la posibilidad de su reaparición, mediante la utilización de broncodilatadores de acción corta y corticoides orales o parenterales. ¿Tiene un papel la OAFCN en la obtención de tales objetivos?

Publicaciones recientes sugieren que esta terapia también puede ser efectiva y segura aplicado a un espectro más amplio de edades y diagnósticos(35, 58, 96). Desde un punto de vista fisiológico, la OAFCN parece atractiva para pacientes asmáticos. Como en la bronquiolitis, la CPAP generada por estos sistemas puede reducir la carga sobre los músculos inspiratorios relacionados con auto-PEEP. Sin embargo, la literatura en relación al uso de esta terapia en esta indicación es escasa(31). Comprobar que su ámbito de aplicación puede ser ampliado dentro del sistema asistencial al paciente con una crisis asmática, evitando ingresos, morbilidad y costes sanitarios es la razón justificativa de este ensayo.

El asma es la enfermedad crónica más frecuente durante la infancia, con una prevalencia difícil de estimar, pero que oscila, según diferentes estudios, entre el 5-20%. El impacto de esta entidad en los Servicios de Urgencias de Pediatría (SUP) es enorme, representando aproximadamente el 5% de los motivos de consulta, lo que supone anualmente unas 3.000 consultas en nuestro SUP. Esta cifra alcanza cotas de 10-15% durante épocas determinadas del año(97, 98). En el otoño (período de Septiembre a Noviembre) tradicionalmente se produce el pico epidémico de episodios de asma infantil agudizada, con una importante morbilidad asociada, junto con una fuerte presión sobre el sistema sanitario y un elevado consumo de recursos especializados(99, 100). En el año 2011, previo al inicio del estudio, entre el 1 de septiembre y 30 de noviembre, fueron atendidos en nuestro SUP 1.083 pacientes con esta patología. De ellos un 4%(43) precisó ingreso hospitalario y de éstos un 28%(12) precisaron hospitalización en la UCIP.

La población que se beneficiará del estudio es la formada por el subgrupo de niños con crisis asmática moderada-severa y/o hipoxemia, que componen el rango grave del espectro clínico de esta patología.

Por otro lado, la OAFCN ha demostrado su eficacia en otros contextos asistenciales, estando actualmente en uso en las UCIP, en niños ingresados en las plantas de hospitalización y de forma muy limitada en algunos SUP. Sólo existe 1 estudio que valora la factibilidad del uso de la OAFCN en un Servicio de Urgencias general(101) y hay pocos estudios publicados que hagan referencia al uso de estos sistemas en un SUP(35, 58).

Nuestro SUP dispone de un área de observación donde aquellos pacientes que han presentado una mejoría inicial ó parcial al tratamiento instaurado en urgencias continúan recibiendo tratamiento y donde su estado clínico es monitorizado de cara a una decisión final sobre la necesidad de ingreso ó la posibilidad de recibir el alta hospitalaria para continuar el tratamiento a nivel domiciliario. Anualmente en torno el 17% de los pacientes con esta patología requieren ingreso en esta unidad donde pueden permanecer un máximo de 36 horas. Las características estructurales, de personal y organizativas de esta área permitirían en teoría, la utilización de este sistema de administración de OAF en cánulas nasales, que actualmente solo es utilizado en niños hospitalizados. La administración de OAFCN en este contexto podría mejorar la respuesta clínica en casos severos de agudización asmática, rebeldes al tratamiento estándar. Esta mayor eficacia terapéutica, a su vez, daría lugar a una disminución del número de ingresos hospitalarios, fundamentalmente a una reducción de la frecuencia de ingresos en la UCIP, con los consiguientes beneficios para el paciente y la reducción de costes para el sistema.

El fin último de este proyecto es aportar información sobre la utilización de una intervención terapéutica que sin duda puede mejorar la calidad asistencial prestada, evitando hospitalizaciones y reduciendo por tanto estancias, procedimientos, morbilidad, sufrimiento y costes. Los resultados podrán tener una aplicación práctica inmediata modificando las guías clínicas de tratamiento de esta patología en nuestro SUP. Si los resultados del presente ensayo piloto apoyan las hipótesis de eficacia, seguridad y factibilidad el paso posterior será el planteamiento de un ensayo multicéntrico con potencia estadística adecuada que extienda su utilización en un entorno de evaluación científica de su papel. Ello conllevaría su incorporación en aquellos centros que presenten suficiente

capacidad organizativa, para la correcta gestión de los retos logísticos de este tratamiento, permitiendo una mejora asistencial de estos procesos. En este sentido, la experiencia práctica de este ensayo piloto sobre requisitos clínicos, técnicos y organizativos, para una adecuada utilización de esta modalidad terapéutica, será de gran importancia en el diseño del ensayo multicéntrico posterior. Si, por el contrario, los resultados y la experiencia parecieran no apoyar la implantación de la OAFCN en nuestro SUP, esta información tendría una relevancia práctica importante de cara a la valoración de otros contextos organizativos de aplicación, otras patologías ó sobre la decisión de no utilización en el ámbito de la urgencia pediátrica.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La administración de O₂ a través de dispositivos de alto flujo en pacientes con agudización asmática moderada-grave y respuesta parcial al tratamiento estándar es factible en los SUP hospitalarios. Dicha técnica mostrará una eficacia superior a la oxigenoterapia administrada de forma convencional y conseguirá reducir el número de ingresos, fundamentalmente en las UCIP, con la consiguiente reducción de la estancia media de los pacientes, así como de la morbilidad relacionada con los procedimientos sanitarios y los costes sanitarios.

La utilización de la técnica en los SUP será segura, sin efectos adversos importantes y bien aceptada por los pacientes, padres/tutores y personal sanitario.

3.2 OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio es el de evaluar, con carácter exploratorio, la posibilidad de incluir el tratamiento con OAFCN en un SUP y valorar su eficacia y seguridad administrado a niños con asma e insuficiencia respiratoria moderada-severa y/o necesidades elevadas de O₂ atendidos en dicho servicio. Además, se pretende evaluar y caracterizar las posibles condiciones limitantes de su utilización en un SUP, de cara a describir y valorar aspectos clave para su implementación posterior, si muestra indicios de eficacia y seguridad.

3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar la eficacia terapéutica de la administración de OAFCN en niños con asma e insuficiencia respiratoria moderada-grave y/o necesidades elevadas de O₂.

3.2.2. OBJETIVO SECUNDARIO

- Valorar la factibilidad (adecuación y coordinación de recursos) de la administración de OAFCN en niños con asma e insuficiencia respiratoria moderada-grave y/o necesidades elevadas de O₂ en el seno de un SUP.
- Valorar la seguridad y tolerancia del tratamiento administrado en este contexto.

4. MÉTODOLÓGÍA

El tipo de estudio diseñado es un ensayo clínico piloto, prospectivo, aleatorizado, de grupos paralelos, unicéntrico, abierto, controlado, de no inferioridad, en el que se compara la eficacia y seguridad del tratamiento con OAFCN, frente a tratamiento convencional con O₂, en niños con crisis asmática moderada-grave que no responden a tratamiento convencional inicial.

4.1 FASES PREVIAS AL ENSAYO CLÍNICO

4.1.1 GENERACIÓN DE DOCUMENTACIÓN

Previo al inicio del ensayo el equipo investigador se reunió en sucesivas ocasiones con objeto de:

- Concretar el protocolo y el plan de trabajo
- Preparación de los documentos y remisión de los mismos a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para su aprobación.
- Diseño de un algoritmo informático que permita la elaboración de la lista de aleatorización y la creación del sistema de sobres opacos, identificados con el código de participación del paciente en el ensayo. Elaboración del protocolo de asignación aleatoria.
- Diseño del cuaderno de recogida de datos (CRD) (anexo I) del ensayo que recoja todos los datos relevantes del paciente durante su participación en el mismo. Desarrollo de un cuaderno de recogida de datos electrónico (e-CRD).

4.1.2 CAPACITACIÓN

Una característica de este proyecto de investigación es su carácter multidisciplinar. En el ensayo participaron médicos especialistas en Pediatría, así como personal de enfermería, ambos con dedicación exclusiva en el SUP, siendo los responsables de la selección de los pacientes, de la administración del tratamiento, así como de la supervisión

y vigilancia del paciente. Este hecho, unido a que se trataba de una terapia de nueva incorporación en el SUP, hizo necesario que previo al inicio del ensayo clínico, se realizase un curso de iniciación y formación, de todo el staff del SUP en el manejo, cuidados e indicaciones de la OAFCN, disponiendo del sistema en el servicio desde la realización de dicho curso formativo.

Para conseguir la necesaria coordinación con la UCIP, responsable de la atención y supervisión del paciente si este requiere ingreso hospitalario, existió una implicación directa de personal de dicha unidad en el equipo investigador del proyecto.

4.1.3 DIFUSIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

El personal médico y de enfermería recibió una sesión informativa detallada del ensayo clínico que se iba a realizar en el SUP.

Además del protocolo del ensayo se elaboró material didáctico práctico en un formato reducido que se colocó en zonas pertinentes del SUP para un fácil y rápido acceso al mismo (anexo II).

4.2 FASES DEL ENSAYO CLÍNICO

4.2.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron consecutivamente a todos los niños con crisis asmática moderada-grave que no respondieron al tratamiento inicial convencional, atendidos en el SUP del Hospital Universitario Cruces durante el periodo de estudio y que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (ver apartado 4.2.2 y 4.2.3).

El cálculo del tamaño muestral necesario queda reflejado en el punto 4.6.6.

4.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para ser elegibles a participar en este estudio los sujetos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Niños ingresados en el SUP de edades entre 1 y 14 años.
- Con diagnóstico de crisis asmática realizado por el pediatra del SUP: todo niño con síntomas respiratorios (tos, dificultad respiratoria, taquipnea) atribuidos a broncoespasmo (sibilancias, espiración alargada, hipoventilación, etc...), sin tener en cuenta el posible desencadenante (infección, ácaros, pólenes, etc...) ni la existencia o no de episodios previos.
- Que a pesar del tratamiento inicial con salbutamol nebulizado, junto con bromuro de ipratropio (si el médico responsable lo considera indicado) y corticoide (oral o intravenoso) cada 20 minutos durante la primera hora (al menos, 3 dosis), cumplía al menos uno de los siguientes criterios:
 - Insuficiencia respiratoria moderada-grave ($PS \geq 6$).
 - Altas necesidades de O_2 : $satO_2 < 94\%$ con mascarilla reservorio.
 - Detección de una CO_2 mayor de 45 mmHg mediante capnografía (et CO_2) o gasometría (Pa CO_2).
- Una vez informado el paciente y sus padres/tutores, se les dio el tiempo suficiente y la oportunidad para considerar su participación y otorgar su consentimiento.
- El sujeto estaba dispuesto y era capaz de cumplir todos los requisitos del estudio.

4.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios de exclusión, independientemente de que fuese factible o no la aleatorización, no pudieron ser incluidos en el ensayo clínico:

- Los pacientes con otra patología de la vía aérea no definida como asma.
- Pacientes con patologías concomitantes que hicieran aconsejable su tratamiento hospitalario.
- Pacientes que requiriesen estabilización avanzada de la vía aérea.
- Cualquier problema de tipo cultural, social, enfermedad ó problema de cualquier tipo que hiciera presuponer la posible inexistencia de colaboración por parte del paciente y/o sus representantes legales.
- Pacientes y/o tutores/padres que no firmasen el consentimiento informado (CI).

4.2.4 CRITERIO DE RETIRADA

Los sujetos fueron libres de retirarse del estudio en cualquier momento, sin perjuicios para la continuidad de su asistencia sanitaria. Además el tratamiento podía suspenderse si aparecían acontecimientos adversos que, a criterio del investigador y/o de los padres/tutores legales del paciente, lo justificaran. De ser así, el seguimiento de los pacientes continuaría igualmente para analizar los resultados según una estrategia de intención de tratamiento.

Los pacientes podían ser retirados del ensayo si:

- Al finalizar su participación protocolizada en el mismo, esto es, en la última visita prevista en el calendario, aproximadamente tres semanas después de su inclusión en el ensayo.
- Frente a fracaso terapéutico (ver punto 4.5.2).
- Frente a aparición de reacciones adversas severas atribuibles a OAFCN.
- Frente a aparición de “novo” de algún criterio de exclusión.
- Negación a recibir tratamiento.
- Enfermedad concomitante.

- Violaciones mayores al protocolo.
- Requerimiento del paciente y sus padres/tutores legales.
- No cumplimiento de los seguimientos establecidos.
- Razones administrativas.
- Cambios específicos o generales en el paciente a criterio del investigador.

El protocolo no previó el reemplazo de los sujetos que fueran retirados del ensayo clínico por alguno de los supuestos establecidos.

El presente estudio comparó la eficacia de un mismo tratamiento con dos formas de administración. El fármaco utilizado (O_2), es utilizado con gran frecuencia en la práctica clínica habitual en este tipo de patología asmática desde hace muchos años, por lo que los equipos médicos implicados tienen una dilatada experiencia en la monitorización de sus efectos adversos y el tratamiento de los mismos. La aparición de efectos adversos colaterales o del fracaso terapéutico, que obligara a la retirada del paciente del estudio no supondría una merma en su manejo clínico. Asimismo, el paciente continuaría siendo atendido, en caso de fracaso terapéutico, por su equipo multidisciplinar con experiencia en el manejo del asma. En toda circunstancia, primarían los intereses clínicos en la asistencia al paciente sobre los intereses científicos del ensayo.

Todo fallecimiento que se produjese durante la realización del ensayo debería notificarse de forma inmediata al promotor y al Comité de Ética (CEIC) competentes.

Todas las finalizaciones de seguimiento de pacientes del estudio y los motivos que las suscitan debieron documentarse tanto en la historia clínica como en el CRD del ensayo.

4.2.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Inicialmente los padres/tutores de aquellos pacientes que acudían al SUP con una crisis de asma severa eran informados de la existencia del ensayo clínico a su ingreso en el SUP, sin esperar a la respuesta clínica del tratamiento inicial.

Una vez seleccionado al paciente, por cumplir algún criterio de inclusión y ninguno de exclusión, el médico responsable solicitó a los padres/tutores el CI para participar en el estudio.

Se entregó la Hoja de Información a los padres/tutores legales del paciente (anexo III), pudiendo hacer las preguntas que considerasen pertinentes al investigador del ensayo. Una vez comprendido todo lo referente al estudio, y si estaban de acuerdo, otorgaron su conformidad firmando y fechando el documento de Consentimiento Informado (anexo IV).

Se entregó asimismo la Hoja de Información al Paciente (anexo V) a los niños mayores de 6 años candidatos a ser reclutados y una vez comprendido todo lo referente al estudio, otorgaron su conformidad firmando y fechando personalmente el Consentimiento Informado, o asintiendo en el caso de los niños entre 6 y 12 años.

En los niños cuya situación clínica no permitió el asentimiento o la firma se procedió a la obtención del consentimiento por parte de los padres/tutores y posteriormente tras mejoría de su situación clínica se procedió a la obtención del consentimiento o asentimiento del menor.

4.2.6 PROCESO DE ALEATORIZACIÓN

Una vez firmado el CI se procedió a la aleatorización del paciente.

La asignación se realizó a través de un algoritmo informático probabilístico con razón de 1:1 entre grupos. La UEC-AI del Hospital Universitario Cruces creó dicho algoritmo utilizando un mecanismo de asignación simple en bloques permutados de tamaño variable. Se utilizaron sobres opacos para garantizar la ocultación de la secuencia generada. Se utilizó el software nQuery 7.0 para la confección de la lista y su gestión. Los sobres quedaron depositados en un sitio seguro y accesible del área de observación de

urgencias. En el momento de apertura de un sobre, la persona que abrió el sobre firmó y fechó la apertura en un formulario incluido en el sobre. Este formulario quedó dentro del sobre a efectos de control y auditoría posterior. A efectos de seguridad y trazabilidad, la UEC-AI del Hospital Universitario Cruces guardó copia de la secuencia y documentación sobre el procedimiento seguido.

El ensayo no comparó fármacos diferentes, sino diferentes formas de administración del mismo fármaco (O_2), ligadas a diferentes sistemas de administración (alto flujo: altas concentraciones y temperatura y humedad reguladas vs. O_2 a concentraciones y modo de administración estándar, sin regulación de temperatura ni humedad).

Se asignó de forma aleatorizada a cada paciente a uno de los dos grupos de tratamiento:

a) Tratamiento grupo experimental (Grupo A):

Tratamiento con oxigenoterapia administrada mediante un sistema de alto flujo conseguido con mezclador de gases (Bird, Viasys healthcare, Palm Springs, EE.UU.), un caudalímetro de bajo y alto flujo (Medimeter, Mediline GCE Group, Chotbř, R. Checa) con capacidad para entregar flujos entre 0 y 50 lpm, un humidificador de burbuja (MR410 Fisher & Paykel healthcare, Auckland, Nueva Zelanda), conectados a través de un tubo corrugado (Intersurgical, Wokingham, R. Unido) de 1,5 cm de diámetro y 100 cm de longitud, a diferentes interfases.

b) Tratamiento grupo control (Grupo B):

Tratamiento convencional (práctica clínica habitual) con sistemas de administración de oxigenoterapia convencionales, que según distrés y necesidades de O_2 variaron entre gafas nasales, ventimask o mascarilla reservorio.

Junto a la oxigenoterapia se intensificó y optimizó el tratamiento farmacológico de la crisis asmática siguiendo el protocolo establecido en el SUP. Este tratamiento consiste en administrar al paciente

broncodilatadores (B2 agonistas de acción corta) bien con cámara espaciadora o nebulizado, junto con corticoides orales o intravenosos (dependiendo de la situación clínica) y sulfato de magnesio, a intervalos que el médico responsable del paciente consideró necesarios. Ver algoritmo (figura 5, página 40).

4.3 TERAPIA

4.3.1 INICIO

a) Grupo experimental, de intervención:

Flujo inicial: La administración con el sistema de alto flujo se inició a un flujo que duplicase o triplicase el volumen-minuto del paciente (hasta 15 lpm se usaron cánulas pediátricas y a partir de 15 lpm se colocó el sistema optiflow); aumentándose el flujo, si era preciso, hasta el máximo que toleró el paciente, según el trabajo respiratorio. (Ver protocolo de manejo de oxigenoterapia a alto flujo (anexo II)).

PESO (kg)	FLUJO (lpm)
3-4 kg	5 lpm
4-7 kg	6 lpm
8-10 kg	7-8 lpm
11-14 kg	9-10 lpm
15-20 kg	10-15 lpm
21-25 kg	15-20 lpm
>30 kg	≥ 25 lpm

Tabla 3: Flujo inicial de oxígeno según peso. Lpm: litros por minuto; kg: kilogramos.

FiO₂ inicial: Se programó una FiO₂ inicial de 100 %, la cual se ajustaba en las primeras horas, descendiendo FiO₂ hasta valor mínimo para mantener satO₂ ≥ 93%.

Junto a la OAFCN se intensificó y optimizó el tratamiento farmacológico de la crisis asmática siguiendo el protocolo en funcionamiento en el SUP (Figura 5).

b) Grupo control:

El pediatra responsable del paciente decidió el sistema a través del cual administrar al paciente la oxigenoterapia en función del distrés y las necesidades de FiO_2 .

4.3.2 EVOLUCIÓN

Una vez iniciado la terapia se monitorizó en ambos grupos, inicialmente cada 30 minutos las 2 primeras horas y posteriormente cada 2 horas hasta el alta del paciente. La valoración fue más frecuente en las 2 primeras horas del inicio del ensayo porque es el periodo crítico para determinar si el paciente ha tenido una buena respuesta a la OAFCN.

La mejoría clínica se definió como un descenso de la puntuación clínica de gravedad (PS) mayor o igual a 2 puntos o aumento de la Sat O_2 del 5%, durante las primeras 2 horas del inicio de la terapia.

Posteriormente la monitorización continuó para valorar evolución y decidir el destino final del paciente.

Se monitorizaron:

- Puntuación clínica del grado de dificultad respiratoria con el PS junto con SatO_2 , FR y FC.
- Oxigenoterapia: forma de administración (OAFCN, mascarilla reservorio, ventimask o gafas nasales), flujo y concentración de O_2 administrado.
- Necesidad, dosis y frecuencia de tratamiento coadyuvante: salbutamol (nebulizado o en cámara MDI), bromuro de ipratropio (nebulizado o en cámara MDI), sulfato de magnesio i.v. o corticoides (enterales o parenterales).

- Necesidad de antibioterapia, principio activo, vía de administración, dosis y duración.
- Si precisó canalización de una vía periférica se extrajo gasometría. Se recoge vía de extracción de la gasometría (capilar, venosa o arterial) junto con los valores de pH, PCO₂ (mmHg), PO₂ (mmHg) y HCO₃ (mmol/L).
- Se registró la necesidad de realización de una radiografía de tórax u otra prueba de imagen como ecografía torácica.
- Se registraron los efectos adversos.

La duración total del tratamiento del niño en el ensayo fue un máximo de 36 horas (máximo tiempo de estancia en la unidad de observación (UO) del SUP). A lo largo de este período el niño fue evaluado periódicamente y de forma sistemática de acuerdo al protocolo establecido. La administración del tratamiento con OAFCN u oxigenoterapia convencional podía finalizar antes de las 36 horas, en caso de que se cumpliesen los criterios de mejoría establecidos en el protocolo, de forma que permitiesen su alta hospitalaria a domicilio. En caso de empeoramiento ó falta de respuesta al tratamiento, el paciente ingresó en la UCIP ó en la planta de hospitalización.

a) Evolución favorable

Grupo experimental:

Inicialmente se ajustó en las primeras horas la FiO₂ para mantener SatO₂ ≥ 93%. Una vez que la FiO₂ fue menor del 50%, el PS alcanzó una puntuación de 3-4, la oxigenación mejoró y descendió la necesidad de broncodilatadores, se inició el destete del apoyo. Se iniciaba la reducción de flujo 2-4 lpm cada 1-2 horas hasta el nivel de inicio. A partir de aquí se colocó una mascarilla de O₂ o gafas nasales y se valoró la respuesta.

Se dio alta domiciliaria a aquellos pacientes que presentaron:

- PS ≤ 2 y

- $\text{SatO}_2 \geq 94\%$ en menores de 2 años o $\text{SatO}_2 \geq 93\%$ en mayores de 2 años sin signos de dificultad respiratoria.

Grupo control.

Se dio alta domiciliaria a aquellos pacientes que sin necesidad de oxigenoterapia suplementaria, presentaron:

- $\text{PS} \leq 2$ y
- $\text{SatO}_2 \geq 94\%$ en menores de 2 años o $\text{SatO}_2 \geq 93\%$ en mayores de 2 años sin signos de dificultad respiratoria.

b) Evolución desfavorable

Grupo experimental:

Si por el contrario no se objetivó una mejoría inicial del paciente o si éste sufrió un empeoramiento de la situación clínica, definido por un aumento de la puntuación del PS mayor o igual a 2 puntos o disminución de la SatO_2 del 5%, se procedió a un aumento de la asistencia respiratoria hasta un máximo que tolerase el paciente.

En tal caso se procedió a una monitorización más exhaustiva, recogiendo los parámetros clínicos, cada 30 minutos, durante las 2 primeras horas y posteriormente cada 2 horas. Si con este aumento de asistencia respiratoria, no se consiguió un descenso de la puntuación del PS mayor o igual a 2 puntos o aumento de la SatO_2 del 5%, durante las primeras 2 horas, el paciente se ingresó en UCIP.

Se consideró ingreso en UCIP si cumplían alguno de los siguientes ítems:

- Si durante su estancia en la UO no se produjo una mejoría con descenso de la puntuación clínica de gravedad (PS) mayor o igual a 2 puntos o aumento de la SatO_2 del 5% durante las primeras 2 horas del inicio de la terapia (fracaso terapéutico mayor).
- Entre las 2-36 horas siguientes, durante su estancia en la UO, se objetivó un empeoramiento clínico con ausencia de respuesta al

aumento de la asistencia respiratoria en las 2 horas siguientes.

- Ante imposibilidad de retirada de la OAFCN durante las 36 horas que puede permanecer en la UO.

Ingresaron en planta si, una vez retirada la OAFCN, cumplían alguno de los siguientes ítems:

- Persistieron los síntomas y signos de dificultad respiratoria.
- Necesitaron el broncodilatador en tiempo inferior a 2 horas.
- Necesitaron oxigenoterapia suplementaria.
- Se consideró en casos de enfermedad de base grave (cardiopatía, displasia broncopulmonar, fibrosis quística o enfermedad neuromuscular).
- Crisis de gravedad o rápida progresión en exacerbaciones anteriores.
- Mala adherencia al tratamiento o dificultad para el acceso a la atención sanitaria.

Grupo control.

Se manejaron según protocolo habitual.

Ingresaron en la UCIP si cumplían alguno de los siguientes ítems:

- Persistencia de los signos y síntomas de dificultad respiratoria grave a pesar del tratamiento.
- Mantenimiento de una $\text{SatO}_2 < 90\%$ con $\text{FiO}_2 > 40\%$.
- $\text{pCO}_2 > 45\%$.
- Arritmias.

Ingresaron en planta si cumplían alguno de los siguientes ítems:

- Persistencia de los síntomas y signos de dificultad respiratoria.
- Necesidad de el broncodilatador en tiempo inferior a 2 horas.
- Necesidad de oxigenoterapia suplementaria.

- Se consideró en casos de enfermedad de base grave (cardiopatía, displasia broncopulmonar, fibrosis quística o enfermedad neuromuscular).
- Crisis de gravedad o rápida progresión en exacerbaciones anteriores.
- Mala adherencia al tratamiento o dificultad para el acceso a la atención sanitaria.

4.3.3 SEGUIMIENTO

a) En caso de ingreso:

Se recogió:

- Tipo de asistencia respiratoria precisada (OAFCN, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenoterapia convencional con mascarilla reservorio, ventimask o gafas nasales). Se registró en cada tipo de asistencia precisada la máxima asistencia y duración.
- Efectos adversos atribuibles a la asistencia respiratoria.
- Tratamiento médico administrado. Necesidad, dosis y frecuencia de tratamiento coadyuvante: salbutamol (nebulizado o en cámara MDI), bromuro de ipratropio (nebulizado o en cámara MDI), sulfato de magnesio i.v. o corticoides (enterales o parenterales).
- Necesidad de antibioterapia, principio activo, vía de administración, dosis y duración.
- Aislamiento en secreciones respiratorias y hemocultivo.
- Diagnóstico al alta.
- Duración de la hospitalización (incluyendo días en planta y/o UCIP).

b) En caso de alta a domicilio:

Tras ser dado de alta el paciente a domicilio se registró utilizando el acceso informático Global Clinic de Osakidetza (sistema de gestión clínica de pacientes del Servicio Vasco de Salud) y con llamada telefónica a los 5 días del alta hospitalaria, con una desviación admisible de ± 2 días (ver anexo VII):

- La necesidad de reconsulta en urgencias (en las primeras 48 horas del alta) por el mismo episodio.
- Necesidad de seguimiento por su pediatra de atención primaria o neumólogo (si se realizó o no y el número de consultas).
- Necesidad de tratamiento broncodilatador (dosis, frecuencia, forma de administración y duración del mismo; corticoides orales dosis, frecuencia y duración).
- Encuesta de calidad de vida y control de síntomas.

Al alta del paciente se entregó a los padres una hoja de recogida de síntomas de asma persistentes y calidad de vida y se les instruyó acerca de su realización. La línea de base para la recogida de datos se estableció el día de la inclusión en el estudio, realizando un seguimiento, mediante dos encuestas telefónicas completadas por un investigador entrenado, 5 y 14 días después de la visita al SUP. Se preguntó a los padres en relación a la calidad de vida del paciente usando un cuestionario que incluye 8 ítems relacionados con la calidad de vida en el asma, “asthma-related quality-of-life” (ARQoL instrument)(102, 103). Se obtuvo también información sobre síntomas de asma persistente usando una escala previamente validada de 6 ítems, “paediatric persistent asthma symptoms tool” (PACT)(103, 104). Los datos previamente recogidos por los padres en la hoja de síntomas de asma se utilizaron para rellenar estos cuestionarios.

c) Visita fin de ensayo

La visita fin de ensayo se realizó registrando las siguientes variables, utilizando el acceso informático Global Clinic de Osakidetza y con llamada telefónica a los 15 días del alta hospitalaria (ver anexo VIII), con una desviación admisible de ± 2 días:

- Necesidad de seguimiento por su pediatra de atención primaria o neumólogo (si se realizó o no y el número de consultas).
- Necesidad de tratamiento broncodilatador (dosis, frecuencia, forma de administración y duración del mismo; corticoides orales dosis, frecuencia y duración).
- Encuesta de calidad de vida y control de síntomas.

4.3.4 NOTIFICACIÓN

Una vez los padres/tutores aceptaron y tras la confirmación del cumplimiento de los criterios de selección y la aleatorización del paciente se envió notificación por correo electrónico de la inclusión del paciente al promotor del ensayo con copia al monitor, indicando:

- El investigador que incluyó al paciente.
- La fecha de la firma del consentimiento.
- El cumplimiento de todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
- El tratamiento asignado.
- La fecha de inclusión del paciente.

4.4 ALGORITMO FINAL Y DATOS A RECOGER (VER ANEXO I)

4.4.1 ALGORITMO FINAL

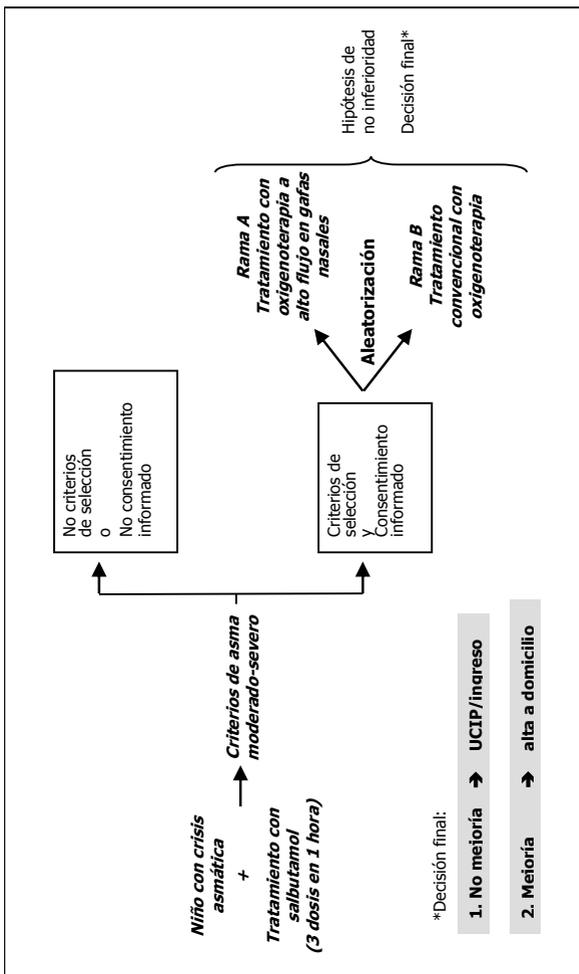


Figura 6: Resumen algoritmo final del proceso de selección, aleatorización y seguimiento de los pacientes.

4.4.2 SECUENCIA DE RECLUTAMIENTO / PARÁMETROS A RECOGER

1. Informar a los padres/tutores de la existencia del ensayo clínico a su ingreso en el SUP, sin esperar a la respuesta clínica del tratamiento inicial con salbutamol.
2. Evaluar de los criterios de inclusión y exclusión. Cuando los pacientes cumplieren alguno de los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, solicitar a los padres/tutores consentimiento informado para participar en el estudio.
3. Entregar la Hoja de Información a los padres/tutores legales del paciente. Una vez hayan comprendido todo lo referente al estudio, y si están de acuerdo, recoger firma y fecha del documento de CI.
4. Entregar la Hoja de Información al Paciente a los niños > 6 años candidatos a ser reclutados y una vez hayan comprendido todo lo referente al estudio, recoger firma y fecha del Consentimiento Informado en mayores de 12 años, o asentimiento en el caso de los niños entre 6 y 12 años.
5. Realizar aleatorización del paciente a uno de los dos tratamientos mediante un sistema informático:
 - Grupo A: grupo experimental. Tratamiento con oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales.
 - Grupo B: grupo control. Tratamiento con oxigenoterapia administrada de forma convencional.
6. Anotar en la Historia Clínica y/o en el CRD (anexo I) las siguientes variables previas a la terapia:
 - Antecedentes demográficos y clínicos:
 - Fecha de nacimiento.
 - Sexo.

- Antecedentes personales: diagnósticos previos de asma, alergias, dermatitis atópica o rinitis
- En caso de paciente asmático conocido, se registrará si toma tratamiento de base y si en las 12-24 horas previas a la consulta ha recibido:
 - Broncodilatador (salbutamol o terbutalina): nebulizado o en cámara MDI, dosis, frecuencia y última administración
 - Corticoides: tipo, vía de administración, dosis y última administración
- Evaluación clínica y tratamiento:
 - Peso.
 - Nivel de gravedad al ingreso en el SUP (nivel de triage).
 - Triángulo de evaluación pediátrica (TEP). Se registró si al ingreso presentó algún lado del TEP alterado.
 - Valoración de gravedad clínica del grado de dificultad respiratoria con el PS, junto con la SatO₂, FR, FC y etCO₂.
 - Oxigenoterapia: tipo de oxigenoterapia que recibió en el SUP previo a la entrada en el ensayo clínico (gafas nasales, ventimask o mascarilla reservorio) junto con flujo y concentración de O₂.
 - Necesidad de antibioterapia, nombre farmacéutico, vía de administración, dosis y duración.
- Encuesta de calidad de vida (anexo VI). En caso de paciente asmático conocido se aplicó la encuesta de calidad de vida y control de síntomas en los 3 meses previos.
- Pruebas complementarias:
 - Si se canalizó una vía periférica se procedió a la extracción de una gasometría. Se registró la vía de extracción de la

- gasometría (capilar, venosa o arterial) junto con los valores de pH, PCO_2 (mmHg), PO_2 (mmHg) y HCO_3^- (mmol/L).
- Se registró si precisó la realización de una radiografía de tórax u otra prueba de imagen como ecografía torácica.
 - Si ingresaba en UCIP o en planta se recogió:
 - Tipo de asistencia respiratoria precisada (máxima asistencia y duración en horas).
 - Tratamiento médico administrado, dosis, vía de administración y duración del mismo.
 - Resultado de cultivo de secreciones y hemocultivos en caso de haberse recogido.
 - Diagnóstico al alta.
 - Al alta. A los 5 y 15 días +/- 2 días se realizó una llamada telefónica recogiendo (ver anexos VII y VIII):
 - Cuestionario de control de síntomas.
 - Cuestionario de calidad de vida.
 - Si hubo reconsulta o control por su pediatra.
 - Tratamiento médico administrado, dosis, vía de administración y duración del mismo.
7. Enviar notificación al promotor del ensayo con copia al monitor.

En el anexo IX podemos objetivar el cronograma del estudio y los datos a recoger en cada momento del mismo.

4.5 VALORACIÓN DE EFICACIA, FACTIBILIDAD Y SEGURIDAD

4.5.1 PARÁMETROS DE EFICACIA

a) Criterios de respuesta terapéutica

- Se consideró un ***éxito del tratamiento*** el alta domiciliaria desde la UO del SUP en las primeras 36 horas tras el inicio del tratamiento.
- Se consideró ***mejoría*** el descenso de la puntuación clínica de gravedad mayor o igual a 2 puntos y/o el aumento de la SatO₂ del 5% en las primeras 2 horas del tratamiento del ensayo.
- Se midió el ***tiempo de estancia*** tanto en el SUP, como en UCIP y planta.
- Se calculó la ***evolución de la calidad de vida y los síntomas de asma persistente***.

b) Criterios de fracaso terapéutico

Se consideró ***fracaso absoluto*** del tratamiento:

- La indicación de ingreso en UCIP debido a la necesidad de mayor asistencia respiratoria, al no producirse una mejoría con descenso de la puntuación clínica de gravedad mayor o igual a 2 puntos o aumento de la SatO₂ del 5%, durante las primeras 2 horas del inicio de la terapia del ensayo.
- La necesidad de ingreso en UCIP entre las 2 y las 36 horas de tratamiento debido a la imposibilidad de retirada de la OAFCN o a un empeoramiento de la situación clínica del paciente con respuesta inadecuada al aumento de la asistencia respiratoria (no descenso de la puntuación clínica de gravedad mayor o igual a 2 puntos o no aumento de la SatO₂ del 5%).

Se consideró *fracaso relativo* del tratamiento la necesidad de ingreso en planta de hospitalización debido a la imposibilidad de alta hasta 36 horas de terapia en el área de observación del SUP y no requerir, de acuerdo a los criterios de evaluación clínica y funcional y en consenso con el profesional de la UCIP, ingreso en dicha unidad.

4.5.2 VALORACIÓN DE LA FACTIBILIDAD

La factibilidad del tratamiento con OAFCN en el SUP se midió a través de las siguientes variables:

a) Aceptabilidad inicial-profesional

Número de casos en los que un niño cumple los criterios de selección y un miembro del equipo investigador ofrece a los padres-tutores legales del niño la posibilidad de participar/ número de casos en los que un niño cumple los criterios de selección.

Esta variable nos permite valorar la disponibilidad/disposición de los profesionales del SUP para reclutar pacientes elegibles en el contexto de su trabajo diario.

b) Aceptabilidad inicial-padres/tutores

Número de casos en los que los padres-tutores legales aceptan que su hijo participe en el ensayo/número de casos en los que un niño cumple los criterios de selección y un miembro del equipo investigador ofrece a los padres-tutores legales del niño la posibilidad de participar.

Esta variable nos permite valorar la disposición de los padres/responsables legales a aceptar la participación en un ensayo clínico en pacientes con afectación moderada-severa en el entorno del SUP y su percepción sobre las ventajas e inconvenientes de intentar evitar un ingreso hospitalario para sus hijos.

Además:

- Una vez finalizado el ensayo clínico se realizó una encuesta al personal del SUP vía google drive (ver anexo X).
- Se animó a declarar las incidencias por parte del personal a través de la herramienta informática ya existente y además se dispuso de un buzón para su depósito de forma anónima.

4.5.3 PÁMETROS DE SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS

Desde la inclusión del paciente en el estudio hasta la visita fin del ensayo se registraron:

- La incidencia e intensidad de eventos adversos locales (erosiones, abrasiones y otras lesiones en la zona de la interfaz paciente-sistema de administración de O₂).
- La incidencia y severidad de otros eventos indeseados (ver ficha técnica, anexo XI).

a) Definiciones

Acontecimiento adverso (AA)

Es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento. Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Reacción Adversa (RA)

Es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. A diferencia

de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG)

Es cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis,

- provoque la muerte del paciente
- amenace la vida del paciente
- requiera la hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente
- provoque invalidez o incapacidad permanente o importante
- dé lugar a una anomalía o malformación congénita

A efectos de notificación, se tratarían también como graves aquellas sospechas de AA o RA que se considerasen importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplieren los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca alguna de las consecuencias anteriormente descritas. Así mismo, se notificarían como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

El concepto “amenaza para la vida del paciente” hace referencia a que en opinión del investigador, el paciente en el momento del AA o RA está en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el AA/RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en el caso de haber sido más intenso.

No debe confundirse el concepto “grave (serious)”, descrito anteriormente, con “intenso (severe)” que se refiere a la intensidad del AA ó RA (leve/moderado/severo).

La intensidad clasificará de acuerdo a la siguiente escala:

- Leve: acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta

duración, que no afectan sustancialmente la vida del paciente.

- Moderado: acontecimientos adversos que causan la suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.
- Intenso: acontecimientos adversos que suponen una incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual del paciente.

Reacción Adversa Grave Inesperada (RAGI)

Es aquella reacción adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no se basará en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento.

Los AAG que cumplan criterios de RAGI y que estén asociados a estudios ciegos se notificarán a las Autoridades Sanitarias con el ciego abierto.

En este estudio en concreto la información de referencia para el O₂ será la Ficha Técnica de “Oxígeno Medicinal Líquido Praxair”.

b) Criterios de imputabilidad

Se estableció, basándose en un juicio clínico, la relación de causalidad entre el producto en investigación y la aparición del AA. Para ello, se consideraron y estudiaron otras causas, como la historia natural de las enfermedades subyacentes, el tratamiento concomitante, otros factores de riesgo y la relación temporal del acontecimiento con el producto en investigación. Además, se consultó la ficha técnica de los productos.

A fin de analizar la posible relación causa-efecto, se consideró la relación temporal entre la administración del fármaco y el AA, posibles causas alternativas, la evolución (remisión completa, recuperación parcial, fallecimiento, secuelas, persistencia), persistencia o no tras la suspensión

de la administración, reaparición con la readministración del producto, o el conocimiento previo de dicho evento coincidiendo con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco en estudio.

La relación de causalidad de un AA con la medicación en estudio se estableció en base a su relación de causalidad con el fármaco, de acuerdo con el Algoritmo de Karch y Lasagna (1977), como:

- *Definitiva*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo, reaparece tras su readministración y no puede ser explicado por causas alternativas.
- *Probable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora tras la interrupción del tratamiento y no puede ser explicado por otras alternativas.
- *Posible*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco pero puede ser explicado por causas alternativas.
- *Condicional o Improbable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.
- *No Relacionada*: No existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

A efectos de notificación expeditiva se consideraron como relacionado con

el producto en investigación las categorías: definitiva, probable y posible del algoritmo de Karch y Lasagna (1977) y como no relacionado la categoría condicional o improbable de dicho algoritmo.

c) Manejo

Se recogieron todos los AA notificados, bien de forma espontánea por parte del paciente o durante las entrevistas mantenidas con éste y/o con los padres/tutores legales durante la monitorización del ensayo. Se recogieron los AA desde que los padres/tutores legales firmaron el CI hasta 15 días después del alta hospitalaria, bien desde el SUP ó desde la planta de hospitalización (último contacto telefónico del ensayo).

Todos los AA debieron documentarse en la historia clínica de la paciente y en el CRD.

Debía realizarse un seguimiento de todos los AA hasta su resolución, o al menos durante los 30 días posteriores a la discontinuación de los fármacos del estudio, (según lo que ocurra primero).

La sobredosis debe considerarse acontecimiento adverso y recogerse como tal en el CRD. Cualquier exacerbación de una enfermedad preexistente que se produzca con posterioridad al inicio del tratamiento del estudio se consideró también como un acontecimiento adverso.

Cualquier resultado anormal en las pruebas analíticas que el investigador considerase clínicamente significativo y que requiriese un ajuste de la dosis del tratamiento del estudio, la interrupción transitoria o permanente de dicho tratamiento, o cualquier tipo de intervención o evaluación diagnóstica para valorar el riesgo asociado para el paciente, se recogió como acontecimiento adverso, debiendo investigarse y monitorizarse adecuadamente.

AAG que NO requieren notificación: No fue necesario notificar de forma inmediata al promotor los siguientes AAG:

- Hospitalización para la realización de pruebas programadas.

- Hospitalización para administrar el fármaco del estudio o para proporcionar cuidados paliativos, cuidados terminales o para realizar intervenciones quirúrgicas programadas.
- Anomalías o malformaciones congénitas detectadas y documentadas en la Historia Clínica de la paciente antes de la firma del CI.

Todos estos AAG sí se recogieron en el CRD y en la historia clínica de la paciente.

d) Notificación

En caso de que se produjese un AAG que debía notificarse al promotor, un miembro del equipo investigador cumplimentaba y firmaba el “Formulario de Notificación de Acontecimientos Adversos Graves” que se escaneaba y enviaba por correo electrónico al promotor inmediatamente y siempre dentro de las 24 horas posteriores a tener conocimiento del acontecimiento al promotor del ensayo.

El promotor revisaba el formulario recibido y, si procedía, solicitaba información adicional al investigador.

Cuando se obtuviese información adicional sobre el AAG, o éste se resolviese o fuese improbable que sufra algún cambio, debía completarse un informe de seguimiento y ser también enviado, por correo electrónico, al promotor. Si el promotor sospechaba que el AAG puede ser una RAGI, el investigador debía proporcionar la información de seguimiento que le solicite el promotor.

Debía notificarse cualquier AAG que se produjese más de 30 días después de la finalización del tratamiento (sin límite temporal), si el investigador consideraba que el AAG estaba relacionado con el tratamiento del estudio (es decir, si es una reacción adversa grave) o si es médicamente importante.

e) Notificación de RAGI

El promotor era responsable de notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a los CEICs y a las CCAA, todas las RAGI que se recogiesen en el estudio, siguiendo el procedimiento indicado en la legislación vigente.

El plazo máximo de notificación de un caso individual de sospecha de RAGI era de 15 días naturales a partir del momento en el que el promotor tuviese conocimiento de la misma. Cuando la sospecha de RAGI ocasionase la muerte del paciente, o puesto en peligro su vida, el promotor enviaría la información en un plazo de 7 días naturales a partir del momento en el que tenga conocimiento de la misma.

4.6 GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La gestión de la recogida y procesamiento de los datos del estudio se realizó mediante la confección y distribución de los Cuadernos de Recogidas de Datos entre los investigadores que participaron en el ensayo. Se confeccionó así mismo un plan de gestión de datos y un plan de análisis estadístico. Se diseñó un CRD electrónico utilizando MS Access para que los investigadores introdujesen los datos de seguimiento de cada paciente.

Así mismo con los datos obtenidos se realizó un informe de seguimiento anual. Finalizado el ensayo clínico se procedió a la realización de un informe final. El soporte de la gestión de datos, análisis estadístico y emisión de los informes de resultados lo llevó a cabo personal de la UEC-AI del Hospital Universitario Cruces.

4.6.1 IDENTIFICACIÓN DE DATOS FUENTE

Como documento fuente se entienden todas aquellas observaciones o anotaciones registradas sobre las intervenciones clínicas, así como todos los informes y anotaciones necesarias para la reconstrucción y evaluación del cuaderno de recogida de datos del ensayo clínico.

Básicamente, aunque no exclusivamente, los documentos fuente están compuestos por los documentos y anotaciones que forman parte de la Historia Clínica del paciente en el centro, informes de exploraciones y pruebas complementarias, anotaciones en papel ó formato digital procedentes de los sistemas de medición automatizadas (p.e. sistemas de monitorización continua ó intermitente), además de los registros de administración de la medicación del ensayo, tratamientos y medicaciones auxiliares, registros de incidencias, posibles sucesos inesperados, etc.

4.6.2 GESTIÓN DE DATOS

Los investigadores participantes en el estudio, debían registrar puntualmente la información requerida según el protocolo, en los CRD en formato papel. Posteriormente cumplimentaron el e-CRD específico para el ensayo que disponía de un sistema de ayuda para minimizar errores de cumplimentación.

Se cumplió la legislación vigente en términos de protección de la confidencialidad de los datos (RD 15/1999 y 1720/2007). Para ello cada paciente recibía un código alfanumérico de identificación en el ensayo que no incluía ningún dato que permita su identificación personal. El investigador principal disponía de un fichero independiente que permitía la conexión de cada código de identificación del paciente en el ensayo con los datos clínicos y personales del paciente. Dicho fichero estaba protegido con contraseña y almacenado con sistemas de seguridad informática.

Investigadores de la UEC-AI recogían el e-CRD una vez se había procedido a la visita de fin del estudio y se procedió a su edición y procesamiento. Esta labor la realizó un investigador de la UEC-AI desconocedor de la secuencia de aleatorización. Los datos fueron gestionados y tabulados con reglas de coherencia y rangos lógicos para controlar incongruencias durante la tabulación de los datos. Se llevó a cabo un proceso de validación de los datos clínicos, ejecutando filtros informáticos basados en reglas de validación, que identificaban de forma automatizada valores faltantes o incongruencias de datos clínicos según el Protocolo. Adicionalmente se realizó una edición y validación manual utilizando técnicas estadísticas

descriptivas y exploratorias para complementar la detección de errores lógicos y valores inconsistentes.

Si se detectaban inconsistencias en el e-CRD se editaron las QUERYs correspondientes para que los investigadores, con la supervisión del monitor del ensayo valorasen y resolviesen las discrepancias. El promotor utilizó para la codificación de variables abiertas diccionarios internacionales. Para la codificación de tratamientos concomitantes se utilizó el diccionario de Clasificación ATC. Las enfermedades coexistentes y los acontecimientos adversos se codificaron utilizando el diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), versión 8.1 o posterior.

La Base de Datos se consideró cerrada, tras completar todos los procesos de Gestión de Datos y resolver de forma satisfactoria las discrepancias y errores en los datos. Cualquier cambio en las bases de datos posterior a su cierre, sólo pudo ser realizado tras acuerdo por escrito, entre el promotor y los coordinadores técnicos del proyecto.

4.6.3 MEDIDAS PARA MINIMIZAR SESGOS

1. Para minimizar o evitar sesgos de selección del tratamiento se realizó la inclusión en una u otra rama del estudio mediante un procedimiento de asignación aleatoria. Dicho procedimiento adicionalmente tendía a la obtención de dos grupos homogéneos en las características pronósticas pre-intervención.
2. Si un paciente que había recibido un código de aleatorización era retirado del ensayo ó abandonaba el mismo antes de recibir ningún tratamiento, su código no era reutilizado. La UEC-AI del Hospital Universitario Cruces guardó la documentación técnica sobre el proceso seguido y una copia electrónica de los listados a efectos de seguridad y auditoría.
3. En caso de apertura incorrecta de un sobre, pérdida de sobres ó cualquier otra incidencia que afecte al proceso de aleatorización, el investigador debía contactar lo antes posible con la UEC-AI del Hospital Universitario Cruces informando del tipo exacto de incidencia.

En la UEC-AI del Hospital Universitario Cruces, el personal responsable del soporte técnico del ensayo, utilizó la lista electrónica de aleatorización de seguridad para realizar aquellas acciones tendentes a mantener la calidad técnica del proceso de asignación de tratamiento (imprevisibilidad, enmascaramiento, base probabilística). El personal responsable del soporte técnico del ensayo de la UEC-AI del Hospital Universitario Cruces documentó detalladamente (con fecha y firma) la acción ejecutada para proteger dicho proceso.

4. Aunque la evaluación de los resultados no iba a ser enmascarada, los siguientes factores hicieron poco probable la existencia de un sesgo de información debido al carácter abierto del diseño:
 - La utilización de un algoritmo de valoración de la respuesta al tratamiento y acción correspondiente preestablecido en el SUP y documentado en el protocolo del ensayo.
 - La existencia de variables numéricas fisiológicas obtenidas de forma automatizada (por ejemplo saturación arterial de O_2 , FC, frecuencia respiratoria) y por tanto robustas a la medición y/o interpretación sesgada.
 - La realización a lo largo del ensayo de sesiones de entrenamiento, evaluación y certificación de la homogeneidad de criterios de evaluación de las respuestas a los tratamientos y acciones subsiguientes.
5. El análisis de los datos se realizó por una persona de la UEC-AI, la cual desconocía la asignación a uno u otro tratamiento durante la realización del mismo.

4.6.4 SISTEMAS DE ANÁLISIS DE DATOS

Previamente a la realización del análisis se elaboró un Plan de Análisis Estadístico detallado en el que se describirán los métodos estadísticos a utilizar y el estudio correcto de cada una de las variables incluidas.

Se analizaron las poblaciones por intención de tratamiento (ITT) y por protocolo (PP) y se compararon los resultados. Se definió como análisis de ITT aquel que incluyese a todos los pacientes aleatorizados dentro de su grupo de tratamiento independientemente de que hubieran recibido ó no tratamiento, hubieran recibido el tratamiento asignado y/o el grado de seguimiento obtenido. El análisis PP se definió como aquel que incluyera a los pacientes aleatorizados, que habían recibido el tratamiento asignado de forma correcta, en los que se había cumplido el seguimiento programado y no ha habido violaciones importantes del protocolo (desviaciones mayores).

La UEC-AI del Hospital Universitario Cruces asesoró y apoyó en la correcta interpretación de los análisis.

El informe estadístico incluyó la descripción de las características basales de los pacientes, y el análisis de la variable principal y variables secundarias del estudio.

Para la comparación de la distribución de las variables basales relevantes entre los dos grupos se utilizó estadísticos descriptivos sin realizarse contraste de hipótesis. Los estadísticos descriptivos fueron tablas de frecuencia para variables cualitativas y estadísticos muestrales descriptivos no paramétricos para variables cuantitativas.

El análisis de las variables principales de eficacia (fracaso absoluto y éxito del tratamiento) se realizó a través del test exacto de Fisher. El análisis de la variable principal de factibilidad fue descriptivo, utilizándose estadísticos descriptivos con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para las variables secundarias de eficacia y seguridad se presentaron estadísticos descriptivos con IC del 95%, se utilizaron métodos gráficos de representación de la evolución temporal y se realizaron contrastes de hipótesis exploratorios utilizando test exacto de Fisher ó Chi cuadrado para variables categóricas (en función de las frecuencias esperadas) y T de Student ó test de Wilcoxon para variables numéricas.

Se consideró como un éxito del tratamiento el descenso en la tasa de hospitalización (en la UCIP y/o planta) del 25% con respecto al tratamiento convencional. Se realizó una comparación de los resultados en relación a las características clínicas de los pacientes y los factores de riesgo a través de un análisis ajustado por los factores pre-intervención. Se realizó una comparación de los destinos al alta de la UO así como de los tiempos de estancia en el SUP, planta de hospitalización y UCIP en ambos grupos. Se utilizó modelos mixtos para ver el efecto del tratamiento a lo largo del tiempo. Se realizó una evaluación de efectos adversos mediante una monitorización de los registros de procedimientos y resultados

El instrumento ARQoL se puntuó de acuerdo a los investigadores. En cuanto a la escala de PACT, cada respuesta se puntuó de 0 a 5 puntos, con un máximo de 30 puntos. Posteriormente, la puntuación final se convirtió en una escala de porcentaje. Ambos resultados se suman y se calculan como un porcentaje. Se puntuó de 0 a 100, puntuaciones más bajas de PACT reflejaban menos síntomas de asma persistentes y una mejor calidad de vida.

No se realizaron ajustes por múltiples comparaciones. No estaban previstos análisis intermedios.

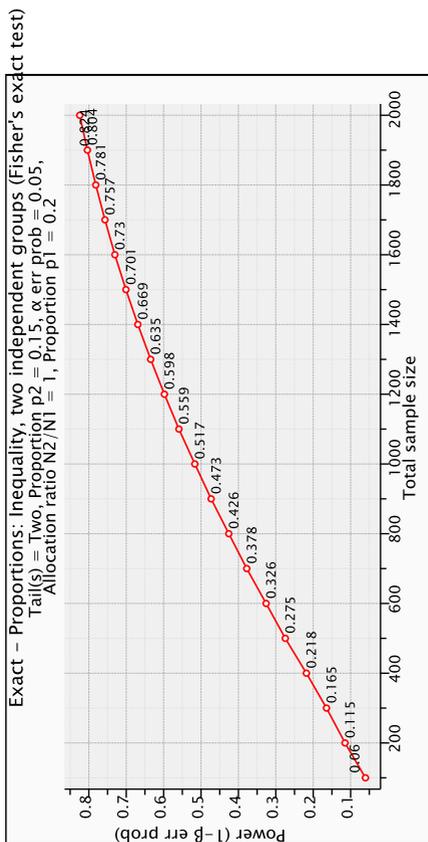
El análisis se realizó utilizando los programas SAS 9.4 y Stata 11.2 para Windows. El análisis se realizó por personal de la UEC-All del Hospital Universitario Cruces.

4.6.5 TAMAÑO MUESTRAL

Una de las variables principales para medir eficacia del ensayo fue la tasa de hospitalización. Con el tratamiento estándar actual acababan ingresando un 20% de los niños que recibían tratamiento en observación de urgencias por agudización asmática. Se esperó que el tratamiento experimental pudiera disminuir esta tasa en un 25% en términos relativos (tasa experimental de ingresos 15%). Para testar esta diferencia utilizando un test de dos colas con nivel (de 0,05 y potencia del 80% el tamaño

muestral requerido sería de 945 pacientes por grupo (aproximadamente 1000 pacientes si se acepta un 10% de pérdidas). Este ensayo tiene un carácter de piloto y pretende reclutar pacientes en un centro aproximadamente durante 2-3 años. Se anticipó un reclutamiento entre 60 y 120 pacientes en este período. Se adjunta tabla de cálculo de la potencia estadística en función del tamaño muestral. Este ensayo tiene una potencia estadística entorno a un 10% pero permitió estimaciones más fiables de las tasas en el perfil de gravedad clínica de los pacientes potencialmente candidatos a OAFCN y aportó información importante sobre la factibilidad (ó futilidad) de continuar la investigación dirigida a testar la hipótesis planteada y sobre aspectos clave de cara al diseño de un ensayo multicéntrico posterior.

Figura 7: tabla de cálculo de la potencia estadística en función del tamaño muestral



4.6.6 TRATAMIENTO DE DATOS PERDIDOS

Se realizaron todos los esfuerzos razonables para que la frecuencia de datos perdidos fuera el menor posible. En el caso de datos perdidos en las variables de resultado se utilizó el método de imputación que consiste en sustituir el valor faltante por el último valor anterior válido.

4.6.7 CONSIDERACIONES GENERALES

El promotor se comprometió por escrito al estricto cumplimiento de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y de Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y según la normativa legal vigente (Real Decreto 223/2004) y se inició una vez obtenida la aprobación del CEIC de referencia, la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como la conformidad del Director de la Institución Hospital Universitario Cruces.

Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y prevalecieron sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. El personal del estudio involucrado en la realización de este ensayo estaba suficientemente cualificado por su educación, formación y experiencia para llevar a cabo las tareas asignadas. Se implantaron procedimientos para asegurar la calidad en cada uno de los aspectos del estudio.

Siguiendo la normativa vigente (RD 223/2004) sobre la realización de ensayos clínicos con menores, su participación en el ensayo fue puesta en conocimiento del Ministerio Fiscal.

4.6.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El ensayo fue probado por el solicitado CEIC del Hospital Universitario Cruces en su versión inicial (Versión 1.0; 29 de febrero de 2012).

No se inició ningún procedimiento del protocolo de ensayo en el paciente, antes de obtener el consentimiento informado escrito de acuerdo a los procedimientos descritos. El desarrollo del ensayo se ajustó a las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) internacionales, a la Declaración de Helsinki en su última enmienda activa y a las normas y regulaciones internacionales y nacionales.

4.6.9 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se informó oralmente y por escrito a los padres/tutores legales y a los pacientes toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. Se suministró al paciente o su representante una copia del formulario de consentimiento y de la hoja de información al paciente. El investigador concedió al sujeto o su representante legalmente autorizado el tiempo para preguntar sobre los detalles del estudio.

El consentimiento informado incluía todos los elementos requeridos por la Conferencia Internacional de Armonización, las directivas reguladoras vigentes, y cumplía las Normas de BPC y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. El formulario de consentimiento también incluía una declaración de que el promotor y las autoridades sanitarias podían tener acceso directo a los registros de los sujetos.

El consentimiento informado y cualquier otra información proporcionada a los sujetos o a sus representantes legalmente autorizados debieron ser revisados siempre que se dispusiese de nueva información relevante respecto a la participación voluntaria del sujeto, y debieron recibir la aprobación/opinión del CEIC antes de su implantación. Esta comunicación debió de documentarse.

Durante la participación de un sujeto en el ensayo, cualquier actualización del formulario de consentimiento o de la hoja de información al paciente debió proporcionarse al sujeto.

4.6.10 CONFIDENCIALIDAD

El paciente fue informado que su participación en el ensayo iba a ser tratada con la misma confidencialidad que su documentación clínica, pero que, en caso necesario, un miembro del CEIC del centro, un inspector designado por las autoridades sanitarias, o el monitor del ensayo clínico podrían tener acceso a la misma.

Fue responsabilidad del investigador informar al paciente y a los padres/tutores legales de modo expreso, preciso e inequívoco de que sus datos se iban a incorporar a una base de datos informatizada, la cual sólo se emplearía con finalidades de investigación clínica y que el paciente no podría ser identificado de ninguna forma en dicha base de datos.

En el cuaderno de recogida de datos, el paciente se identificó únicamente por un código alfanumérico de asignación en el estudio. El nombre del paciente no aparecía en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

La participación del paciente en el ensayo quedó reflejada en su historia clínica.

El investigador completó una lista en la que constarán los nombres de los pacientes que participaban en el ensayo, su número de inclusión en el mismo, y su historia clínica. Sólo tuvieron acceso a la documentación clínica del participante los investigadores y el personal encargado de garantizar la calidad de los datos y el análisis de los mismos. Eventualmente, personas debidamente autorizadas por el Promotor y las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica podrían haber auditado o inspeccionado el ensayo. La información personal no estuvo disponible al público, cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal.

4.6.11 CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

El investigador se comprometió a realizar el estudio en conformidad con el protocolo proporcionado por el promotor y obtener la aprobación o dictamen favorable del CEIC y de las autoridades reguladoras competentes.

No se debía modificar el protocolo sin el consentimiento del investigador principal y el promotor. Toda modificación del protocolo hubiera requerido la aprobación del CEIC con anterioridad a su implementación, salvo para eludir riesgos inmediatos en los pacientes.

Toda modificación o desviación con respecto al protocolo se debió documentar detalladamente en el CRD y la documentación original.

Se revisaron los documentos del estudio comparándolos con los originales, se comentó con el investigador la marcha del estudio y se evaluó de forma continuada la idoneidad de las instalaciones.

Además el estudio podría haber sido evaluado por auditores internos del promotor y los inspectores designados por las autoridades sanitarias, a quienes se les hubiera permitido el acceso a los CRD, documentos originales y a otros archivos del estudio. Los informes de la auditoría realizada por el promotor se mantuvieron de forma confidencial.

El investigador debía notificar rápidamente al promotor cualquier auditoría programada por cualquier autoridad sanitaria, y enviar con prontitud copias de los informes de la auditoría al promotor.

5. RESULTADOS

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

Durante el periodo de estudio, entre octubre de 2012 y 2015 se registraron 162802 episodios correspondientes a niños de 0 a 14 años de edad en el SUP, de los que 8116 (4,98%) correspondieron a pacientes que consultaron por una crisis de asma. De éstos, 76 pacientes (0,93%) cumplieron los criterios de inclusión anteriormente citados, aleatorizándose 62, 30 (48,4%) al grupo de tratamiento con OAFCN y 32 (51,6%) al grupo control que recibieron oxigenoterapia convencional.

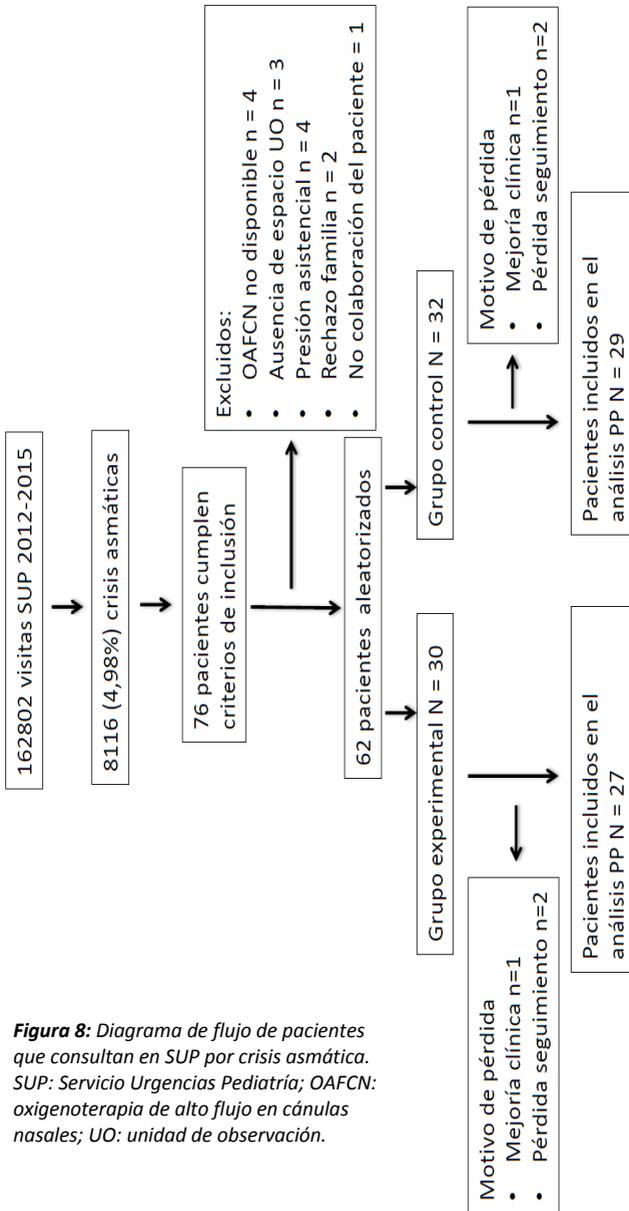
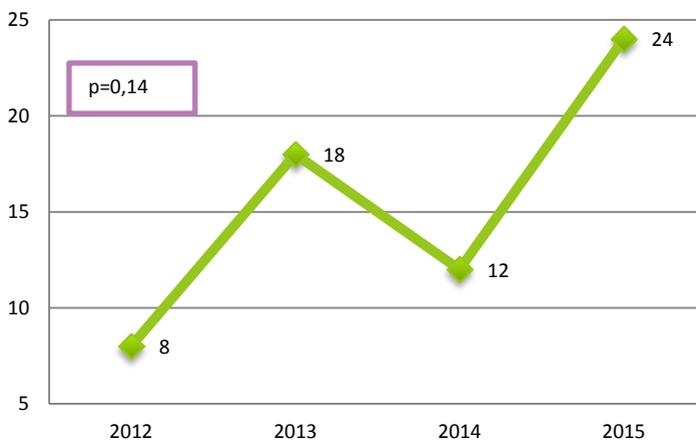


Figura 8: Diagrama de flujo de pacientes que consultan en SUP por crisis asmática. SUP: Servicio Urgencias Pediatría; OAFCN: oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales; UO: unidad de observación.

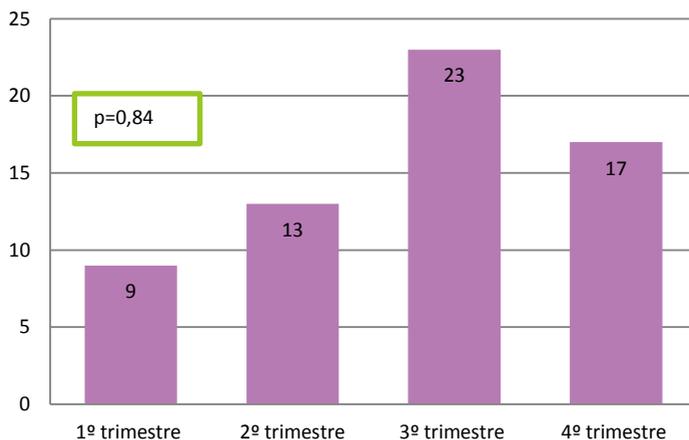
El número de pacientes aleatorizados no se mantuvo estable durante el periodo de estudio, tanto en la distribución por años como por trimestres, tal y como se ve en la figura 9 y figura 10. La tendencia anual es ascendente, pero no significativa. Anualmente el incremento en la Tasa de Incidencia es de un 2% (IRR (Incidence Rate Ratio) 1,209; IC 95%: 0,93-1,56) $p=0,14$.

Figura 9: Número de pacientes aleatorizados a lo largo del tiempo



La tendencia trimestral es descendente, pero no significativa. Trimestralmente el descenso en la Tasa de Incidencia es de un 2% (IRR 0,978; IC 95%: 0,79-1,209) $p=0,84$.

Figura 10 : Número de pacientes aleatorizados a lo largo del tiempo



De los 62 pacientes aleatorizados existió cierto predominio de los varones, con una mediana de edad de 3,0 años (rango intercuartil 2,0-6,0). Presentaban antecedentes personales de asma 51 pacientes (82,2%), siendo menos frecuentes los antecedentes personales de rinitis, dermatitis atópica u otras alergias. No existieron diferencias entre ambos grupos.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Sexo (niño/niña)	16/14 (53,3%/46,7%)	18/14 (56,3/43,8)	n.s.
Edad (años)	3,0 (1,7-6,0)	3,0 (2,0-6,0)	n.s.
Peso (kg)	14,9 (11,7-24,0)	14,9 (11,7-24,0)	n.s.
Asma	25 (83,3%)	26 (81,3%)	n.s.
Alergias	8 (26,7%)	4 (12,5%)	n.s.
Rinitis	3 (10,0%)	4 (12,5%)	n.s.
Dermatitis atópica	10 (33,3%)	10 (31,3%)	n.s.

Tabla 4: Datos epidemiológicos y antecedentes personales, expresado en número de pacientes y porcentaje

A su llegada a nuestro SUP todos presentaban un TEP alterado, presentando 57 (91,9%) dificultad respiratoria y 5 (8,1%) fallo respiratorio. Predominaron los pacientes triados con un nivel de gravedad (NG) 3 (39; 62,9%), sobre los NG 2 (21; 33,9%) o los NG 1 (2; 3,2%). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la valoración inicial.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
TEP			
Dificultad respiratoria	28 (93,3%)	29 (90,6%)	n.s.
Fallo respiratorio	2 (6,7%)	3 (9,4%)	n.s.
Fallo cardiocirculatorio	0 (0%)	0 (0%)	n.s.
NG			
1	1 (3,3%)	1 (3,1%)	n.s.
2	10 (33,3%)	11 (34,4%)	n.s.
3	19 (63,4%)	20 (62,5%)	n.s.

Tabla 5: Triángulo de evaluación pediátrica y nivel de gravedad a la llegada, expresado en número de pacientes y porcentaje. TEP: Triángulo de evaluación pediátrica; NG: nivel de gravedad

En relación al tratamiento recibido previo a su valoración en el SUP, la mayoría no recibía tratamiento de base 45 (72,6%), no habían recibido tratamiento en las 24 horas previas a la consulta con corticoides orales (39; 62,9%) pero sí con salbutamol inhalado (53; 85,5%). No se hallaron diferencias entre ambos grupos.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Tratamiento base	9 (30,0%)	8 (25,0%)	n.s.
Broncodilatador 24 horas previas	24 (80,0%)	29 (90,6%)	n.s.
Corticoide oral 24 horas previas	11 (36,7%)	12 (37,5%)	n.s.

Tabla 6: *Tratamiento broncodilatador recibido previo a la llegada, expresado en número de pacientes y porcentaje*

Previo a la firma del CI y a la entrada en el ensayo clínico todos ellos presentaban un PS de severidad, con una mediana de 6,0 (rango intercuartil 6,0-7,0), la mediana de la SatO₂ fue 98,0% (rango intercuartil 95,0-99,0) medida en todos los casos recibiendo oxigenoterapia suplementaria, de la FR fue 48 respiraciones por minuto (rpm) (rango intercuartil 40,0-55,2) y de la FC 160,0 lpm (rango intercuartil 140,0-173,0). La mayoría de pacientes estudiados tenían gasometría venosa extraída previa a la aleatorización (52; 83,9%), con una mediana de pH de 7,3 (rango intercuartil 7,2-7,4) y de pCO₂ de 44 (rango intercuartil 39,0-51,0). No existieron diferencias entre ambos grupos.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
PS	6,0 (6,0-7,0)	6,0 (6,0-6,75)	n.s.
SatO ₂	98,0 (95,7-99,0)	97,5 (95,0-100,0)	n.s.
FR	48,0 (40,7-52,5)	48,0 (40,0-60,0)	n.s.
FC	162,0 (144,7-175,2)	152,5 (139,2-173,0)	n.s.
EtCO ₂	30,0 (14,7-48,2)	31,5 (16,2-49,2)	n.s.
Gasometría	26 (86,7%)	26 (81,3%)	n.s.
pH	7,3 (7,2-7,4)	7,3 (7,2-7,4)	n.s.
pCO ₂	44,0 (38,7-53,2)	44,0 (39,7-49,5)	n.s.
pO ₂	44,0 (36,5-92,5)	43,0 (34,0-48,5)	n.s.
HCO ₃	22,0 (21,0-23,2)	23,0 (20,7-25,0)	n.s.

Tabla 7: Constantes y gasometría realizada previa a la aleatorización, expresado en número de pacientes y porcentaje o mediana y rango intercuartil. FC: frecuencia cardíacas; FR: frecuencia respiratoria; SatO₂: saturación de oxígeno; PS: pulmonary score

Todos los pacientes, en el SUP previo a la aleatorización, como tratamiento inicial recibieron oxigenoterapia, salbutamol y se administró corticoides sistémicos a aquellos que no los habían recibido en las 24 horas previas o la dosis de los mismos se consideró insuficiente. Recibieron tratamiento con bromuro de ipratropio 59 pacientes (95,1%). No se encontraron diferencias entre los 2 grupos.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Oxigenoterapia (sí/no)	30/0 (100%)	32/0 (100%)	n.s.
Broncodilatador (sí/no)	30/0 (100%)	32/0 (100%)	n.s.
Bromuro de ipratropio (sí/no)	28/2 (93,3%)	31/1 (96,9%)	n.s.
Corticoide (sí/no)	30/0 (100%)	32/0 (100%)	n.s.

Tabla 8: Tratamiento previo a la aleatorización, expresado en número de pacientes y porcentaje

De los 62 pacientes aleatorizados 10 (16,1%) refirieron que presentaban síntomas de asma persistente, presentando una prevalencia mayor de asma persistente el grupo intervención ($p=0.023$). La mediana calidad de vida referida fue de 82,22 (rango intercuartil 66,7-88,9). No existieron diferencias entre ambos grupos.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Criterios asma persistente	8 (29,6%)	2 (6,7%)	P=0,023
Calidad de vida	75,5 (62,2-88,9)	84,4 (76,7-88,9)	n.s.

Tabla 9: Criterios de asma persistente y calidad de vida expresado en número de pacientes y porcentaje y mediana y rango intercuartil respectivamente

5.2 PARÁMETROS DE EFICACIA

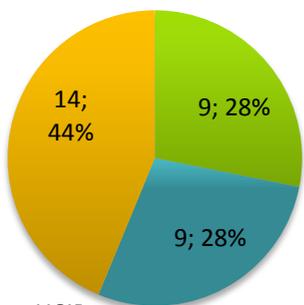
5.2.1 CRITERIOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

a) Éxito del tratamiento

En 13 pacientes del grupo de intervención (43,3%) se pudo interrumpir la terapia con OAFCN y dar el alta domiciliaria desde la UO del SUP, en las primeras 36 horas tras el inicio del tratamiento, 14 (43,8%) en el grupo control (n.s.). En la figura 11 podemos ver el destino final tras la finalización de la terapia en el SUP en ambos grupos.

Destino tras alta de la Unidad de Observación

Grupo control



Grupo intervención

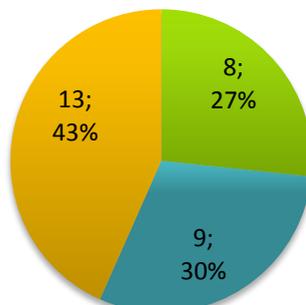


Fig. 11. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

b) Criterio de mejoría

Cumplieron el criterio de mejoría, definido previamente como el descenso de la puntuación clínica de gravedad mayor o igual a 2 puntos y/o el aumento de la SatO₂ del 5% en las primeras 2 horas del tratamiento del ensayo, 16 pacientes (53,3%) en el grupo de intervención y 9 (28,1%) en el grupo control ($p < 0,05$). Todos ellos a expensas del descenso del PS en 2 o más puntos.

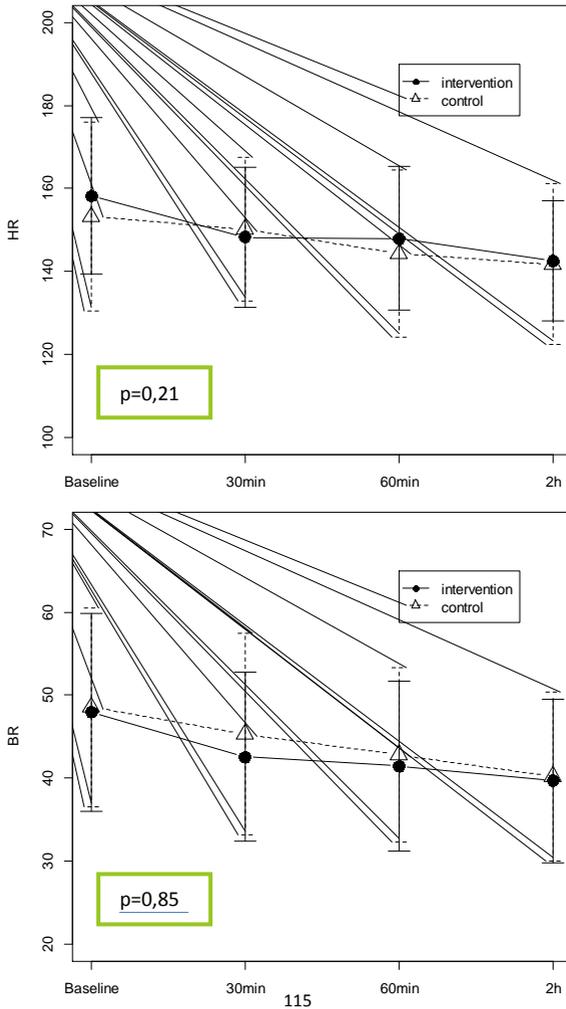
En el análisis multivariante se encontró que las variables relacionadas con la mejoría en las 2 primeras horas de la entrada en el ensayo clínico fueron además de recibir OAFCN (OR 4,70; IC 95%: 1,23-17,89) $p=0,023$, la pCO₂ basal (OR 0,91; IC 95%: 0,83-0,99) $p=0,042$ y el recibir tratamiento de base previo (OR 5,07; IC 95%: 1,002-25,71) $p=0,05$ (tabla 10).

	Univariante		Multivariante	
	p	Odds Ratio (C.I. 95%)	p	Odds Ratio (C.I. 95%)
Edad	0.25	1,09 (0,93-1,29)		
Sexo	0.71	0,82 (0,29-2,28)		
Peso	0.24	1,02 (0,97-1,07)		
Antecedentes de asma	0.70	1,29 (0,34-4,80)		
Antecedentes de rinitis	0.88	0,88 (0,18-4,36)		
Antecedentes de dermatitis atópica	0.28	0,55 (0,18-1,63)		
Antecedentes de alergias	0.16	1.36 (0.71-2.62)		

Triaje				
Nivel I	0,80	1,43 (0,08-24,7)		
Nivel II	0,82	0,88 (0,29-2,65)		
TEP (2 o más alterados)	0.35	2,90 (0,30-27,69)		
Tratamiento de base	0.10	2,84 (0,80-10,07)	0,05	5,07 (1,00-25,71)
Salbutamol 24 horas previas	0.02	6,80 (1,28-36,19)		
Corticoide 24 horas previas	0.49	1,44 (0,01-4,20)		
PS	0.54	1,20 (0,65-2,23)		
FR	0.74	0,99 (0,94-1,04)		
FC	0.40	1,01 (0,98-1,03)		
SatO₂	0.78	0,96 (0,81-1,16)		
pH	0.53	19,63 (0,01-2398,94)		
pCO₂	0.06	0,93 (0,86-1,01)	0,04	0,91 (0,38-0,99)
Grupo de intervención	0.01	3,92 (1,33-11,57)	0,02	4,70 (1,23-17,99)

Tabla 10: Análisis Univariante y multivariante. FC: frecuencia cardíacas; FR: frecuencia respiratoria; SatO₂: saturación de oxígeno; PS: pulmonary score; TEP: triángulo de evaluación pediátrica

Durante las 2 primeras horas del inicio de la terapia del ensayo se produjo, en ambos grupos, un aumento significativo de la $SatO_2/FiO_2$, junto con un descenso significativo a lo largo del tiempo de la FR, FC y PS. Sin embargo, sólo el descenso de este último parámetro, fue significativamente superior en el grupo de asmáticos tratados con OAFCN ($p = 0,01$) (figura 12).



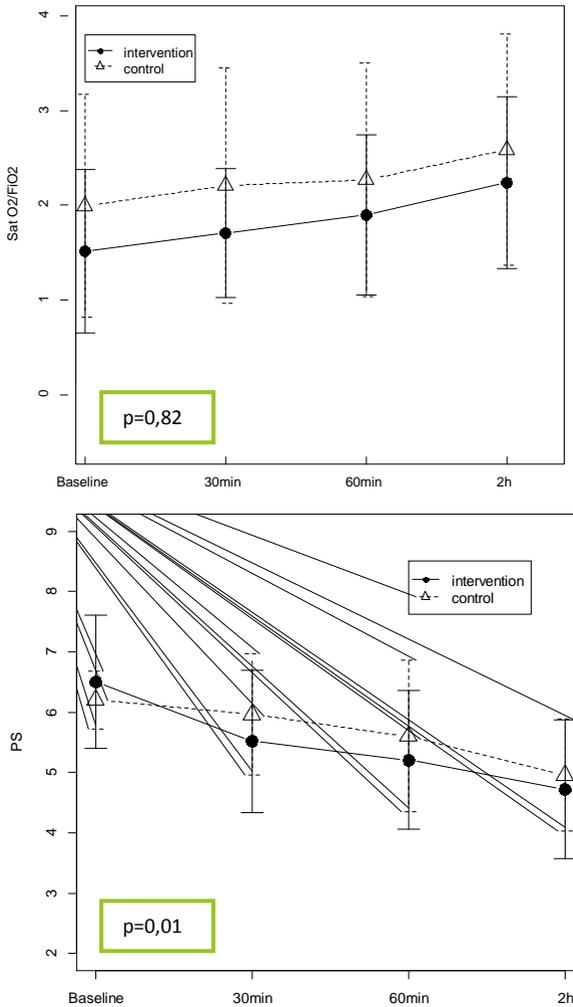


Figura 12: Evolución de la FC, FR, SatO₂/FiO₂ y PS durante las 2 primeras horas de terapia. FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; SatO₂: saturación de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno y PS: pulmonary score

c) Tiempo de estancia

Tal y como se puede objetivar en la tabla 11 permanecieron más horas ingresados en el SUP los pacientes del grupo intervención (mediana 27,5; rango intercuartil 15,0-31,75) que los del grupo control (mediana 18,0; rango intercuartil 8,0-24,0) ($p=0,02$). El tiempo de estancia en UCIP y en planta fue similar en ambos grupos.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Horas de estancia en SUP	27,5 (15,0-31,7)	18,0 (8,0-24,0)	0.02
Horas de estancia en UCIP	48,0 (24,0-48,0)	48,0 (24,0-64,8)	n.s.
Horas de estancia en planta	48,0 (36,0-72,0)	48,0 (24,0-84,0)	n.s.

Tabla 11: Tiempo de estancia expresado en horas, mediana y rango intercuartil. SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

d) Evolución de los síntomas de asma persistente y calidad de vida

Tal y como se puede objetivar en la tabla 12 no se detectaron diferencias en el número de reconsulta en las primeras 72 horas tras el alta hospitalaria, en el número de pacientes que presentaban síntomas de asma persistente ni en la calidad de vida de los pacientes a los 5 y 15 días del alta hospitalaria.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Primera visita (5±2 días)			
Reconsulta las primeras 72h (si/no)	3/24 (11,1%)	3/25 (10,7%)	n.s.
Criterios asma persistente (si/no)	9/18 (33,3%)	9/19 (32,1%)	n.s.
Calidad de vida primera visita	82,2 (66,7-86,7)	82,2 (73,9-88,9)	n.s.
Segunda visita (15±2 días)			
Criterios asma persistente (si/no)	6/18 (25,0%)	6/21 (22,2%)	n.s.
Calidad de vida primera visita	86,7 (76,1-88,9)	86,7 (80,0-88,9)	n.s.

Tabla 12: Encuesta telefónica realizada a los 5 y 15 días del alta hospitalaria. Reconsulta a las 72 horas y criterios de asma persistente, expresado en número de pacientes y porcentaje, y calidad de vida expresada en mediana y rango intercuartil

Se registró un mayor descenso en el número de pacientes que presentaban síntomas de asma persistente a los 15 días respecto al basal en el grupo intervención ($p=0,25$).

5.2.2 FRACASO TERAPÉUTICO

a) Fracaso absoluto

Como hemos citado anteriormente, cumplieron criterios de fracaso absoluto, a lo largo del estudio precisaron ingresar en UCIP, 8 pacientes (26,7%) en el grupo de intervención y 9 (28,1%) en el grupo control (n.s.).

La mediana de tiempo que permanecieron en el SUP los pacientes del grupo de intervención previo a su ingreso en UCIP fue de 14,5 horas (rango

intercuartil 8,5-15,0), en el grupo control 3 horas (rango intercuartil 3,0-9,2), $p = 0,008$.

No encontramos diferencias en el tiempo de estancia en UCIP en ambos grupos.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Horas estancia SUP previo ingreso UCIP	14,5 (8,5-15,0)	3 (3,0-9,2)	$p=0,008$
Horas estancia en UCIP	48 (24-48)	48 (24-64,8)	n.s.

Tabla 13. Tiempo de estancia expresado en horas, mediana y rango intercuartil

En el análisis multivariante no se encontró ninguna variable relacionada con aumento de riesgo de ingreso en UCIP.

Ingreso durante las 2 primeras horas del inicio del estudio

De los pacientes que precisaron ingreso en UCIP, 1 paciente (12,5%) del grupo experimental precisó ingreso en las 2 primeras horas del estudio, 6 (66,7%) en el grupo control ($p=0,032$).

El motivo de ingreso en UCIP fue el no producirse una mejoría en las 2 primeras horas del ensayo y además cumplir alguno de los criterios de ingreso en UCIP establecidos en el SUP:

- Enfermedad pulmonar de la vía respiratoria inferior de gravedad y rápidamente progresiva con riesgo de progresión a fallo respiratorio y/o obstrucción total y/o dificultad respiratoria grave.
- Junto a ausencia o mínima mejoría de los síntomas respiratorios tras la administración de salbutamol nebulizado.
- Y/o precisar altas necesidades de O_2 ($FiO_2 \geq 50\%$) para mantener $SatO_2 > 90\%$.

Ingreso entre las 2-36 horas del inicio del estudio

De los pacientes que precisaron ingreso en UCIP, 7 pacientes (87,5%) en el grupo que recibió tratamiento con OAFCN y 3 (33,3%) en el grupo que recibió oxigenoterapia convencional precisaron ingreso en UCIP entre las 2 y las 36 horas una vez iniciada la terapia del ensayo. El motivo de ingreso en UCIP de estos pacientes fue:

- En el grupo de OAFCN imposibilidad de retirada de la OAFCN en 4 pacientes (57,1%) y empeoramiento de la situación clínica del paciente, con respuesta inadecuada al aumento de la asistencia respiratoria en 3 pacientes (42,9%).
- En los 3 pacientes (100%) del grupo de terapia convencional por empeoramiento de la situación clínica del paciente, con respuesta inadecuada al aumento de la asistencia respiratoria.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
Ingreso en primeras 2 horas	1/8 (12,5%)	6/9 (66,7%)	p=0,03
No mejoría+ criterio ingreso	1 (100%)	6 (100%)	
Ingreso 2-36 horas	7/8 (87,5%)	3/9 (33,3%)	
No retirada	4 (57,1%)	0 (0%)	
Empeoramiento	3 (42,9%)	3 (100%)	

Tabla 14. Momento y motivo de ingreso en UCIP, expresado en número de pacientes y porcentaje. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Al ingreso en la UCIP en 7 pacientes (87,5%) del grupo de intervención se sustituyó la asistencia respiratoria que estaba recibiendo por VNI y 1 de ellos (12,5%) continuó con OAFCN hasta mejoría y retirada del mismo. Los 8 pacientes (100%) del grupo control que ingresaron en la UCIP se sustituyó al ingreso la oxigenoterapia convencional por VNI, diferencias no significativas.

La mediana de tiempo de asistencia respiratoria con OAFCN o VNI durante el tiempo de ingreso en UCIP en el grupo intervención fue de 24,0 horas (rango intercuartil 12,0-48,0 horas), en el grupo control de 27,0 horas (rango intercuartil 15,75-63,0 horas), diferencias no significativas.

Variables	Grupo intervención (n=30)	Grupo control (n=32)	P
OAFCN en UCIP	1/8 (12,5%)	0/9 (0,0%)	n.s.
VNI en UCIP	7/8 (87,5%)	9/9 (100,0%)	n.s.
Horas de OAFCN y/o VNI	24,0 (12,0-48,0)	27,0 (15,7-63,0)	n.s.
Cultivo secreciones positivos	5/8 (62,5%)	5/9 (55,5%)	n.s.

Tabla 15: Asistencia respiratoria en UCIP, expresado en número de pacientes y porcentaje. UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

b) Fracaso relativo

Precisaron ingreso en planta de hospitalización, debido a la imposibilidad de alta a domicilio durante las 36 horas de terapia en la UO del SUP y no requerir ingreso en UCIP, 9 pacientes (30%) en el grupo de intervención y 9 (28,1%) en el grupo control (n.s.)

La mediana de tiempo que permanecieron en el SUP los pacientes del grupo de intervención previo a su ingreso en planta fue de 27,5 horas (rango intercuartil 23,0-31,7), en el grupo control 22,0 horas (rango intercuartil 18,5-27,5), diferencias no significativas.

Durante la hospitalización se recogieron cultivos de secreciones en todos los pacientes, con resultado positivos en 7 pacientes (87,5%) en el grupo intervención (5 rinovirus, 1 virus respiratorio sincitial y 1 adenovirus) y 8

pacientes (88,8%) en el grupo control (5 rinovirus, 2 virus respiratorio sincitial, 1 metapneumovirus). Diferencias no significativas.

5.3 VALORACIÓN DE LA FACTIBILIDAD

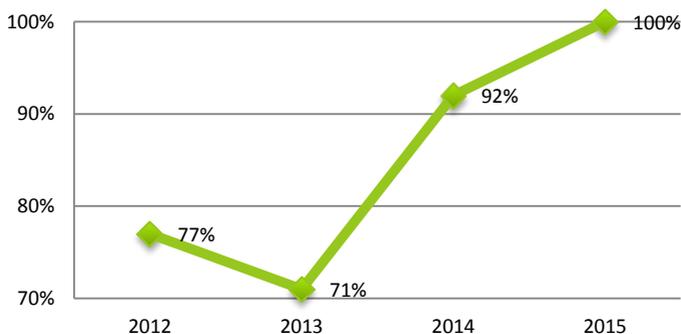
La factibilidad del tratamiento con OAFCN en el SUP se midió a través de las siguientes variables:

5.3.1 ACEPTABILIDAD INICIAL-PROFESIONAL:

En 65 pacientes (85,5%) un miembro del equipo investigador pudo ofrecer a los padres o tutores legales del niño que cumple los criterios de selección la posibilidad de participar en el ensayo clínico. Las causas por las que no se pudo ofertar la entrada en el estudio a 11 pacientes (14,5%) está en relación a la carga de trabajo durante las epidemias de asma; 4 (5,3%) por no estar disponibles ninguno de los 2 sistemas de OAFCN de los que disponemos, 4 (5,3%) debido a la presión asistencial existente y 3 (3,9%) por ausencia de espacio en la UO.

Este porcentaje no se ha mantenido estable durante el periodo de estudio, tal y como se ve en la figura 13. La tendencia es ascendente con IRR=1,12 (IC95%=0,88-1,41) pero no significativa (p=0,339).

Figura 13: Aceptabilidad profesional a lo largo del tiempo

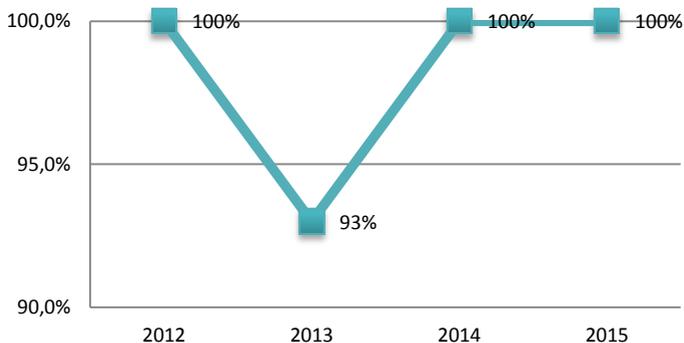


5.3.2 ACEPTABILIDAD INICIAL-PADRES/TUTORES:

En el 97,4% (73/75) de los episodios los padres o tutores legales aceptaron que su hijo participase en el ensayo una vez un miembro del equipo investigador les ofreciese la posibilidad de participar.

Este porcentaje no se ha mantenido estable durante el periodo de estudio, tal y como se ve en la figura 14. El rechazo a entrar en el estudio se produjo durante los primeros meses de puesta en marcha del mismo.

Figura 14: Aceptabilidad padres-tutores a lo largo del tiempo



5.3.3 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

La encuesta fue completada 43 miembros del SUP; 14 facultativos (32,6%), 21 enfermeras (48,8%) y 8 auxiliares de enfermería (18,6%). Durante el periodo de estudio, 26 profesionales (60,5%) manejaron la OAFCN en pacientes incluidos en el ensayo clínico y fuera del mismo, tal y como se ve en la figura 15.

Figura 15: Contexto en el que se ha aplicado la OAFCN por los diferentes colectivos



Figura 15: OAFCN: oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales; EC: ensayo clínico

De ellos 24 (55,8%) habían atendido a 4 o más pacientes con OAFCN durante el periodo de estudio, tal y como se ve en la figura 16.

Figura 16: Número de pacientes con OAFCN atendidos por los diferentes colectivos

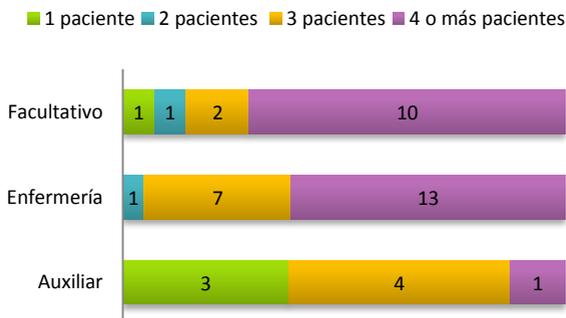
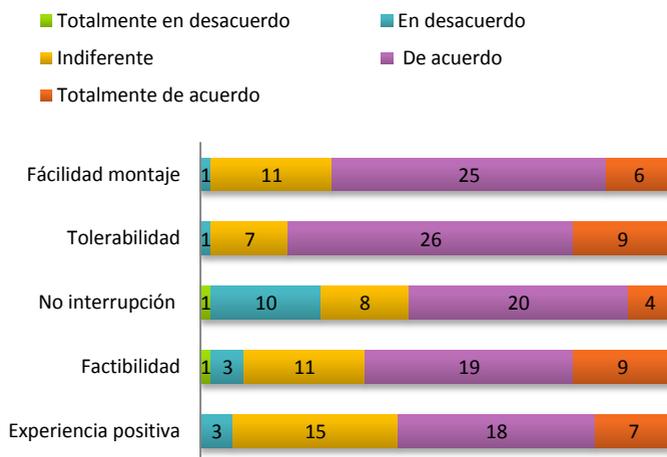


Figura 16: OAFCN: oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales

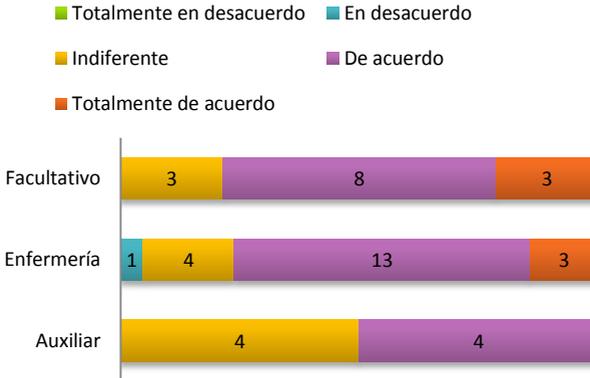
Entre los trabajadores que respondieron a la encuesta online; 31 (72,1%) consideraron que el montaje del sistema de OAFCN era sencillo, 35 (81,4%) estimaron que la tolerancia por parte de los pacientes al sistema de OAFCN era buena, 24 (55,8%) respondieron que la aplicación de esta terapia no había interrumpido el trabajo que estaban realizando en mayor medida que lo podía haber hecho este tipo de pacientes aplicando la oxigenoterapia habitual, 28 (65,4%) consideraron que la aplicación de esta terapia en nuestro SUP era factible y 25 trabajadores (58,1%) calificaron la experiencia como positiva, tal y como se ve en la figura 17.

Figura 17: Encuesta de satisfacción



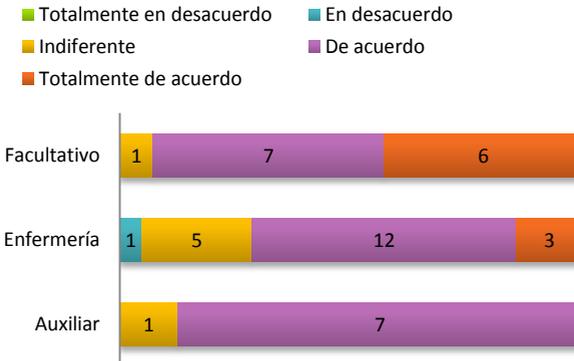
Si dividimos la encuesta de satisfacción según el colectivo al que se le pregunta, sólo 1 enfermera encontró dificultades a la hora del montaje del sistema de OAFCN ($p=0,63$), tal y como se ve en la figura 18.

Figura 18: Encuesta de satisfacción: Facilidad de montaje según diferentes colectivos



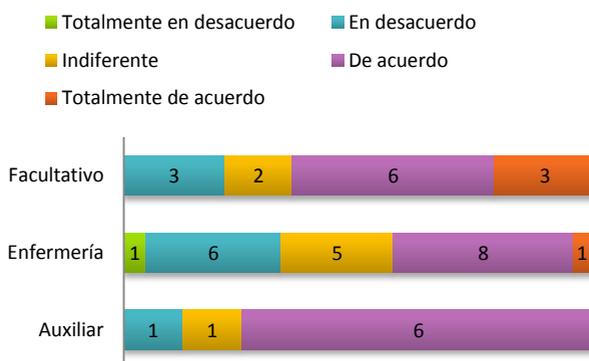
Los 3 colectivos consideraron que la aplicación de OAFNC fue tolerado por el paciente y su familia ($p=0,52$), tal y como se ve en la figura 19.

Figura 19: Encuesta de satisfacción: Tolerancia del paciente y familia según diferentes colectivos



La enfermería fue el colectivo que más dificultades encontró a la hora de la interrupción de trabajo que suponía aplicar la OAFCN (7; 33,3%), a diferencia del colectivo médico (3; 21,4%) o el colectivo de auxiliares (1; 12,5%), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0.31$), tal y como se ve en la figura 20.

Figura 20: Encuesta de satisfacción: No interrupción del trabajo según diferentes colectivos



5

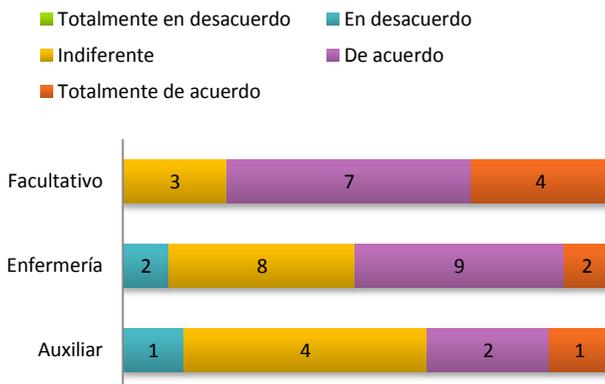
El colectivo de enfermería fue el único en el que alguno de sus miembros (4, 19%) se mostró en desacuerdo, cuando se les preguntó acerca de si consideraban factible el uso de la OAFCN en nuestro SUP. Diferencias no significativas ($p=0.052$), tal y como se ve en la figura 21.

Figura 21: Encuesta de satisfacción: Factibilidad según diferentes colectivos



Con respecto a si consideraban una experiencia positiva la aplicación de la OAFCN en nuestro SUP, también existieron diferencias, aunque no significativas entre los diferentes colectivos. Dos enfermeras (9,5%) y 1 auxiliar (12,5%) declararon que la experiencia no había sido positiva ($p=0.29$), tal y como se ve en la figura 22 .

Figura 22: Encuesta de satisfacción: Experiencia positiva según diferentes colectivos



5.3.4 DECLARACIÓN DE INCIDENCIAS

Durante el periodo de estudio no se declaró ninguna incidencia relacionado con la marcha del mismo.

5.4 **PARÁMETROS DE SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS**

Durante el periodo de estudio no se registró ningún efecto adverso atribuible a la OAFCN.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que la OAFCN es una alternativa factible y segura de tratamiento de niños con un episodio de asma grave en un Servicio de Urgencias. Se trata de una primera experiencia llevada a cabo íntegramente en un SUP, con las condiciones habituales de trabajo, lo que permite prever su aplicabilidad a otros centros de similares características. Por otra parte, el diseño escogido para pilotar la eficacia de la OAFCN, un ensayo clínico, refuerza la calidad de la investigación llevada a cabo, constituyéndose en la primera experiencia que compara la OAFCN con la oxigenoterapia convencional en niños. A pesar de no haber podido demostrar una mayor eficacia de la OAFCN, en términos de disminución de la tasa de hospitalización en planta o UCI en niños con un episodio de asma grave, sus probados efectos beneficiosos en las primeras horas de tratamiento, la convierten en una opción terapéutica a considerar en el tratamiento precoz del “status” asmático.

Este ensayo clínico muestra como los pacientes asmáticos seleccionados que recibieron O₂ a través de OAFCN presentan un descenso del PS mayor y más precoz que los pacientes que recibieron oxigenoterapia convencional. Además, el recibir OAFCN fue, junto con la pCO₂ basal y el recibir tratamiento de base, una de las variables relacionadas con la mejoría de los pacientes a las 2 horas de iniciar el ensayo clínico. Este aspecto es de especial relevancia, ya que uno de los principales objetivos cuando tratamos a niños con dificultad respiratoria, especialmente si ésta es importante, es conseguir un alivio lo más temprano posible de la misma que incremente el confort y reduzca el trabajo respiratorio. De esta manera, evitaremos complicaciones y el agotamiento progresivo que puede derivar en insuficiencia respiratoria e incrementar la necesidad de soporte respiratorio.

Esta rápida disminución del trabajo respiratorio observado tras la aplicación de OAFCN y la creciente disponibilidad de los dispositivos OAFCN primero en las UCIP y en los últimos años en las plantas de pediatría, así como su tolerancia y facilidad de uso, ha llevado a incorporar esta terapia en los protocolos de manejo de pacientes con enfermedades

respiratorias, fundamentalmente en pacientes con bronquiolitis, en diferentes ámbitos de trabajo.

Los primeros estudios que evaluaron la utilidad de la OAFCN en niños fueron llevados a cabo en niños con bronquiolitis ingresados en UCIP de los Estados Unidos y Australia(54, 55). McKiernan y cols(54) estudiaron retrospectivamente 115 lactantes menores de 2 años, 57 pacientes antes de la introducción de la OAFCN y 58 una vez incorporada la terapia en el protocolo de manejo en los pacientes con bronquiolitis. Encontraron una reducción en la tasa de intubación en estos pacientes del 68% ($p=0,043$) y una disminución de la mediana de tiempo de estancia en UCIP de 6 a 4 días después de la introducción de la OAFCN ($p=0,0058$). Investigadores australianos, Schibler y cols(55), en una revisión retrospectiva durante un período de 5 años, incluyeron 167 niños con bronquiolitis tratados con OAFCN en una UCIP y observaron una disminución en la tasa de intubación desde un 37% a un 7%, sin reportar eventos adversos. Ambos estudios encontraron una reducción significativa de la FR a los 60(54) y 90 minutos(55), después de iniciar la OAFCN. Además, los lactantes que no experimentaron este descenso significativo de la FR una vez iniciada la OAFCN, tenían más probabilidades de ser intubados ($p<0.05$)(54, 55).

Posteriormente, Abboud y cols(56) realizaron una revisión retrospectiva de los 113 lactantes menores de 12 meses con un diagnóstico de bronquiolitis viral, ingresados en UCIP desde 2006 a 2010, que precisaron OAFCN en el momento de ingreso. Encontraron que los pacientes que no iban a responder a la OAFCN, se encontraban previamente más hipercápnicos ($p<0,001$), estaban menos taquipneicos ($p<0,001$) y no presentaban descenso de la FR, una vez iniciada la terapia ($p<0,001$), al igual que los estudios anteriores.

Tras estos primeros trabajos, centrados en UCIP, las publicaciones que hacen referencia al uso de la OAFCN en las plantas de pediatría, en pacientes con bronquiolitis, se han ido sucediendo. Así, en el año 2013 se publicó el primer estudio de OAFCN en una planta de pediatría. En él, Bressan y cols(93) evaluaron la factibilidad de la OAFCN en lactantes hospitalizados, con bronquiolitis moderada-grave en una planta de

pediatría y los cambios en los parámetros respiratorios antes y después de iniciar la oxigenoterapia. Para ello llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en un Hospital Universitario de tercer nivel en Italia. Veintisiete lactantes fueron incluidos. No se registraron eventos adversos, no hubo que finalizar el tratamiento con OAFCN de forma precoz, y ningún paciente precisó escalar en el soporte respiratorio. La mediana de satO_2 aumentó significativamente 1-2 puntos con el cambio de oxigenoterapia estándar a OAFCN ($p < 0,001$). La mediana de etCO_2 y la FR disminuyeron rápidamente 6-8 mmHg y 13-20 rpm respectivamente, en las primeras 3 horas de iniciada la OAFCN ($p < 0,001$) y se mantuvo constante a partir de entonces. Todo esto hizo que pareciera factible aplicar OAFCN a este tipo de pacientes en una planta de pediatría convencional.

Mayfield y cols(92), en estudio piloto prospectivo, incluyeron 61 lactantes menores 12 meses con bronquiolitis y necesidades de O_2 que precisaron ingreso en una planta de pediatría. En estos pacientes se inició la OAFCN a 2 L/kg/min y la FiO_2 se ajustó para mantener una SatO_2 mayor de 94%. Comparó este grupo con una cohorte retrospectiva que, durante el mismo período de tiempo, recibió oxigenoterapia a bajo flujo en cánulas nasales ($n = 33$). Los pacientes que recibieron OAFCN tenían cuatro veces menos probabilidades de necesitar ingreso en UCIP que el grupo que recibió tratamiento estándar (OR 4,086, 95% CI 1,0 a 8,2; $p = 0,043$). Añadió que los respondedores y no respondedores a la OAFCN podían ser identificados en los 60 primeros minutos de tratamiento. Los no respondedores (aquellos que requirieron ingreso en UCIP) no mostraron cambios en FC y FR, mientras que los respondedores sí ($p < 0,02$).

Ya en España, González y cols(95) realizaron un estudio prospectivo observacional en pacientes diagnosticados de bronquiolitis aguda moderada-grave, ingresados en una planta de hospitalización de un hospital terciario, que fueron tratados con OAFCN. Analizaron la eficacia y la seguridad de este sistema en el tratamiento de esta patología. Se incluyeron 25 pacientes menores de 1 año y observaron que la OAFCN produjo una disminución significativa de la FC, FR, produciendo una además una mejoría significativa de la escala de Wood-Downes (desde 10

$\pm 1,21$ hasta $3\pm 0,77$; $p = 0,001$). No se observaron efectos adversos. Precisaron ingreso en la UCIP 5 pacientes (20%), lo que representó una reducción del 80% de los ingresos en la UCIP en comparación con los datos históricos de los años anteriores. Por esto concluyeron que la OAFCN permite un tratamiento de pacientes con bronquiolitis ingresados en planta de hospitalización, sin asociar efectos adversos y reduciendo los ingresos en la UCIP.

Por último Montiano y cols(94) llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional en pacientes con dificultad respiratoria de diferentes etiologías, ingresados en una planta de hospitalización de un hospital terciario, que fueron tratados con OAFCN. El objetivo de este estudio fue comprobar los resultados clínicos y su seguridad, así como valorar la aceptación de su uso por parte de la enfermería de la planta de hospitalización. Establecieron tres grupos: G1, bronquiolitis; G2, menores de 2 años con episodios previos, y G3, mayores de 2 años con episodios previos. Prospectivamente, valoraron la gravedad de la insuficiencia respiratoria aguda y compararon más tarde su mejoría, considerando el paso de grave a moderado a las 6 y 12 horas de su inicio. Asimismo, se realizó una encuesta al personal de enfermería sobre su percepción de la OAFCN (montaje y mantenimiento, interferencia con medicaciones, alimentación, efectos secundarios y tolerancia). Incluyeron 33 pacientes que recibieron OAFCN durante 1 año. En conjunto, mejoraron todos ($p < 0,001$), sin diferencias significativas entre ellos. Separadamente, hubo mejoría en los tres grupos: G1 ($p < 0,001$), G2 ($p = 0,003$) y G3 ($p = 0,006$). La percepción del personal de enfermería fue que se trataba de un sistema de fácil aplicación, y de forma generalizada se tuvo una impresión positiva de este soporte respiratorio. Por lo que concluyeron que la OAFCN supone un soporte respiratorio, aplicable en una planta de hospitalización, de evidente beneficio clínico, de fácil aplicación y bien asumido por la enfermería.

Vista la factibilidad de aplicar OAFCN en ámbitos diferentes a UCIP y algunas similitudes fisiopatológicas que comparten bronquiolitis y asma, publicaciones recientes sugieren que esta terapia también puede ser

efectiva y segura aplicado a un espectro más amplio de edades y diagnósticos(35, 58, 96). Desde un punto de vista fisiológico, la OAFCN parece atractiva para pacientes asmáticos. Como en la bronquiolitis, la CPAP generada por estos sistemas puede reducir la carga sobre los músculos inspiratorios relacionados con auto-PEEP. El uso de un gas calentado y humidificado también limita la broncoconstricción inducida por el gas seco y frío(28). Teóricamente, el alto flujo de gas debe mejorar la distribución de los tratamientos inhalados. Sin embargo, este efecto sigue siendo un tema de controversia, ya que la dosis de broncodilatador recibida varía de 0,5% a 25% de la dosis administrada(62, 63). La administración de broncodilatador distal podría mejorarse posicionando el aerosol contracorriente, eligiendo un nebulizador ultrasónico sobre un nebulizador neumático o incluso utilizando gas heliox como vector(105, 106) [50, 51]. Sin embargo, la literatura en relación al uso de esta terapia en esta indicación es escasa(31).

Por otro lado, la controversia en relación a donde iniciar la OAFCN, sigue estando presente. El mayor riesgo en el uso de la OAFCN, como para cualquier otra terapia de VNI, es que el fracaso de la misma podría retrasar el inicio de la ventilación mecánica. Hasta ahora, esta observación se ha limitado a la población adulta(107). En niños, el riesgo de fracaso de la OAFCN, definido como necesidad de intubación, oscila entre el 8% y el 19%(35, 40, 54, 56) y alcanza casi 30% cuando se incluye la necesidad de escalar dentro de la VNI a una CPAP o a una VNI de doble presión(59). En niños menores de 2 años, con insuficiencia respiratoria tratados con OAFCN, el fracaso de la técnica puede ocurrir dentro de las primeras 7 a 14 horas(35, 56), mientras que con otras estrategias de VNI, el fracaso suele observarse en las primeras 2 h después de la iniciación(108). En ausencia de ensayos controlados aleatorios, es imposible determinar si esta diferencia se debe a las características de la población, la variabilidad de la progresión de la enfermedad, o el propio soporte respiratorio. Es por ello que diferentes autores consideran que la OAFCN debe iniciarse en un Servicio de Urgencias(35) o en una UCIP que tenga personal suficiente para monitorizar el curso clínico del paciente y entrenado para reconocer los primeros signos de fracaso de la terapia(42). Después de varias horas de

estabilidad, el paciente podría ser trasladado a una planta convencional, según la política del hospital(31).

Por todo lo expuesto anteriormente, se planteó y se llevó a cabo este estudio. Un ensayo clínico piloto, aleatorizado, de grupos paralelos, con objeto de identificar si esta terapia, la OAFCN, es efectiva en una patología que difiere de lo publicado anteriormente y en un ámbito en el cual las publicaciones son escasas. Así, nuestros pacientes diana fueron aquellos que acudían al SUP con una crisis de asma moderada-severa y que no respondían a la terapia inicial. Este ensayo clínico fue llevado a cabo íntegramente en nuestro SUP, desde el cual los pacientes pudieron ser dados de alta a domicilio o ingresados bien en la planta o en la UCIP para proseguir el tratamiento.

6.1 VALORACIÓN DE LA EFICACIA

Como ya se ha indicado previamente, la eficacia de la OAFCN ha sido evaluada en diferentes ámbitos de patología y escenario clínico. Desde sus primeras aplicaciones en el RN pretérmino en el tratamiento de la apnea del prematuro(109), en el síndrome de distrés respiratoria, y en la prevención del fracaso de la extubación(7, 110-112), el uso de la OAFCN se ha ampliado tanto en la Unidades Neonatales como en la atención al paciente pediátrico. En la práctica clínica, la OAFCN parece factible en la mayoría de las patologías que cursan con insuficiencia respiratoria leve manejadas actualmente con VNI, mostrando los diferentes estudios observacionales importantes tasas de éxito(40, 54, 55, 58, 93, 96). Sin embargo, la mayoría de la literatura en población pediátrica hace referencia a su aplicación en lactantes con bronquiolitis, siendo la calidad de la metodología utilizada pobre.

Existe por lo referido una evidencia limitada sobre la eficacia de la terapia con OAFCN en niños. Una revisión Cochrane sobre el papel de la terapia respiratoria con OAFCN en niños (excluyendo aquellos con bronquiolitis) consideró que ningún estudio había sido capaz de proporcionar indicaciones y directrices para el uso de la OAFCN en pacientes pediátricos

con un alto nivel de evidencia(32). En 2014, las recomendaciones se basaban todavía en extrapolaciones de estudios observacionales.

6.1.1 CRITERIOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

En nuestro estudio, al igual que en otros estudios observacionales publicados(93), objetivamos una mejoría en el score de gravedad así como en los parámetros respiratorios (FR, FC, Sat O₂/FiO₂) en las 2 primeras horas, una vez iniciada la terapia. En ambos grupos esta mejoría fue similar, salvo el descenso del PS, que fue mayor y más precoz en los pacientes asmáticos incluidos en el grupo de intervención. La disminución precoz del trabajo respiratorio y subsecuente mejora del confort del paciente son de suma importancia para evitar complicaciones como la atelectasia y el agotamiento respiratorio progresivo que pueden conducir a una insuficiencia respiratoria que obligue a escalar en el soporte respiratorio. Además, recibir OAFCN fue, junto con estar recibiendo tratamiento de base y menor pCO₂ previo a la entrada en el ensayo, una de las variables independientes relacionadas con la mejoría clínica a las 2 horas de iniciar el tratamiento.

Otros estudios como el referido previamente de Bressan y cols (93) han tenido hallazgos similares a los descritos en nuestro estudio. Estos autores objetivaron que la mediana de satO₂ aumentó significativamente 1-2 puntos con el cambio de oxigenoterapia estándar a OAFCN (p <0,001). La mediana de etCO₂ y la FR disminuyeron rápidamente 6-8 mmHg y 13-20 rpm respectivamente, en las primeras 3 horas de iniciada la OAFCN (p <0,001) y se mantuvo constante a partir de entonces. También González y cols(95) observaron que la OAFCN produjo una disminución significativa de la FC, FR, produciendo una además una mejoría significativa de la escala de Wood-Downes (desde 10 ± 1,21 hasta 3±0,77; p = 0,001).

Sin embargo, no existe suficiente evidencia de que esta mejoría inicial de la función respiratoria, observada en casi todos los estudios realizados con OAFCN, se acompañe de otros indicios de respuesta al tratamiento, como puede ser la disminución de las tasas de hospitalización en UCIP.

6.1.2 CRITERIOS DE FRACASO TERAPÉUTICO

a) Fracaso absoluto

En nuestro estudio no se detectaron diferencias en cuanto al destino final de los pacientes incluidos en el estudio en cada uno de los grupos. La tasa de ingreso en UCIP en ambos grupos fue similar.

En otros estudios observacionales realizados en lactantes con bronquiolitis, a diferencia del nuestro, sí encontraron este descenso en la tasa de ingreso en las UCIP(92, 95). González y cols(95) observaron una reducción relativa del riesgo de ingreso en UCIP, en pacientes con bronquiolitis tratados con OAFCN ingresados en planta, del 62% respecto a epidemias de los años anteriores al uso de esta técnica en la planta de hospitalización. Un año después, Mayfield y cols(92) objetivaron que los lactantes con bronquiolitis que recibieron OAFCN tuvieron cuatro veces menos probabilidades de precisar ingreso en la UCIP que el grupo de tratamiento con oxigenoterapia estándar de epidemias anteriores (OR 4,086, IC del 95%: 1,0-8,2; p = 0,043). El diferir en lo observado en otros estudios podría ser debido no sólo al reducido tamaño muestral de nuestro estudio, sino que a esto podríamos añadir que el ámbito en el que se realiza nuestro ensayo clínico difiere a los anteriormente presentados, se realiza íntegramente en un SUP, y además la OAFCN se aplica a pacientes con una patología diferente ya que son pacientes con una crisis asmática aguda. Nuestros pacientes presentan una mediana de edad mayor a los trabajos referidos y en los cuales el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad que presentan pueda hacer que la respuesta a la terapia con OAFCN difiera de aquella que presentan los pacientes con bronquiolitis. Sin embargo, probablemente el principal motivo del aparente fracaso de la terapia con OAFCN en nuestro estudio, en términos de impacto en la hospitalización en UCIP, se deba más al momento escogido en el estudio para decidir el ingreso en UCIP y la imposibilidad, durante el periodo de estudio, de poder continuar la OAFCN en una planta de hospitalización convencional.

El motivo que llevó a precisar ingreso en UCIP difiere en ambos grupos. En el grupo experimental, la principal causa de ingreso en UCIP fue la imposibilidad de retirada de la OAFCN (4/8, 50%) tras la mejoría inicial. Sin

embargo, desde noviembre de 2015 esta terapia se ha introducido en las plantas de pediatría. Por lo que actualmente, estos pacientes hubieran podido evitar el ingreso en la UCIP pudiendo haber sido trasladados a la planta de hospitalización. El segundo motivo más frecuente fue el sufrir un empeoramiento con ausencia de respuesta al aumento de terapia (3/8, 37,5%) y por último sólo 1 paciente precisó ingreso en las 2 primeras horas del inicio de la terapia por ausencia de respuesta a la misma y cumplir criterios de ingreso en la UCIP. Sin embargo, este último fue el principal motivo de ingreso en UCIP en los pacientes que recibieron oxigenoterapia convencional (6/9, 66,7%), siendo el segundo motivo más frecuente el sufrir un empeoramiento con ausencia de respuesta al aumento de terapia (3/9, 33,3%).

Atendiendo a nuestros datos, en teoría, el disponer de continuidad en la terapia con OAFCN en una planta de hospitalización convencional podría reducir la hospitalización en UCIP en un 50% de los pacientes de estas características. Las ventajas para el paciente y su familia y la reducción del gasto sanitario derivado de este hecho ponen en valor las posibles ventajas de utilizar esta terapia en el tratamiento inicial de la crisis de asma grave en el SUP.

Otro aspecto relevante y no referido previamente en la literatura es la posibilidad de que niños tratados con OAFCN en urgencias puedan ser dados de alta tras unas horas de estancia en observación. En nuestro estudio una tercera parte de los pacientes que recibieron esta terapia pudieron ser dados de alta en las primeras 36 horas de evolución de la crisis asmática, aspecto muy relevante a la hora de tomar la decisión de introducir OAFCN como recurso terapéutico en el SUP.

Diferentes trabajos exponen la controversia existente en relación a donde iniciar esta terapia y el tiempo mínimo de vigilancia estrecha para detectar precozmente el fallo de la terapia. En nuestro estudio, el empeoramiento de estos pacientes que precisaron ingreso en UCIP tras una mejoría inicial, fue a las 6, 8 y 10 horas del inicio de la OAFCN. En diferentes estudios, realizados en niños menores de 2 años, con insuficiencia respiratoria

tratados con OAFCN, objetivaron que el fracaso de la técnica podía ocurrir dentro de las primeras 7 a 14 horas(35, 56), datos que concuerdan con lo registrado en nuestro trabajo.

En nuestro estudio, un 27% de los pacientes asmáticos del grupo intervención precisó ingreso en UCIP y escalar en la asistencia respiratoria, con la posterior colocación en la UCIP de una VNI de doble nivel en 7 de ellos (87,5%). Ninguno de ellos precisó intubación y ventilación invasiva. A diferencia de lo encontrado en nuestro estudio, diferentes trabajos realizados en niños con dificultad respiratoria de cualquier etiología que precisan OAFCN, el riesgo de fracaso de la misma, definida como la necesidad de intubación, varía de 8%(35) a 19%(35, 40, 54-56). Cuando se incluye en el fracaso, la necesidad de escalada de soporte respiratorio incluyendo otras modalidades de VNI, tales como CPAP o doble nivel de presión, la tasa alcanza casi el 30%(59) datos similares a los encontrados en nuestro ensayo clínico.

En el único estudio donde se pueden extraer datos de pacientes asmáticos, Wing y cols(58) incluyeron 848 pacientes menores de 18 años de edad que ingresaron en la UCIP desde el SUP durante 3 años. 358 (42,2%) consultaban por una crisis de asma grave, precisando OAFCN 49 de ellos (13,7%). Observaron una reducción relativa de la tasa de intubación en los pacientes asmáticos del 88%, desde antes de la disponibilidad de la OAFCN en comparación con los admitidos tras su implantación. Datos que difieren de los obtenidos en nuestro estudio, donde la tasa de intubación de los pacientes asmáticos en el grupo experimental fue de 0%, al igual que en el grupo control.

Mckiernan y cols(54) en su estudio retrospectivo incluyeron 115 lactantes menores de 2 años, 57 pacientes antes de la introducción de la OAFCN y 58 una vez incorporada la terapia en el protocolo de manejo en los pacientes con bronquiolitis. Encontraron una reducción en la tasa de intubación tras la introducción de la OAFCN, sólo el 9% de los lactantes ingresados en la UCIP con bronquiolitis requirió intubación, en comparación con 23% en la temporada anterior ($p = 0,043$), donde no se disponía de esta terapia. Esta

disminución del 68% en la necesidad de intubación persistió tras aplicar un modelo de regresión logística controlando la edad, el peso y el resultado del VRS.

Schibler y cols(55) realizaron una revisión retrospectiva de 5 años, de los niños menores de 24 meses de edad que precisaron OAFCN tras ser admitidos en una UCIP por diferentes patologías. Revisaron un total de 298 niños. En total, 92 pacientes (31%) requirieron escalar en la asistencia respiratoria (36 pacientes (12%) precisaron ventilación invasiva y 56 (19%) otro tipo de VNI). En los lactantes con bronquiolitis se objetivó una reducción en la tasa de intubación del 37% al inicio del periodo de estudio al 7% en el último año del estudio, coincidiendo con un aumento en el uso de la OAFCN en estos pacientes.

Por otro lado, una preocupación constante, presente desde el inicio del uso de la OAFCN, es que pueda retrasar la intubación en los niños que realmente lo precisen y que esto podría contribuir a prolongar los días de ventilación mecánica y con ello los días de estancia en UCI con la morbi-mortalidad que ello conlleva. Hasta ahora, esta observación se ha limitado a la población adulta(34).

A lo largo de los 3 años que duró nuestro estudio, ninguno de los pacientes incluidos en cada rama de tratamiento precisó intubación. Además, la duración de la asistencia respiratoria y el tiempo de estancia en UCIP y en planta fueron similares en ambos grupos. Wing y cols(58), al igual que nuestro trabajo, no encontraron diferencias en los días de estancia en UCIP, la tasa de mortalidad, o la duración media de la ventilación mecánica antes y después de la implantación de la OAFCN como terapia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

b) Fracaso relativo

No se detectaron diferencias en cuanto al destino final de los pacientes incluidos en el estudio en cada uno de los grupos. La tasa de ingreso en planta en ambos grupos fue similar, dato no analizado en estudios

anteriores ya que no existe ningún estudio de OAFCN que se haya llevado a cabo íntegramente en un SUP.

Probablemente, el objetivo del tratamiento global (fármacos y terapia de sostén) en una crisis de asma grave no es evitar la hospitalización del paciente, bien en observación de urgencias o una planta de hospitalización. El objetivo fundamental es aliviar el trabajo respiratorio para reducir el sufrimiento del paciente y evitar la progresión a fallo respiratorio. La obstrucción de la vía aérea provocada por la inflamación de la mucosa bronquial, en una reagudización grave, va a requerir en la inmensa mayoría de los casos, tratamiento de soporte con O₂, monitorización estrecha y dosis altas de broncodilatadores, durante al menos 24 a 48 horas, lo que a día de hoy sólo es posible garantizar con el paciente hospitalizado.

Otros parámetros importantes de la evolución a corto plazo de una reagudización asmática y no sujetos a las diferencias en los criterios de hospitalización de hospitales y profesionales son la persistencia de síntomas y la calidad de vida de los pacientes en los días posteriores a la consulta en urgencias. Varios estudios han encontrado que cerca del 50% de los niños asmáticos que han presentado una reagudización, independientemente de la gravedad del episodio y de la respuesta al tratamiento farmacológico inicial, continúan presentando síntomas de asma una semana después de la consulta en urgencias(113, 114). Por este motivo, decidimos evaluar, además de las variables clásicas de respuesta al tratamiento, como son las tasas de hospitalización y reconsulta en urgencias, la persistencia de síntomas 7 y 15 días después del alta del hospital. Tampoco en estos aspectos encontramos diferencias entre el grupo experimental y el de oxigenoterapia convencional, lo que de nuevo pone de manifiesto que el tratamiento inicial de la crisis asmática grave, no parece modificar su evolución a corto y medio plazo.

6.1.3 PREDICTORES DE FRACASO

En nuestro estudio no se encontró ninguna variable independiente que hiciese prever la necesidad de escalar en el soporte respiratorio en ninguno de los 2 grupos, lo que se traduciría en la necesidad de traslado del paciente a la UCIP. Este hallazgo, de haberse producido, podría haber ayudado a la identificación de pacientes con mayor riesgo de fallar la terapia o incluso a los que de entrada se podría obviar el inicio de la misma, con el consiguiente traslado a la UCIP para iniciar una asistencia respiratoria más agresiva (CPAP, VNI de doble nivel o incluso ventilación mecánica).

Sin embargo, en la literatura hay diferentes estudios que son capaces de identificar, en pacientes con bronquiolitis, factores relacionados con el fracaso de la OAFCN, definido como necesidad de intubación y ventilación mecánica o ingreso en UCIP.

Así, Kelly y cols(35) en su estudio de cohortes retrospectivo incluyeron 498 pacientes menores de 2 años que consultaron en dos SUP por dificultad respiratoria de diferentes etiologías y que precisaron OAFCN en las primeras 24 horas. Concluyeron que la FR en el triaje mayor del percentil 90 para la edad (OR 2,11; IC 95%, 1,01-4,43), la pCO₂ venosa inicial superior a 50 mm Hg (OR 2,51; CI 95%, 1,06-5,98), y el pH inicial venosa menor de 7,30 (OR 2,53; IC 95%, 1.12-5.74) se asociaron con el fracaso de la OAFCN (necesidad de escalar en el soporte respiratorio hacia una VM). Encontró que el diagnóstico de bronquiolitis aguda era un factor protector respecto a la intubación (OR 0,40; IC 95%, 0,17 y 0,96).

Abboud y cols(56) en su revisión retrospectiva realizada en 113 lactantes menores de 1 año con bronquiolitis, ingresados en la UCIP y que precisaron tratamiento con OAFCN, hallaron que mayor pCO₂ previo al inicio de la terapia, y una vez iniciada, el fracaso de la reducción de la FR, fueron los predictores relacionados con la necesidad de intubación (p<0,001).

Mayfield y cols(92) en su estudio prospectivo incluyeron 61 lactantes menores 12 meses con bronquiolitis y necesidades de O₂, que precisaron

ingreso en una planta de pediatría. Comparó este grupo con una cohorte retrospectiva que, durante el mismo período de tiempo, recibió oxigenoterapia a bajo flujo en cánulas nasales (n = 33). Demostraron que la ausencia de descenso de la FC en un 20% respecto a la basal, en la primera hora de tratamiento, se asociaba con el fracaso de la OAFCN (definida como necesidad de ingreso en UCIP) $p=0,02$. Del mismo modo encontró que la falta de descenso de la FR a los 180 min del inicio de la terapia se asociaba también a un fallo del tratamiento con OAFCN, $p<0,05$.

McKiernan y cols(54) en su estudio retrospectivo en el cual estudiaron 115 lactantes menores de 2 años, 57 pacientes antes de la introducción de la OAFCN y 58 una vez incorporada la terapia en el protocolo de manejo en los pacientes con bronquiolitis, objetivaron que aquellos lactantes con bronquiolitis en los que no se registró cambios significativos en la FR una vez iniciada la OAFCN, fueron más propensos a ser intubados. Los lactantes que fueron intubados experimentaron una disminución de $1+/-17$ rpm 1 hora después de inicio de la terapia con OAFCN. Los lactantes que no requirieron intubación tuvieron una reducción de $14+/-15$ rpm tras el inicio de la terapia ($p<0,003$).

Schibler y cols(55) realizaron una revisión retrospectiva de los niños menores de 24 meses que precisaron OAFCN tras ser admitidos en una UCIP por diferentes patologías. Objetivaron que el descenso de la FR y FC a los 90 min una vez iniciada la terapia con OAFCN, fue mayor en los pacientes que no precisaron escalar a otra VNI. En los respondedores se observó un descenso medio de la FC 13 lpm (IC 95%, 9.25-16.75, $p<0,05$) un descenso medio de la FR 7 rpm (IC 95% 4,2-9,8, $p<0,05$). Mientras que en el grupo que no respondió a esta terapia el descenso fue menor, y la disminución media en la FC fue de 6 lpm (IC 95% 0.6–11.4) y de la FR de 5,0 rpm (IC 95% 0-10).

6.2 VALORACIÓN DE LA FACTIBILIDAD

Como ya se ha comentado previamente, la OAFCN es una terapia bien tolerada y con pocos efectos adversos(59, 60, 115) tanto en recién nacidos pretérmino(7, 53, 109-112) como en niños(48, 54, 55) en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales. La creciente disponibilidad de los dispositivos de OAFCN en las UCIP, así como su tolerancia y facilidad de uso, ha llevado a su aplicación en plantas de pediatría(92, 94, 95), en el transporte pediátrico y más recientemente en los SUP(35, 58). Sin embargo, la literatura a este respecto aún es reducida y de escasa calidad metodológica.

Para nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primer ensayo clínico de aplicación de OAFCN realizado en un SUP, además de ser el primer estudio que incluye únicamente a pacientes asmáticos de todas las edades. Demuestra como la aplicación de la OAFCN en nuestro SUP es factible, siendo factible desde el inicio de la terapia hasta su retirada y la posible alta domiciliaria, y con una buena aceptación por el personal sanitario interrogado. Menos de un 10% del personal sanitario interrogado consideró que esta técnica de administración de O₂ no era factible en nuestro SUP y un 7% valoró la experiencia como no positiva.

Sólo existe un estudio que valore la factibilidad del uso de la OAFCN en un Servicio de Urgencias, en este caso de adultos. En él, Lenglet y cols(101), en un pequeño estudio observacional prospectivo, reclutaron 17 adultos que consultaron en un Servicio de Urgencias Generales por fallo respiratorio agudo de diferentes etiologías, que requirieron oxigenoterapia a más de 9 lpm. Se recogió la disnea, medida según la escala de Borg y una escala analógica visual, FR y satO₂, antes y a los 15, 30, y 60 minutos después de comenzar la OAFCN. La factibilidad se evaluó a través de un cuestionario repartido a los familiares y el personal que atendió a estos pacientes. La patología más frecuente que precisó OAFCN fue la neumonía (9/17; 53%), y sólo se incluyó a 1 paciente asmático. La OAFCN se asoció con una disminución significativa en la escala de Borg y en la escala analógica visual, en la FR y satO₂. La OAFCN fue bien tolerada y no se observó ningún

evento adverso. El 76% del personal sanitario declararon preferir la OAFCN en comparación con la terapia de O₂ convencional. Concluyeron que el uso de la OAFCN es factible y eficaz, mejorando la disnea y los parámetros respiratorios de los pacientes incluidos. Subrayan como esta técnica podría ser utilizada como primera línea de tratamiento en estos pacientes.

Ya en pediatría existen 2 trabajos(35, 58), recientemente publicados, que hacen referencia al uso de la OAFCN en pacientes pediátricos que consultaron en un SUP por dificultad respiratoria de diferentes etiologías y que precisaron OAFCN en las primeras horas, técnica iniciada bien en el SUP o en la UCIP. Estos estudios muestran la factibilidad del inicio de esta terapia en determinados SUP, sin embargo esta factibilidad no se cuantificó.

Kelly y cols(35) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo incluyendo 498 pacientes menores de 2 años que consultaron en dos SUP por dificultad respiratoria de diferentes etiologías y que precisaron OAFCN en las primeras 24 horas tras ser triados. De ellos, el diagnóstico final más común fue el de bronquiolitis aguda (n = 231, 46%), seguido de neumonía (n = 138, 28%) y 38 (8%) eran pacientes que consultaron por una crisis de asma grave. Sin embargo, no analizó el comportamiento de este grupo por separado. La OAFCN se inició bien en el SUP, en la planta de pediatría o en la UCIP, no indicándose el número de pacientes en cada localización.

Wing y cols(58) describen el mayor estudio observacional hasta la fecha. En este estudio de cohortes retrospectivo recogieron todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda ingresados desde el SUP en la UCIP durante 3 años. Analizaron la progresión de la tasa de intubación desde antes de la disponibilidad de la OAFCN, tras su implantación y tras la implementación de una guía de uso de esta técnica en el hospital. Incluyeron 848 pacientes menores de 18 años, 358 (42,2%) consultaban por una crisis de asma grave y requirieron ingreso en UCIP, precisando OAFCN 49 de ellos (13,7%).

6.2.1 ACEPTABILIDAD INICIAL-PROFESIONAL

Resulta lógico pensar que a medida que un equipo adquiere experiencia y se familiariza con la técnica, las dificultades que se pueden encontrar para aplicarla disminuyen. Esto es lo que podemos observar en la figura 12, como en los últimos años en nuestro SUP el porcentaje de pacientes, que cumpliendo los criterios de inclusión se les puede ofrecer la inclusión en el estudio aumenta hasta llegar a ser del 100%.

6.2.2 ACEPTABILIDAD INICIAL-PADRES/TUTORES

Lo mismo sucede en relación a la aceptabilidad por parte de los padres o tutores que podemos objetivar en la figura 13. Los únicos 2 cuidadores que rechazaron la entrada en el estudio una vez ofertada por parte del médico responsable del paciente, se produjo en los primeros años del estudio. Esto podría ser explicado porque cuando alguien confía en una terapia la forma de ofrecer la participación en un estudio que incluye esa terapia cambia.

6.2.3 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

En la encuesta realizada al staff de urgencias, un 2,3% consideró que esta técnica no era de fácil montaje ni bien tolerada por el paciente y la familia. Resultados superponibles a los obtenidos por Montiano y cols(94) que valoraron la factibilidad de la incorporación de la OAFCN en una planta de pediatría. En la encuesta de satisfacción repartida al personal sanitario que aplica esta terapia, encuentra resultados similares a los nuestros. La mayoría de las profesionales consideró fácil el montaje y la colocación de la OAFCN (92%). La tolerancia del paciente se consideró buena, tanto en lactantes (100%) como en escolares (92%).

6.3 PARÁMETROS DE SEGURIDAD

La OAFCN se destaca de la oxigenoterapia convencional ya que proporciona un flujo de aire calentado y humidificado que contrarresta la desagradable sensación de sequedad en la boca(29).

En comparación con otros sistemas de CPAP, la tolerancia cutánea es mejor, con menos lesiones de la piel de la interfase(46).Diferentes estudios tanto en pacientes ingresados en plantas de pediatría(48, 54, 55) como en UCIP o en Unidades neonatales(53) encuentran que la asistencia respiratoria con OAFCN es una terapia bien tolerada con pocos efectos adversos.

Sin embargo, en la literatura se han descrito diferentes efectos adversos de forma aislada:

- El nivel de ruido alcanza alrededor de 80 dB. El nivel de decibelios es correlacionado con la corriente y puede ser más alta que la generada por otros sistemas de CPAP(47).
- Otra posible complicación comunicada es el riesgo de síndrome de fuga de aire que podría estar asociado con un inapropiado tamaño de la interfase que pueda ocluir la fosa nasal(49). Recientemente, se han reportado tres episodios de neumotórax y neumomediastino debidos al uso de OAFCN(48). En otro estudio reciente, de los 228 pacientes tratados con OAFCN durante el período de estudio, hubo una potencial complicación mayor atribuido al uso de esta terapia (tasa de complicaciones = 0,4%). Esto ocurrió en un lactante con neumonía que desarrolló neumotórax bilateral dentro de las primeras horas de la OAFCN(58).
- Riesgo de sobreinfección. Un brote de infección por *Ralstonia* spp en USA en el 2005 fue ligado al uso del sistema de OAFCN Vapotherm 2000i. Este aparato fue retirado y se introdujeron mejoras en la fabricación del mismo previo a su reintroducción en el mercado(52). Desde entonces no se han reportado nuevas complicaciones relacionadas con este aspecto.

En nuestro estudio no se recogieron ningún evento adverso local (erosiones, abrasiones y otras lesiones en la zona de la interfaz paciente-sistema de administración de O₂). La tolerancia por parte del paciente al sistema, percibida por el staff responsable del paciente fue positiva. Tampoco se reportó ninguna infección asociada al uso de la OAFCN. Además la tasa de infecciones en ambos grupos fue similar.

6.4 LIMITACIONES

Este estudio tiene las limitaciones de un estudio unicéntrico. Resulta difícil extrapolar con seguridad los resultados obtenidos a otros SUP. Dado las dificultades que conlleva el realizar un ensayo clínico, (más en un SUP, donde la rapidez de las actuaciones es prioritaria), y la ausencia en la literatura de ensayos clínicos similares, se planteó inicialmente un estudio piloto. El objetivo inicial, dada la ausencia de trabajos que valoren la aplicabilidad de la OAFCN en pacientes asmáticos, fue valorar la eficacia, de esta modalidad de aporte de O₂ en pacientes que acuden a un SUP con una crisis de asma moderada-grave y comprobar la factibilidad de la aplicación de la técnica en nuestra Unidad. Por ello, una vez comprobado esto, se podría plantear a otros centros, con una estructura física y una dotación de profesionales similares a la nuestra, la posibilidad de realizar un estudio multicéntrico para valorar la validez externa de nuestros hallazgos, tanto en lo relativo a la eficacia como a la factibilidad. Además se necesitan estudios para confirmar los hallazgos de este estudio piloto y estudiar y evaluar el efecto OAFCN sobre otros resultados, tales como el impacto económico sobre el Sistema Sanitario. Por otra parte, los resultados del presente estudio están en la línea de los encontrados en estudios observacionales previos que hacen referencia al uso de OAFCN en los SUP, lo que probablemente los hace más exportables a otros escenarios clínicos.

Además, es un ensayo clínico no cegado dada la imposibilidad de cegar la terapia administrada a los facultativos responsables del paciente y de la recogida de datos. Este hecho podría haber favorecido los resultados del grupo experimental, especialmente si hubiera existido personal adicional

con motivo de la investigación. Sin embargo, no hubo cambios en la dotación de personal del SUP durante este estudio y la decisión de dar de alta o trasladar al paciente a la UCIP o planta, fue decisión del médico responsable del paciente, quién según los criterios de ingreso en UCIP, la presión asistencial y su experiencia, intentó tomar la decisión mas adecuada en cada momento.

El pequeño tamaño de la muestra es otra de las limitaciones del estudio. Sin embargo, se diseñó como un estudio piloto y nuestros resultados pueden proporcionar datos útiles para futuros ensayos controlados aleatorios.

7. CONCLUSIONES

- Atendiendo a los resultados del presente estudio, la terapia con OAFCN parece superior al tratamiento con oxigenoterapia convencional, a la hora de reducir los signos y síntomas de dificultad respiratoria en las primeras dos horas de tratamiento de los niños con una crisis asmática grave refractaria al tratamiento farmacológico de primera línea.
- En nuestra investigación no hemos sido capaces de demostrar que la administración de OAFCN sea superior al tratamiento con oxigenoterapia convencional a la hora de reducir la tasa de hospitalización global en UCIP y planta convencional de los niños con una crisis asmática grave refractaria al tratamiento farmacológico de primera línea.
- La terapia con OAFCN parece superior a la oxigenoterapia convencional a la hora de reducir la tasa de hospitalización en UCIP en las primeras dos horas de tratamiento.
- Aún no existiendo diferencias en la tasa de hospitalización en UCIP, los niños tratados con OAFCN, a diferencia de los tratados con oxigenoterapia convencional, ingresan con mayor frecuencia por necesitar continuar esta terapia de apoyo que por empeoramiento de los parámetros de dificultad respiratoria.
- La terapia con OAFCN es una alternativa factible y segura de tratamiento de niños con un episodio de asma grave en un SUP.
- En el presente estudio el tratamiento con OAFCN se ha llevado a cabo íntegramente en un SUP, con las condiciones habituales de trabajo, lo que permite prever su aplicabilidad a otros centros de similares características.
- El diseño escogido para pilotar la eficacia de la OAFCN, un ensayo clínico, refuerza la calidad de la investigación llevada a cabo,

constituyéndose en la primera experiencia que compara la OAFCN con la oxigenoterapia convencional en niños.

- De la revisión bibliográfica se puede concluir que la evidencia en relación al uso de la OAFCN en pacientes pediátricos es insuficiente. La mayoría de publicaciones se centran en el lactante con bronquiolitis ingresados en plantas de pediatría o UCIP. Los estudios publicados que hacen referencia al uso de OAFCN en pacientes pediátricos asmáticos se reducen a 2.
- Se necesitan más estudios para demostrar su eficacia general en el manejo de pacientes con asma e insuficiencia respiratoria en un SUP.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Foster K. Lectures of the physiology. London: Cambridge University; 1901.
2. Mckie D. Antonie Lavoisier: cientist, economist, social reformer. New York: Schumann; 1952.
3. Shultz SM, Hartmann PM. George E Holtzapple (1862-1946) and oxygen therapy for lobar pneumonia: the first reported case (1887) and a review of the contemporary literature to 1899. *J Med Biogr.* 2005;13(4):201-6.
4. Haldane J. Symptoms, causes and prevention of anoxemia (and value of oxygen in its treatment). *Br Med J.* 1919:65-71.
5. Barach A. The therapeutic use of oxygen. *JAMA.* 1922;29:693-8.
6. Barach A. Ambulatory oxygen therapy: oxygen inhalation at home and out-of-doors. *Chest.* 1959;35:229-41.
7. Campbell EJ. The J. Burns Amberson Lecture. The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1967;96(4):626-39.
8. Levine BE, Bigelow DB, Hamstra RD, Beckwitt HJ, Mitchell RS, Nett LM. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med.* 1967;66(4):639-50.
9. Abraham AS, Cole RB, Bishop JM. Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis. *Circ Res.* 1968;23(1):147-57.
10. Petty TL, Finigan MM. Clinical evaluation of prolonged ambulatory oxygen therapy in chronic airway obstruction. *Am J Med.* 1968;45(2):242-52.
11. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med.* 1970;72(5):621-6.
12. Finigan MM. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
13. Antic N. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-6.
14. Crockett A, Cranston J, Antic N. Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD002883.
15. Luna M, Asnsio O, Cortell I. Fundamentos de la oxigenación en situaciones agudas y crónicas: indicaciones, métodos, controles y seguimiento. *An Esp Ped.* 2009;71(2):161-17.

16. Salcedo A, Neira M, Beltrán B. Oxigenoterapia. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. En: Delgado Rubio A, editor. *Neumología*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2001.
17. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1995;333(11):710-4.
18. García T. Oxigenoterapia. In: Casado J, Serrano A, editors. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2015. p. 265-67.
19. Fauroux B, Sardet A, Foret D. Home treatment for chronic respiratory failure in children: a prospective study. *Eur Respir J*. 1995;8(12):2062-66.
20. Kallstrom TJ, American Association for Respiratory C. AARC Clinical Practice Guideline: oxygen therapy for adults in the acute care facility--2002 revision and update. *Respir Care*. 2002;47(6):717-20.
21. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated Humidified High-Flow Nasal Oxygen in Adults: Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Chest*. 2015;148(1):253-61.
22. Shapiro BA, Cane RD, Hauptman D. Limitations of oxygen therapy. In: Shapiro BA, Kacmarek RM, Cane RD, Peruzzi WT, Hauptman D, eds. *Clinical Application of Respiratory Care*. 4th ed. St Louis: Mosby;1991. 135-150.
23. Chanques G, Constantin JM, Sauter M, Jung B, Sebbane M, Verzilli D, et al. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):996-1003.
24. Waugh JB, Granger WM. An evaluation of 2 new devices for nasal high-flow gas therapy. *Respir Care*. 2004;49(8):902-6.
25. Byerly FL, Haithcock JA, Buchanan IB, Short KA, Cairns BA. Use of high flow nasal cannula on a pediatric burn patient with inhalation injury and post-extubation stridor. *Burns*. 2006;32(1):121-5.
26. Criswell MA, Sinha CK. Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia. *Laryngoscope*. 2001;111(6):992-6.
27. Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *J Perinatol*. 2006;26(8):476-80.
28. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med*. 2009;103(10):1400-5.
29. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55(4):408-13.

30. Hutchings FA, Hilliard TN, Davis PJ. Heated humidified high-flow nasal cannula therapy in children. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):571-5.
31. Milesi C, Boubal M, Jacquot A, Baleine J, Durand S, Odena MP, et al. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care*. 2014;4:29.
32. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD009850.
33. Lee JH RK, Williford L, Cheifetz IM, Turner DA. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children and adults: a critical review of the literature. *Intensive Care Med*. 2013;39:247-57.
34. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1279-85.
35. 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. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(8):888-92.
36. Schlapbach LJ, Schaefer J, Brady AM, Mayfield S, Schibler A. High-flow nasal cannula (HFNC) support in interhospital transport of critically ill children. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):592-9.
37. Greenspan JS, Wolfson MR, Shaffer TH. Airway responsiveness to low inspired gas temperature in preterm neonates. *J Pediatr*. 1991;118(3):443-5.
38. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol* (1985). 1996;81(4):1739-43.
39. Fontanari P, Zattara-Hartmann MC, Burnet H, Jammes Y. Nasal eupnoeic inhalation of cold, dry air increases airway resistance in asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2250-4.
40. 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):323-8.
41. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):182-6.
42. Milesi 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):1088-94.

43. Spence KL, Murphy D, Kilian C, McGonigle R, Kilani RA. High-flow nasal cannula as a device to provide continuous positive airway pressure in infants. *J Perinatol.* 2007;27(12):772-5.
44. Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics.* 2008;121(1):82-8.
45. Lampland AL, Plumm B, Meyers PA, Worwa CT, Mammel MC. Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. *J Pediatr.* 2009;154(2):177-82.
46. Collins AL, Kim Y, Szatkiewicz JP, Bloom RJ, Hilliard CE, Quackenbush CR, et al. Identifying bipolar disorder susceptibility loci in a densely affected pedigree. *Mol Psychiatry.* 2013;18(12):1245-6.
47. Konig K, Stock EL, Jarvis M. Noise levels of neonatal high-flow nasal cannula devices--an in-vitro study. *Neonatology.* 2013;103(4):264-7.
48. Hegde S, Proadhan P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases. *Pediatrics.* 2013;131(3):e939-44.
49. Sivieri EM, Gerdes JS, Abbasi S. Effect of HFNC flow rate, cannula size, and nares diameter on generated airway pressures: an in vitro study. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(5):506-14.
50. Testa G, Iodice F, Ricci Z, Vitale V, De Razza F, Haiberger R, et al. Comparative evaluation of high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in paediatric cardiac surgical patients: a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(3):456-61.
51. Kumar J, Hegde R, Maheshwari S, Rao S. Flash pulmonary edema in a post arterial switch operation - High flow oxygen as a treatment modality. *Ann Pediatr Cardiol.* 2009;2(2):175-6.
52. Jhung MA, Sunenshine RH, Noble-Wang J, Coffin SE, St John K, Lewis FM, et al. A national outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* associated with use of a contaminated oxygen-delivery device among pediatric patients. *Pediatrics.* 2007;119(6):1061-8.
53. Dani C, Pratesi S, Migliori C, Bertini G. High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(7):629-34.
54. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* 2010;156(4):634-8.
55. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):847-52.

56. 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):e343-9.
57. Beggs S, Wong ZH, Kaul S, Ogden KJ, Walters JA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD009609.
58. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC. 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):1117-23.
59. 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?. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):e326-31.
60. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1425-33.
61. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dirnberger DR, Abbasi S. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1482-90.
62. Bhashyam AR, Wolf MT, Marcinkowski AL, Saville A, Thomas K, Carcillo JA, et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: an in vitro study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(2):181-8.
63. Perry SA, Kesser KC, Geller DE, Selhorst DM, Rendle JK, Hertzog JH. Influences of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the Vapotherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(5):e250-6.
64. Cohen SE. Asthma in antiquity, the ebers papyrus. *Allergy Proc*. 1992;13(3):147-54.
65. Ebbell B. *The Papyrus Ebers: the greatest Egyptian medical document*. Copenhagen: Levin and Munksgaard; 1937.
66. Cromptom G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Primary Care Respiratory Journal*. 2006;2(15):326-31.
67. Murtagh P. Asma: ayer y hoy. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(2):146-51.
68. Smith SR, Baty JD, Hodge D. Validation of the pulmonary score: an asthma severity score for children. *Acad Emerg Med*. 2002;9(2):99-104.
69. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr*. 1985;106(4):672-4.

70. Salcedo A. Asma. In: Casado J, Serrano A, editors. Urgencias y tratamiento del niño grave. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2015. 389-400.
71. Bush A, Fleming L. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ*. 2015;350:h996.
72. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med*. 1994;23(6):1236-41.
73. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2011;66(11):937-41.
74. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2004;145(2):172-7.
75. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(5):466-72.
76. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD000052.
77. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(9):740-6.
78. Aristizabal A, Mójica E. Crisis asmática. In: Benito J MS, editor. Urgencias Pediátricas Guía de actuación. Madrid: Panamericana; 2014. p. 400-5.
79. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta₂-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(4):234-5.
80. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD001279.
81. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):586-90.
82. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med*. 1997;29(2):212-7.

83. Panicker J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med.* 2009;360(4):329-38.
84. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014;43(4):1172-7.
85. Parikh K, Hall M, Mittal V, Montalbano A, Gold J, Mahant S, et al. Comparative Effectiveness of Dexamethasone versus Prednisone in Children Hospitalized with Asthma. *J Pediatr.* 2015;167(3):639-44.
86. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):CD011801.
87. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest.* 2002;122(2):624-8.
88. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med.* 2000;39(10):794-7.
89. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002308.
90. Beckhaus AA, Riutort MC, Castro-Rodriguez JA. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(4):326-34.
91. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):74-7.
92. 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):373-8.
93. 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):1649-56.
94. Montiano J, Salado C, Cernat E, Fernández E, Sánchez S, Len J. Oxigenoterapia de alto flujo en cánulas nasales: empleo en una planta de hospitalización. *Acta Pediatr Esp.* 2013;71(6):4.
95. González J, González M, 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.

96. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Bogossian F. A case series of paediatric high flow nasal cannula therapy. *Aust Crit Care*. 2013;26(4):189-92.
97. Mintegi S, Benito J, González-Balenciaga M, Fernandez A. Impacto de la intensificación del tratamiento en urgencias del niño con asma sobre la hospitalización. *Emergencias*. 2003;15(7):345-50.
98. Benito Fernandez J, Gonzalez Balenciaga M, Capape Zache S, Vazquez Ronco MA, Mintegi Raso S. Salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulization for acute treatment of pediatric asthma in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(10):656-9.
99. Benito J, Mintegi S, Sánchez J, Vázquez M, Pijoan J. Cambios recientes en la frecuentación a urgencias y hospitalización por asma en la infancia. *An Esp Ped*. 1998;49(6):577-81.
100. Benito-Fernandez J. Short-term clinical outcomes of acute treatment of childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):241-6.
101. Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfuss D, Ricard JD. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care*. 2012;57(11):1873-8.
102. Bukstein DA, McGrath MM, Buchner DA, Landgraf J, Goss TF. Evaluation of a short form for measuring health-related quality of life among pediatric asthma patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(21):245-51.
103. Benito Fernandez J, Mojica Munoz E, Andres Olaizola A, Gonzalez Balenciaga M, Urrutia Adan M, Martinez Indart L, et al. Impact on quality of life by improving asthma control medication in patients with persistent asthma in a paediatric emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2013;20(5):350-5.
104. Sampayo EM, Chew A, Zorc JJ. Make an M-PACT on asthma: rapid identification of persistent asthma symptoms in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(1):1-5.
105. Ari A, Harwood R, Sheard M, Dailey P, Fink JB. In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(8):795-801.
106. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010;55(7):845-51.
107. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-

acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):458-66.

108. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(4):329-34.

109. Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, Osiovich H. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics.* 2001;107(5):1081-3.

110. Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol.* 2007;27(12):776-81.

111. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol.* 2007;27(2):85-91.

112. Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, Christensen RD. Comparing two methods of delivering high-flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial. *J Perinatol.* 2006;26(8):481-5.

113. Benito-Fernandez J, Onis-Gonzalez E, Alvarez-Pitti J, Capape-Zache S, Vazquez-Ronco MA, Mintegi-Raso S. Factors associated with short-term clinical outcomes after acute treatment of asthma in a pediatric emergency department. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(2):123-8.

114. Stevens MW, Gorelick MH. Short-term outcomes after acute treatment of pediatric asthma. *Pediatrics.* 2001;107(6):1357-62.

115. Klingenberg C, Pettersen M, Hansen EA, Gustavsen LJ, Dahl IA, Leknessund A, et al. Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure: a randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):134-7.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO I. CRD

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

PROTOCOLO OXAURP

**ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO,
CONTROLADO DEL USO DE OXIGENOTERAPIA DE
ALTO FLUJO EN CÁNULAS NASALES EN NIÑOS EN
UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA**

VERSIÓN 1.0

04 de septiembre de 2012

NÚMERO DE PACIENTE:

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

INSTRUCCIONES GENERALES PARA EL INVESTIGADOR

Cuando complete este CRD, por favor:

- Lo completarán solo PERSONAS AUTORIZADAS según el "Listado de Delegación de Tareas".
- Se utilizará BOLIGRAFO NEGRO, letra clara y legible.
- NO de dejarán espacios en BLANCO.
- No disponible: ND / No Aplicable: NA / No Realizado: NR.
- Los ERRORES se corrigen con una LÍNEA HORIZONTAL en el dato a corregir (dejando legible el dato anterior). La corrección debe ser FIRMADA (iniciales) Y FECHADA.
- Si se quiere hacer un comentario, USAR la pagina habilitada a este fin al final del CRD.
- Cuando el paciente FINALIZA ó es RETIRADO, se completará la "HOJA DE FINALIZACIÓN" del CRD (página 29). Cuando el CRD esté cerrado el IP lo firmará y fechará.
- Al escribir horas utilice siempre el formato de 24 horas (19:00 en lugar de 7 pm).
- Use el formato de la fecha indicado:

Fecha de nacimiento	1 2	F E B	2 0 1 0
	D D	M M M	A A A A

Si un dato histórico o parte de éste es imposible de obtener, por favor, tache la casilla correspondiente.

Fecha de diagnóstico	1 6	X X X	1 9 9 7
	D D	M M M	A A A A

- Señale con una palomita o cruz las casillas cerradas.
- Escriba en los campos abiertos.
- Solo en caso de Reacción Adversa (local o sistémica, relacionada con el oxígeno o con el equipo de administración/dispositivo) completar las tablas correspondientes a las páginas 27 y 28.

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

VISITA BASAL

FECHA DE LA VISITA

D	D

M	M	M

A	A	A	A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El paciente y/o tutores/padres fueron informados oralmente sobre los objetivos, métodos y riesgos potenciales de la investigación clínica y han dado su consentimiento para participar en el estudio *OXAURP*

**FECHA DEL
CONSENTIMIENTO**

D	D

M	M	M

A	A	A	A

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

VISITA BASAL

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Marque SÍ o NO

(Si marca NO en cualquier respuesta el paciente será excluido del estudio)

	SI	NO
Niños ingresados en el SUP de edades entre 1 y 14 años.		
Con diagnóstico de crisis asmática: todo niño con síntomas respiratorios (tos, dificultad respiratoria, taquipnea) atribuidos a broncoespasmo (sibilancias, espiración alargada, hipoventilación, etc...), sin tener en cuenta el posible desencadenante (infección, ácaros, pólenes, etc...) ni la existencia o no de episodios previos.		
Que cumpla al menos uno de los siguientes criterios, a pesar del tratamiento inicial con salbutamol nebulizado cada 20 minutos durante la primera hora (al menos, 3 dosis): Insuficiencia respiratoria moderada-grave ($PS \geq 6$). Altas necesidades de O_2 : Saturación $\leq 94\%$ con mascarilla reservorio. Detección mediante capnografía ($EtCO_2$) o gasometría de $pCO_2 > 45$ mmHg.		
Se ha informado al paciente y sus padres/tutores, se les ha dado el tiempo suficiente y la oportunidad para considerar su participación y han otorgado su consentimiento.		
El sujeto esta dispuesto y es capaz de cumplir todos los requisitos del estudio.		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Marque SÍ o NO

(Si marca SI en cualquier respuesta el paciente será excluido del estudio)

	SI	NO
Los pacientes con otra patología de la vía aérea que no definamos como asma.		
Pacientes con patologías concomitantes que hagan aconsejable su tratamiento hospitalario.		
Pacientes que requieran estabilización avanzada de la vía aérea.		
Cualquier problema de tipo cultural, social, enfermedad o problema de cualquier tipo que haga presuponer la posible inexistencia de colaboración por parte del paciente y/o sus representantes legales.		
Pacientes y/o tutores/padres que no firmen el consentimiento informado.		

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

VISITA BASAL

HORA DE ADMISIÓN EN LA URGENCIA: ____ : ____

DATOS DEL PACIENTE:

Fecha de nacimiento

D	D

M	M	M

A	A	A	A

Sexo Hombre Mujer

Peso en kg: ____ , ____

Antecedentes personales (especial hincapié en asma, alergias, dermatitis atópica o rinitis):

No	
Asma	
Alergias	
Rinitis	
Dermatitis atópica	
Cirugía de la vía aérea	
Otros*	

*Especifique cuál: _____

Nivel de gravedad al ingreso en el SUP (nivel de triage):

I	
II	
III	
IV	
V	

TEP: ¿a su ingreso presenta algún lado del triángulo alterado?

Comportamiento	
Respiratorio	
Circulatorio	

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

¿Es su primera crisis?	SI		NO	
------------------------	----	--	----	--

Si es asmático conocido:

¿Toma tratamiento de base?	SI		NO	
----------------------------	----	--	----	--

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

Medicación	Dosis	Frecuencia (poner el múltiplo que proceda)	Vía de administración (vo, iv, im, MDI, NEB, polvo seco)
Salbutamol			
Terbutalina			
Formoterol			
Salmeterol			
Ipratropio			
Budesonida			
Fluticasona			
Cromoglicato			
Montelukast			
Otros (Especificar: _____)			

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

En las 24 horas previas ¿ha recibido broncodilatador?	SI	NO	
--	-----------	-----------	--

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

Medicación	Vía de administración (vo, iv, im, MDI, NEB, polvo seco)	Dosis	Frecuencia (poner el múltiplo que proceda)
Salbutamol			
Terbutalina			
Formoterol			
Salmeterol			

En las 24 horas previas ¿ha recibido corticoide?	SI	NO	
---	-----------	-----------	--

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

Medicación	Vía de administración (vo, iv, im, MDI, NEB, polvo seco)	Dosis	Frecuencia (poner el múltiplo que proceda)
Prednisolona			
Budesonida			
Fluticasona			
Prednisona			

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

VISITA BASAL

PREVIO A LA ALEATORIZACIÓN

a. Valoración de gravedad clínica del grado de dificultad respiratoria PREVIO A LA ENTRADA EN EL ENSAYO CLÍNICO:

- * Pulmonary Score (PS): _____
- * Saturación de oxígeno: _____ %
- * Frecuencia respiratoria: _____ rpm
- * Frecuencia cardiaca: _____ lpm
- * EtCO₂: _____ mmHg

b. Oxigenoterapia: Tipo de oxigenoterapia que recibe en el SUP **previo** a la entrada en el ensayo clínico:

SÍ NO

Gafas nasales	
Mascarilla reservorio	
Ventimask	

- * Indicar flujo y concentración de oxígeno: _____ l/min y _____ %

c. Necesidad de tratamiento coadyuvante PREVIO A LA ENTRADA EN EL ENSAYO CLÍNICO:

Medicación	Nebulizado/ cámara	Dosis	Frecuencia (poner el múltiplo que proceda)
Salbutamol			
Bromuro ipratropio			

Sulfato de magnesio iv: _____ mg

Corticoides (orales): _____ mg

Corticoides (parenterales): _____ mg

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

d. Encuesta de calidad de vida y control de síntomas EN LOS 3 MESES PREVIOS:

CUESTIONARIO CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Síntomas/signos de asma del paciente

- Tos Sibilancias
 Ruido de secreciones Dificultad respiratoria
 Dolor torácico Respiración rápida

Plense en las últimas 2-6 semanas:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces al mes	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte						
Síntomas de asma mientras duerme por la noche						
Necesidad de salbutamol/terbasmin inhalado para los síntomas de asma						
Síntomas de asma sentado tranquilo						
Síntomas de asma con actividad leve(riendo, llorando o subiendo escaleras)						
Síntomas de asma al levantarse por la mañana						

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

e. **Si se extrae una gasometría anotar PREVIO A LA ENTRADA EN EL ENSAYO CLÍNICO:**

Realizada: Sí NO

Vía de extracción: capilar venosa arterial

pH: _____ pCO₂: _____ mmHg

pO₂: _____ mmHg HCO₃⁻: _____ mmol/L

f. **Indicación para INCLUIR un paciente en el ensayo:**

- Pulmonary Score ≥ 6 puntos
- Sat O₂ ≤ 94% con mascarilla reservorio
- EtCO₂ o gasometría de pCO₂ > 45 mmHg

g. **Grupo asignado, tras la aleatorización:**

Grupo A (Experimental: OAF)

Grupo B (Control: tratamiento habitual)

NUMERO DE PACIENTE:

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

VISITA BASAL

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE EN LA URGENCIA

• **Administración de antibioterapia DURANTE SU ESTANCIA EN EL SUP:**

SÍ

NO

Amoxicilina

Amoxicilina-clavulánico

Eritromicina

Claritromicina

Cefotaxima

Ceftriaxona

Otro Especificar: _____

* Vía de administración: vo iv im

* Dosis: _____

• **Pruebas complementarias:**

SÍ

NO

En caso afirmativo indica cuál:

Rx tórax

Ecografía Tórax

Otras

FECHA DE ALTA EN LA URGENCIA

D	D

M	M	M

A	A	A	A

HORA DE ALTA EN LA URGENCIA: ____ : ____

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR			

**EN CASO DE EMPEORAMIENTO CLÍNICO (aumento del PS \geq 2 puntos o descenso de la Sat O₂ en 5%) SE COLOCARÁ UNA X EN EL SEGUIMIENTO CORRESPONDIENTE. SE TACHARÁ LA SIGUIENTE COLUMNA Y SE RELLENARÁ LA TABLA DE LA PAGINA 14, REGISTRANDO LOS DATOS CADA 30 MINUTOS DURANTE 2 HORAS. TRAS LAS 2 HORAS DE EVOLUCIÓN VOLVER A ESTA TABLA. EN CASO DE UN NUEVO EMPEORAMIENTO REALIZAR LA MISMA OPERACION RELLENANDO LA TABLA DE LA PAGINA 15 (MÁXIMO 2 EMPEORAMIENTOS, SI NO ES CRITERIO DE INGRESO EN UCIP).

**EN CASO AFIRMATIVO SE COLOCARÁ UNA X EN EL SEGUIMIENTO EN EL CUAL SE HA PRODUCIDO LA REACCIÓN ADVERSA (LOCAL O SISTÉMICA, RELACIONADA CON EL OXÍGENO O CON EL EQUIPO DE ADMINISTRACIÓN(DISPOSITIVO)), TENIENDO QUE RELLENAR LOS DATOS RELACIONADOS EN LAS TABLAS DE LAS PAGINAS 27-28.

HORA INICIO TRATAMIENTO: ...	INCLUSIÓN ESTUDIO	30 min	1H	1:30H	2H	4H	6H	8H	10H	12H	14H	16H	18H	20H	22H	24H	26H	28H	30H	32H	34H	36H	
		EMPEORAMIENTO CLÍNICO*																					
REACCIONES ADVERSAS**																							
FC (lpm)																							
FR (rpm)																							
Sat O ₂ (mmHg)																							
EtCO ₂ (mmHg)																							
Pulmonary Score																							
Salbutamol MDI Dosis Frecuencia																							

CRD OXAURP
Version 1.0

Pag 12 de 29

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE				INICIALES INVESTIGADOR			

Salbutamol NEB Dosis Frecuencia																							
Ipratropio MDI																							
Ipratropio NEB																							
Corticoides iv/vo Frecuencia																							
Sulfato de magnesio iv (mg)																							
Interfase																							
Flujo / FID ₂																							

CRD OXAURP
Version 1.0

Pag 13 de 29

OXAURP	NUMERO DE	INICIALES
	PACIENTE	INVESTIGADOR

**EN CASO AFIRMATIVO SE COLOCARÁ UNA X EN EL SEGUIMIENTO EN EL CUAL SE HA PRODUCIDO LA REACCIÓN ADVERSA (LOCAL O SISTEMICA, RELACIONADA CON EL OXIGENO O CON EL EQUIPO DE ADMINISTRACIÓN/DISPOSITIVO), TENIENDO QUE RELLENAR LOS DATOS RELACIONADOS EN LAS TABLAS DE LAS PAGINAS 27-28.

HORA DE EMPEORAMIENTO: ____ : ____	30 min.	1H	1:30H	2H
REACCIONES ADVERSAS**				
FC (ppm)				
FR (ppm)				
Sat O ₂ (mmHg)				
EtCO ₂ (mmHg)				
Pulmonary Score				
Salbutamol MDI Dosis Frecuencia				
Salbutamol NEB Dosis Frecuencia				
Ipratropio MDI				
Ipratropio NEB				
Corticoides v/v/v Frecuencia				
Sulfato de magnesio iv (mg)				
Interfase				
Flujo / FIO ₂				

CRD OXAURP
Version 1.0

Pag 14 de 29

OXAURP	NUMERO DE	INICIALES
	PACIENTE	INVESTIGADOR

**EN CASO AFIRMATIVO SE COLOCARÁ UNA X EN EL SEGUIMIENTO EN EL CUAL SE HA PRODUCIDO LA REACCIÓN ADVERSA (LOCAL O SISTEMICA, RELACIONADA CON EL OXIGENO O CON EL EQUIPO DE ADMINISTRACIÓN/DISPOSITIVO), TENIENDO QUE RELLENAR LOS DATOS RELACIONADOS EN LAS TABLAS DE LAS PAGINAS 27-28.

HORA DE EMPEORAMIENTO: ____ : ____	30 min.	1H	1:30H	2H
REACCIONES ADVERSAS**				
FC (ppm)				
FR (ppm)				
Sat O ₂ (mmHg)				
EtCO ₂ (mmHg)				
Pulmonary Score				
Salbutamol MDI Dosis Frecuencia				
Salbutamol NEB Dosis Frecuencia				
Ipratropio MDI				
Ipratropio NEB				
Corticoides v/v/v Frecuencia				
Sulfato de magnesio iv (mg)				
Interfase				
Flujo / FIO ₂				

CRD OXAURP
Version 1.0

Pag 15 de 29

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

INGRESO EN CUIDADOS INTENSIVOS DE PEDIATRÍA (UCIP)

NO APLICA

EL PACIENTE TIENE CRITERIOS DE INGRESO EN UCIP PERO NO INGRESA EN DICHA UNIDAD

SÍ

NO

FECHA DE INGRESO EN
UCIP

D	D

M	M	M

A	A	A	A

1. Causa del ingreso en la UCIP:

• GRUPO EXPERIMENTAL (OAF):

- ✓ No mejoría clínica en las primeras 2 horas (no descenso del PS \geq 2 puntos o no aumento de la Sat O₂ en 5%)
- ✓ Empeoramiento en las 2-36 hora, sin mejoría tras intensificar tratamiento (no descenso del PS \geq 2 o no aumento de la Sat O₂ en 5%)
- ✓ Imposibilidad de retirada de OAF
- ✓ Más de dos empeoramientos durante su estancia en el SUP

• GRUPO CONTROL (Tratamiento habitual):

- ✓ Según protocolo habitual en el SUP

2. Tipo de asistencia respiratoria precisada (indicar la máxima asistencia y duración en horas) DURANTE SU ESTANCIA EN LA UCIP:

Mascarilla reservorio

OAF

Ventimask

Ventilación no invasiva

Gafas Nasales

Ventilación Mecánica

Duración (horas): _____

3. En caso de Reacciones Adversas DURANTE SU ESTANCIA EN LA UCIP (local o sistémica, relacionada con el oxígeno o con el equipo de administración/dispositivo), rellenar las tablas de las páginas 27-28.

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

4. Tratamiento médico administrado DURANTE SU ESTANCIA EN LA UCIP:

Medicación	Dosis	Vía de administración (Inhalado/sistémico)	Duración (h)
Salbutamol			
Bromuro ipratropio			
Sulfato de magnesio			
Corticoides			
Teofilina			
Gases anestésicos			
Heliox			
Oxido nítrico			
ECMO*			
Otros (Especificar: _____)			

*Máxima asistencia del ECMO: _____

5. Resultado de aislamiento de secreciones y hemocultivos DURANTE SU ESTANCIA EN LA UCIP:

Se han recogido muestras:

Hemocultivos: SÍ NO
 POSITIVO NEGATIVO
 GERMEN: _____

Secreciones: SÍ NO
 POSITIVO NEGATIVO
 GERMEN: _____

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

6. Administración de antibioterapia DURANTE SU ESTANCIA EN LA UCIP:

SÍ

NO

- Principio activo:

Amoxicilina

Amoxicilina-clavulánico

Eritromicina

Claritromicina

Otro Especificar: _____

- Vía de administración: vo iv im

- Dosis: _____

- Duración (días): _____

7. Diagnóstico al alta DE LA UCIP:

Insuficiencia respiratoria aguda	
Brocoespasmo	
Asma	
Status asmático	
Otros (Especificar: _____)	

FECHA DE ALTA EN UCIP

--	--

D D

--	--	--

M M M

--	--	--	--

A A A A

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

INGRESO EN PLANTA

NO APLICA

FECHA DE INGRESO EN PLANTA

D	D

M	M	M

A	A	A	A

1. Causa del ingreso:

- **No cumplir criterios de ingreso en UCIP:**
 - ✓ **GRUPO EXPERIMENTAL (OAF):**
 - No mejoría clínica en las primeras 2 horas (no descenso del PS ≥ 2 puntos o no aumento de la Sat O₂ en 5%)
 - Empeoramiento en las 2-36 hora, sin mejoría tras intensificar tratamiento (no descenso del PS ≥ 2 o no aumento de la Sat O₂ en 5%)
 - Imposibilidad de retirada de OAF
 - Más de dos empeoramientos durante su estancia en el SUP
 - ✓ **GRUPO CONTROL (Tratamiento habitual):**
 - Según protocolo habitual en el SUP
- **No cumplir criterios de alta a domicilio:**
 - ✓ A la exploración: a las 2-3 horas de la última dosis de β_2 , ausencia de distrés o distrés leve, con ventilación aceptable a la auscultación pulmonar, (PS ≤ 3)
 - ✓ No necesidad de oxigenoterapia
 - ✓ Los parámetros objetivos tienen un valor relativo (excepto los valores extremos, p.e. Sat O₂ < 90% o PEF < 50%) y están supeditados a la valoración clínica. En general son orientativos de buena evolución Sat O₂ > 94% y PEF > 70%
 - ✓ Aceptable tolerancia oral
 - ✓ Conocimiento de la técnica de los inhaladores

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

2. Tipo de asistencia respiratoria precisada (indicar la máxima asistencia y duración en horas) DURANTE SU ESTANCIA EN PLANTA:

NO APLICA

Mascarilla reservorio

OAF

Ventimask

Ventilación no invasiva

Gafas Nasaes

Duración (horas): _____

3. En caso de Reacciones Adversas DURANTE SU ESTANCIA EN PLANTA (local o sistémica, relacionada con el oxígeno o con el equipo de administración/dispositivo), rellenar las tablas de las páginas 27-28.

4. Tratamiento médico administrado DURANTE SU ESTANCIA EN PLANTA:

Medicación	Dosis	Vía de administración (inhalado/sistémico)	Duración (h)
Salbutamol			
Bromuro ipratropio			
Sulfato de magnesio			
Corticoides			
Otros (Especificar: _____)			

5. Resultado de aislamiento de secreciones y hemocultivos DURANTE SU ESTANCIA EN PLANTA:

Se han recogido muestras:

Hemocultivos:

SÍ

NO

POSITIVO

NEGATIVO

GERMEN: _____

Secreciones:

SÍ

NO

POSITIVO

NEGATIVO

GERMEN: _____

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE		INICIALES INVESTIGADOR		

6. Administración de antibioterapia DURANTE SU ESTANCIA EN PLANTA:

SÍ

NO

- Principio activo:

Amoxicilina

Amoxicilina-clavulánico

Eritromicina

Claritromicina

Ceftriaxona

Vancomicina

Otro Especificar: _____

- Vía de administración: vo iv im
- Dosis: _____
- Duración (días): _____

7. Diagnóstico al alta DE LA PLANTA:

Insuficiencia respiratoria aguda	
Brocoespasmo	
Asma	
Status asmático	
Otros (Especificar: _____)	

**FECHA DE ALTA EN
PLANTA**

D	D

M	M	M

A	A	A	A

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

VISITA 1 (CONTACTO TELEFÓNICO) (SEGUIMIENTO 5 ± 2 DÍAS)

FECHA DEL CONTACTO TELEFÓNICO

D D M M M A A A A

- ¿Reconsulta en las primeras 72h DESDE EL ALTA A DOMICILIO por el mismo motivo en nuestro SUP o en otro centro?
SÍ NO

FECHA DE LA PRIMERA RECONSULTA

D D M M M A A A A

Número de consultas: _____

- Seguimiento por su pediatra de atención primaria o consultas externas (indicar el número de consultas) DESDE EL ALTA A DOMICILIO:
SÍ NO

Número de consultas: _____

- Tratamiento administrado en el domicilio DESDE EL ALTA A DOMICILIO:
SÍ NO

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

Medicación	Dosis	Vía de administración (vo, iv, im, MDI, NEB, polvo seco)	Duración (días)
Salbutamol			
Terbutalina			
Formoterol			
Salmeterol			
Ipratropio			
Budesonida			
Fluticasona			
Cromoglicato			
Montelukast			
Otros (Especificar: _____)			

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

- **Encuesta de calidad de vida y control de síntomas DESDE EL ALTA A DOMICILIO:**

CUESTIONARIO CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Síntomas/signos de asma del paciente

- Tos Sibilancias
 Ruido de secreciones Dificultad respiratoria
 Dolor torácico Respiración rápida

Piense en los últimos días:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces al mes	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte						
Síntomas de asma mientras duerme por la noche						
Necesidad de salbutamol/terbasmin inhalado para los síntomas de asma						
Síntomas de asma sentado tranquilo						
Síntomas de asma con actividad leve(riendo, llorando o subiendo escaleras)						
Síntomas de asma al levantarse por la mañana						

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

- **En caso de Reacciones Adversas DESDE EL ALTA A DOMICILIO (local o sistémica, relacionada con el oxígeno o con el equipo de administración/dispositivo), rellenar las tablas de las páginas 27-28.**

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

VISITA 2 (CONTACTO TELEFÓNICO) (SEGUIMIENTO 15 ± 2 DÍAS)

FECHA DEL CONTACTO TELEFÓNICO

D	D

M	M	M

A	A	A	A

- Seguimiento por su pediatra de atención primaria o consultas externas (indicar el número de consultas) DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO:

SÍ NO

Número de consultas: _____

- Tratamiento administrado en el domicilio DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO:

SÍ NO

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

Medicación	Dosis	Vía de administración (vo, iv, in, MDI, NEB, polvo seco)	Duración (días)
Salbutamol			
Terbutalina			
Formoterol			
Salmeterol			
Ipratropio			
Budesonida			
Fluticasona			
Cromoglicato			
Montelukast			
Otros (Especificar: _____)			

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

- **Encuesta de calidad de vida y control de síntomas DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO:**

CUESTIONARIO CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Síntomas/signos de asma del paciente

- Tos Sibilancias
 Ruido de secreciones Dificultad respiratoria
 Dolor torácico Respiración rápida

Piense en los últimos días:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces al mes	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte						
Síntomas de asma mientras duerme por la noche						
Necesidad de salbutamol/terbasmin inhalado para los síntomas de asma						
Síntomas de asma sentado tranquilo						
Síntomas de asma con actividad leve(riendo, llorando o subiendo escaleras)						
Síntomas de asma al levantarse por la mañana						

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

- **En caso de Reacciones Adversas DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO (local o sistémica, relacionada con el oxígeno o con el equipo de administración/dispositivo), rellenar las tablas de las páginas 27-28.**

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE	INICIALES INVESTIGADOR

REACCIONES ADVERSAS

Descripción	Fecha Inicio (dd/mm/aaaa)	Fecha Fin (a) (dd/mm/aaaa)	¿Grave? (b)	Criterio Gravedad (c)	Intensidad (d)	Relación con Tto Ensayo (e)	Resolución (f)

(a) FECHA FIN: Si la reacción continúa, indique "Continúa".

(b) GRAVE: Indique: 1-Sí; 2-No. Recuerde que si indica "Sí" deberá completar el "Formulario de Acontecimientos Adversos Graves".

(c) CRITERIO GRAVEDAD: Si ha marcado "Sí" en "Gravedad", complete esta columna escogiendo: 1-Muerte; 2-Amenazante para vida; 3-Reqüeriereprolonga hospitalización; 4-Invalidez/incapacidad permanente o importante; 5-Otros criterios.

(d) INTENSIDAD: Escoga: 1-Leve; 2-Moderada; 3-Severa.

(e) RELACIÓN: Escoga: 1-No relacionada; 2-Condional o improbable; 3-Posible; 4-Probable; 5-Definitiva.

(f) RESOLUCIÓN: Escoga: 1-Resuelto; 2-Resuelto con secuelas; 3-En recuperación; 4-No recuperado; 5-Desconocido.

CRD OXAURP
Version 1.0

Pag 27 de 29

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE	INICIALES INVESTIGADOR

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Medicación (principio activo)	Dosis	Unidades	Pauta	Via	Indicación	Fecha Inicio (dd/mm/aaaa)	Fecha Fin (*) (dd/mm/aaaa)

(*) FECHA FIN: Si el paciente continúa tomando la medicación, indique "Continúa".

CRD OXAURP
Version 1.0

Pag 28 de 29

OXAURP	NUMERO DE PACIENTE			INICIALES INVESTIGADOR		

HOJA DE FINALIZACIÓN

FECHA DE FINALIZACIÓN

D	D	M	M	M		A	A	A	A

<input type="checkbox"/>	Todo el estudio completado.
<input type="checkbox"/>	Retirada por Reacciones Adversas (detalles en las páginas 27-28).
<input type="checkbox"/>	Muerte.
<input type="checkbox"/>	Retirada debido a otras razones médicas.
	Por favor, especificar: _____
<input type="checkbox"/>	Retirada debido a razones no médicas.
	Por favor, especificar: _____

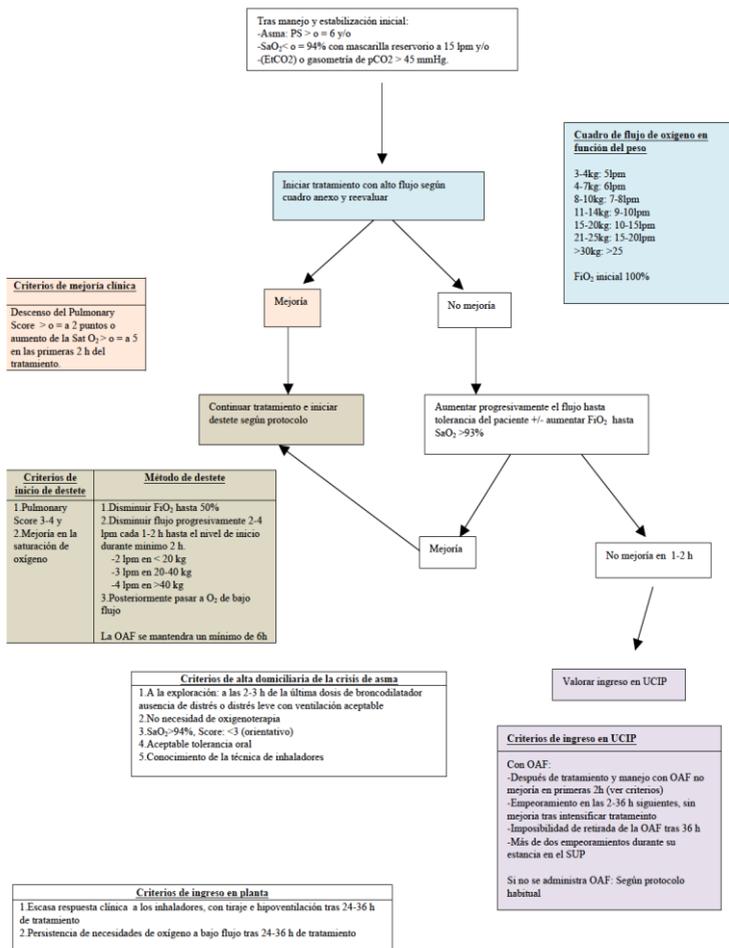
El tratamiento del paciente se ha realizado bajo mi supervisión según el protocolo. Las afirmaciones y datos de este cuaderno de recogida de datos están completos y correctos en función de mi conocimiento.

Firma del Investigador Principal

FECHA

D	D	M	M	M		A	A	A	A

9.2 ANEXO II. ALGORITMO RÁPIDO DE MANEJO DE LA OAFCN



9.3 ANEXO III. Hoja de Información

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del estudio: ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN CÁNULAS NASALES EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA

Nombre de las Investigadoras principales:

Yolanda Ballesteró Díez
Elisa Mojica Muñoz
Médicos Adjuntos del Servicio de Urgencias de Pediatría

CODIGO: OXAURP

Centro del Investigador: Hospital Universitario Cruces

Dirección: Plaza de Cruces s/n; 48903 Barakaldo, Bizkaia

Número(s) de teléfono: 94600.64.63

Estimado/a Sr./Sra.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención. Tómese el tiempo necesario para realizar tantas preguntas como desee. Nosotros le explicaremos cualquier palabra que no entienda y le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha empezado a utilizar equipos capaces de administrar oxígeno a alto flujo humidificado y caliente a través de cánulas nasales. Las principales ventajas de estos sistemas son conseguir concentraciones elevadas de oxígeno, administrarlo con una humedad relativa y temperatura adecuadas, y conseguir una presión continua en la vía aérea debido al elevado flujo de oxígeno administrado. Estos sistemas son en general bien tolerados y fáciles de usar y pueden mejorar la hipoxemia (falta de oxígeno en la sangre) en pacientes con necesidades elevadas de oxígeno y disminuir el trabajo respiratorio en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria moderada por asma.

De los niños atendidos por un ataque agudo de asma en nuestro servicio de urgencias, algunos requieren un tratamiento intensivo más prolongado, que generalmente se administra en la denominada área de observación de urgencias. Muchos de estos niños acaban respondiendo de forma satisfactoria a este tratamiento y pueden ser dados de alta. Algunos no consiguen una mejoría suficiente y tienen que ingresar en el hospital (aproximadamente 3 de cada 100 niños), en una planta de hospitalización ó en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría (UCIP) (aproximadamente 1 de cada 100 niños).

Se solicita que usted autorice incluir a su hijo en un estudio de investigación clínica en el que se utiliza la oxigenoterapia de alto flujo para mejorar la dificultad respiratoria de los pacientes con asma y disminuir la tasa de ingreso en la UCIP de estos pacientes.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de nuestro estudio es valorar la posible eficacia y seguridad del sistema de oxigenoterapia de alto flujo en niños con asma e insuficiencia respiratoria moderada y/o necesidades elevadas de oxígeno atendidos en nuestro servicio de urgencias. También queremos ver cómo se debería organizar el uso de este tratamiento en la unidad de observación.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si acepta que su hijo participe en el estudio, se le incluirá por azar (por un mecanismo similar al lanzamiento de una moneda) en uno de los dos grupos de tratamiento. La probabilidad de que a su hijo se le incluya en uno u otro grupo es del 50%. En el primer grupo de tratamiento los niños recibirán oxígeno a alto flujo caliente y humidificado. En el segundo grupo los niños recibirán la terapia convencional usada en nuestra Unidad hasta la fecha. En todos los niños se vigilará de forma continua el empeoramiento de la dificultad respiratoria y los posibles efectos secundarios tomando las medidas oportunas. En todos los niños se aplicará el protocolo de manejo habitual adyuvante de nuestro servicio de urgencias para el manejo del asma,

independientemente de que el niño haya sido asignado a uno u otro tratamiento con oxígeno. A todos los niños, se les realizará un seguimiento telefónico a los 5 y 15 días del alta hospitalaria.

RIESGOS O INCONVENIENTES RAZONABLEMENTE PREVISIBLES

El tratamiento con oxígeno a alto flujo puede producir en ocasiones efectos no deseados que generalmente son leves y transitorios (ceden al suspender el tratamiento). Los más frecuentes son las erosiones en las fosas nasales. En todos los niños que se incluyan en el estudio se vigilará la aparición de estos efectos y si se producen se valorará la suspensión del fármaco.

POSIBLES BENEFICIOS

Es posible que su hijo no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. También es posible que en su hijo exista una evolución mejor de su ataque de asma y ello disminuya las posibilidades de ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La participación en este estudio puede ayudar a conocer si la oxigenoterapia de alto flujo administrada en urgencias es eficaz para disminuir la tasa de ingresos en la unidad de cuidados intensivos y/o disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO - RETIRADA

La participación de su hijo en este estudio es totalmente voluntaria y el rechazo a participar no le causará ningún perjuicio. Su hijo va a recibir los mismos cuidados y vigilancia participe o no en el estudio. Usted puede decidir retirar a su hijo del estudio en cualquier momento sin necesidad de explicar la razón.

La participación en este estudio es totalmente confidencial y no afectará a ningún cuidado médico de su hijo.

CONFIDENCIALIDAD

La información de este estudio será analizada por los médicos investigadores. Los datos de su hijo recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo los médicos investigadores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad de su hijo no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y en congresos y/o publicaciones médicas.

El acceso a su información personal quedará restringido a los investigadores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador principal, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición, dirigiéndose al investigador en cualquier momento del estudio.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD

Le informamos que si su hijo que tiene más de 12 años de edad, se le va a entregar a él mismo una hoja de información y consentimiento informado adaptados a su capacidad de entendimiento y deberá firmarlos. Además, de acuerdo a la legislación vigente, el promotor del estudio ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal que se van a incluir menores de edad en el mismo.

INFORMACIÓN

El presente estudio clínico y Consentimiento Informado han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Cruces de Bizkaia. El Comité Ético de Investigación Clínica está compuesto por un grupo de científicos y no científicos que supervisan la investigación que involucra a seres humanos, siguiendo las normas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las normas y documentos nacionales e internacionales de protección de las personas que participan en investigación.

Muchas Gracias.

9.4 ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO:

ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN CÁNULAS NASALES EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA

Yo _____
(nombre y apellidos del representante legal del paciente)

Como madre, padre o responsable legal del paciente

(nombre y apellidos del paciente)

He leído las hojas de información que se me han entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por _____
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo participe en el ensayo

_____ Fecha	_____ Nombre y apellidos del responsable legal del participante	_____ Firma del representante
----------------	---	----------------------------------

_____ Fecha	_____ Nombre y apellidos del investigador	_____ Firma del investigador
----------------	--	---------------------------------

9.5 ANEXO V. Hoja de Información al Paciente

HOJA DE INFORMACIÓN-ASENTIMIENTO 6-11 AÑOS

Título del estudio: ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN CÁNULAS NASALES EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA

¿Por qué queremos hablar contigo?

“Queremos informarte sobre un estudio que incluye a niños/as como tú. Nos gustaría saber si tú también quieres formar parte de este estudio.”

¿Por qué estamos realizando este estudio?

“Este estudio lo realizamos para saber si los niños con asma que se ponen malitos se pueden mejorar con un tratamiento nuevo que consiste en poner mayor cantidad de oxígeno por la nariz, para que así llegue a sus pulmones y respire mejor. Normalmente se pone oxígeno durante las crisis asmáticas pero en menor cantidad.”

¿Qué cosas buenas y malas pueden sucederte si tomas parte en el estudio?

“Esperamos que aquellos niños a los que se les de mayor cantidad de oxígeno se recuperen antes y por lo tanto ingresen menos en el hospital y en la unidad de cuidados intensivos, donde ingresan los niños que están más malitos. Se trata de poner el tratamiento en la urgencia durante algo más de un día y así mejorar lo suficiente para seguir el tratamiento en su casa. El oxígeno en mayor cantidad puede producir picor, en algunas ocasiones sequedad y algunas molestias en la nariz.”

¿Tienes que formar parte del estudio?

“No, no tienes. Nadie se enfadará ni se disgustará contigo si no deseas participar. Simplemente tienes que decirnos que no quieres participar en el estudio.”

¿Tienes alguna pregunta?

“Puedes hacer tus preguntas en cualquier momento. Puedes preguntar ahora. Puedes preguntar más tarde. Puedes hablar conmigo o con cualquier otro médico o con tus padres, en cualquier momento durante el estudio.”

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO – MENOR DE 12 A 14 años

Título del estudio: *ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ALEATORIZADO, CONTROLADO DEL USO DE OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO EN CÁNULAS NASALES EN NIÑOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA*

¿Quiénes somos?

"Mi nombre es _____ y soy _____ en _____ (ubicación). Trabajo en el Servicio de _____."

Número de teléfono: 94.60064.63

¿Por qué queremos hablar contigo?

"Queremos informarte sobre un estudio que incluye a niños/as como tú. Nos gustaría saber si tú también quieres formar parte de este estudio."

¿Por qué estamos realizando este estudio?

"Recientemente se ha empezado a utilizar equipos capaces de administrar oxígeno a alto flujo (con mayor cantidad) humidificado y caliente a través de cánulas nasales. Estos sistemas son en general bien tolerados y fáciles de usar y pueden mejorar la hipoxemia (falta de oxígeno en la sangre) en pacientes con necesidades elevadas de oxígeno y disminuir el trabajo respiratorio en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria moderada por asma.

De los niños atendidos por un ataque agudo de asma en nuestro servicio de urgencias, algunos requieren un tratamiento intensivo más prolongado, que generalmente se administra en la denominada área de observación de urgencias. Muchos de estos niños acaban respondiendo de forma satisfactoria a este tratamiento y pueden ser dados de alta. Algunos no consiguen una mejoría suficiente y tienen que ingresar en el hospital (aproximadamente 3 de cada 100 niños), en una planta de hospitalización ó en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría (UCIP) (aproximadamente 1 de cada 100 niños).

El objetivo de nuestro estudio es valorar la posible eficacia y seguridad del sistema de oxigenoterapia de alto flujo en niños con asma e insuficiencia respiratoria moderada y/o necesidades elevadas de oxígeno atendidos en nuestro servicio de urgencias. También queremos ver cómo se debería organizar el uso de este tratamiento en la unidad de observación.

¿Qué cosas buenas y malas pueden sucederte si tomas parte en el estudio?

“Es posible que no obtengas ningún beneficio para tu salud por participar en este estudio. También es posible que exista una evolución mejor de tu ataque de asma y ello disminuya las posibilidades de ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La participación en este estudio puede ayudar a conocer si la oxigenoterapia de alto flujo administrada en urgencias es eficaz para disminuir la tasa de ingresos en la unidad de cuidados intensivos y/o disminuir la estancia hospitalaria.”

¿Tienes que formar parte del estudio? ¿Qué sucede con tus datos?

“La participación en este estudio es totalmente voluntaria y el rechazo a participar no te causará ningún perjuicio. Vas a recibir los mismos cuidados y vigilancia participes o no en el estudio. Puedes decidir retirarte del estudio en cualquier momento sin necesidad de explicar la razón.

La participación en este estudio es totalmente confidencial y no afectará a ningún cuidado médico.

La información de este estudio será analizada por los médicos investigadores. Tus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo los médicos investigadores podrán relacionar dichos datos contigo y con tu historia clínica. Por lo tanto, tu identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y en congresos y/o publicaciones médicas.”

¿Tienes alguna pregunta?

“Puedes hacer tus preguntas en cualquier momento. Puedes preguntar ahora. Puedes preguntar más tarde. Puedes hablar conmigo o con cualquier otro médico en cualquier momento durante el estudio. Además, puedes hablar con tus padres o tutor legal y preguntarles sobre el estudio ya que tu médico también les habrá explicado el estudio en detalle.”

9.6 ANEXO VI. ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA Y CONTROL DE SÍNTOMAS

Síntomas/signos de asma del paciente

- Tos Sibilancias
 Ruido de secreciones Dificultad respiratoria
 Dolor torácico Respiración rápida

Piense en las últimas 2-6 semanas:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces al mes	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte						
Síntomas de asma mientras duerme por la noche						
Necesidad de salbutamol/terbasmin inhalado para los síntomas de asma						
Síntomas de asma sentado tranquilo						
Síntomas de asma con actividad leve(riendo, llorando o subiendo escaleras)						
Síntomas de asma al levantarse por la mañana						

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

9.7 ANEXO VII. HOJA DE SEGUIMIENTO 1

VISITA 1 (CONTACTO TELEFÓNICO) (SEGUIMIENTO 5 ± 2 DÍAS)

FECHA DEL CONTACTO TELEFÓNICO

--	--

D D

--	--	--

M M M

--	--	--	--

A A A A

- ¿Reconsulta en las primeras 72h DESDE EL ALTA A DOMICILIO por el mismo motivo en nuestro SUP o en otro centro?

SÍ NO

FECHA DE LA PRIMERA RECONSULTA

--	--

D D

--	--	--

M M M

--	--	--	--

A A A A

Número de consultas: _____

- Seguimiento por su pediatra de atención primaria o consultas externas (indicar el número de consultas) DESDE EL ALTA A DOMICILIO:

SÍ NO

Número de consultas: _____

- Tratamiento administrado en el domicilio DESDE EL ALTA A DOMICILIO:

SÍ NO

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

Medicación	Dosis	Vía de administración (vo, iv, im, MDI, NEB, polvo seco)	Duración (días)
Salbutamol			
Terbutalina			
Formoterol			
Salmeterol			
Ipratropio			
Budesonida			
Fluticasona			
Cromoglicato			
Montelukast			
Otros (Especificar: _____)			

- **Encuesta de calidad de vida y control de síntomas DESDE EL ALTA A DOMICILIO:**

CUESTIONARIO CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Síntomas/signos de asma del paciente

- Tos Sibilancias
 Ruido de secreciones Dificultad respiratoria
 Dolor torácico Respiración rápida

Piense en los últimos días:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces al mes	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte						
Síntomas de asma mientras duerme por la noche						
Necesidad de salbutamol/terbasmin inhalado para los síntomas de asma						
Síntomas de asma sentado tranquilo						
Síntomas de asma con actividad leve(riendo, llorando o subiendo escaleras)						
Síntomas de asma al levantarse por la mañana						

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

- **En caso de Reacciones Adversas DESDE EL ALTA A DOMICILIO (local o sistémica, relacionada con el oxígeno o con el equipo de administración/dispositivo), rellenar las tablas de las páginas 27-28.**

9.8 ANEXO VIII. HOJA DE SEGUIMIENTO 2

VISITA 2 (CONTACTO TELEFÓNICO) (SEGUIMIENTO 15 ± 2 DÍAS)

FECHA DEL CONTACTO TELEFÓNICO

D	D	

M	M	M	

A	A	A	A	

- Seguimiento por su pediatra de atención primaria o consultas externas (indicar el número de consultas) DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO:

SÍ NO

Número de consultas: _____

- Tratamiento administrado en el domicilio DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO:

SÍ NO

En caso afirmativo rellenar la siguiente tabla:

Medicación	Dosis	Vía de administración (vo, iv, im, MDI, NEB, polvo seco)	Duración (días)
Salbutamol			
Terbutalina			
Formoterol			
Salmeterol			
Ipratropio			
Budesonida			
Fluticasona			
Cromoglicato			
Montelukast			
Otros (Especificar: _____)			

- **Encuesta de calidad de vida y control de síntomas DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO:**

CUESTIONARIO CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

Síntomas/signos de asma del paciente

- Tos Sibilancias
 Ruido de secreciones Dificultad respiratoria
 Dolor torácico Respiración rápida

Piense en los últimos días:

¿Cuál es la frecuencia de estos síntomas cuando su hijo se encuentra mejor o no presenta una crisis de asma?

	Nunca	Una o dos veces al mes	Una o dos veces a la semana	Tres a seis veces a la semana	Todos los días	Más de una vez al día
Síntomas de asma corriendo o con deporte						
Síntomas de asma mientras duerme por la noche						
Necesidad de salbutamol/terbasmín inhalado para los síntomas de asma						
Síntomas de asma sentado tranquilo						
Síntomas de asma con actividad leve (riendo, llorando o subiendo escaleras)						
Síntomas de asma al levantarse por la mañana						

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

	Todo el tiempo	Casi todo el tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
Se fatiga					
Ha tenido dificultad para respirar con el ejercicio (p. ej correr)					
Tiene tos nocturna					
Se despierta con sibilancias o tos					
No sale a la calle por los síntomas					
Ha faltado al colegio por los síntomas					
Los síntomas han interferido con su vida					
Los síntomas han limitado sus actividades					

- **En caso de Reacciones Adversas DESDE EL PRIMER CONTACTO TELEFÓNICO (local o sistémica, relacionada con el oxígeno o con el equipo de administración/dispositivo), rellenar las tablas de las páginas 27-28.**

9.9 ANEXO IX. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO Y LOS DATOS A RECOGER

	Fases preliminares			Cribado		Tratamiento		Empeoramiento (tras 2 horas del inicio del tratamiento)		Si hay ingreso	Seguimiento y visita fin de ensayo	
	Generación de documentación Capacitación en el manejo del OAF	Difusión del ensayo		Previo al registro / aleatorización	Registro / aleatorización	0-3 horas (cada 30 minutos)	3-36 horas (cada 2 horas)	0-2 horas (cada 30 minutos)	Hasta completar las 36 horas del inicio (cada 2 horas)		5 días	15 días
Procedimientos del estudio												
Tramitación de documentación	✓											
Desarrollo del programa informático para la aleatorización y el CRD en papel y electrónico	✓											
Formación sobre OAF		✓										
Sesión clínica			✓									
Consentimiento informado				✓								
Evaluación de los criterios de inclusión/exclusión				✓								
Antecedentes personales (fecha de nacimiento/sexo/antecedentes médicos/tratamiento habitual y tratamiento en las 24h previas)					✓							

Evaluación clínica y tratamiento (peso/TEP/Pulmonary Score/oxigenoterapia/necesidad de antibioterapia)					✓								
Encuesta de calidad de vida					✓								
Pruebas complementarias (gasometría/radiografía de tórax /ecografía torácica), si proceden					✓								
Variables de estudio durante el tratamiento y monitorización en la UO													
Pulmonary Score y constantes (saturación de oxígeno/frecuencia respiratoria/frecuencia cardiaca)						✓	✓	✓	✓				
Oxigenoterapia						✓	✓	✓	✓				
Tratamiento coadyuvante													
Necesidad de antibioterapia						✓	✓	✓	✓				
Pruebas complementarias (gasometría/radiografía de tórax /ecografía torácica), si proceden						✓	✓	✓	✓				
Efectos adversos						✓	✓	✓	✓				
Variables de seguimiento: empeoramiento/ingreso													
Asistencia respiratoria												✓	
Efectos adversos												✓	

Tratamiento médico coadyuvante											✓		
Necesidad de antibioterapia											✓		
Cultivos											✓		
Diagnostico al alta											✓		
Días de hospitalización											✓		
Variables de seguimiento: alta a domicilio													
Necesidad de reconsulta												✓	✓
Necesidad de seguimiento por pediatra o neumólogo												✓	✓
Necesidad de tratamiento broncodilatador												✓	✓
Calidad de vida y control de síntomas												✓	✓
Factibilidad													
Encuesta al personal del SUP					Durante el transcurso del reclutamiento y seguimiento de los pacientes								
Declaración de incidencias					Durante el transcurso del reclutamiento y seguimiento de los pacientes								

9.10 ANEXO X. ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

	Totalmente desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
Es fácil el montaje del OAFCN					
El OAFCN es bien tolerado por el paciente y familia					
El uso del OAFCN le ha limitado/ interrumpido su trabajo					
Le parece factible el uso del OAFCN en urgencias					
Calificaría su experiencia con el OAFCN de positiva					

9.11 ANEXO XI. FICHA TÉCNICA



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OXÍGENO MEDICINAL LÍQUIDO PRAXAIR, gas para inhalación, en recipiente criogénico fijo.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oxígeno gas, más del 99,5% v/v de O₂.

El gas se suministra en recipientes criogénicos fijos de distintos volúmenes. Ver sección 6.5
Para excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gas de inhalación

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de las hipoxias de etiología diversa que precisan una oxigenoterapia normobárica o hiperbárica.
- Alimentación de los respiradores en anestesia - reanimación.
- Vector de los medicamentos para inhalación administrados mediante nebulizador.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología depende del estado clínico del paciente.

La oxigenoterapia tiene como objetivo, en cualquier caso, mantener una presión arterial parcial de oxígeno (PaO₂) superior a 60 mm Hg (es decir 7,96kPa) o una saturación de oxígeno en sangre arterial superior o igual a 90%.

Si el oxígeno se administra diluido en otro gas, su concentración mínima en el aire inspirado debe ser del 21%, es decir la fracción inspirada (FIO₂) debe ser 0,21, pudiendo llegar hasta el 100% (FIO₂=1).

Oxigenoterapia normobárica

- **Con ventilación espontánea**
 - Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica: el oxígeno debe administrarse en un flujo de entre 0,5 y 2 litros/minuto, adaptable en función de la gasometría.
 - Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda: el oxígeno debe administrarse en un flujo de entre 0,5 y 15 litros/minuto, adaptable en función de la gasometría.
- **Con ventilación asistida**

La concentración FIO₂ mínima es del 21% (0,21), pudiendo llegar hasta el 100%.

CORREO ELECTRÓNICO

Sugerencias_fm@emps.es

C/ CALPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Oxigenoterapia hiperbárica

La duración de las sesiones en una cámara hiperbárica a una presión de 2 a 3 atmósferas (es decir, entre 2,026 y 3,039 bar), es de entre 90 minutos y 2 horas. Estas sesiones pueden repetirse entre 2 y 4 veces al día en función de las indicaciones y del estado clínico del paciente.

Forma de administración

Oxigenoterapia normobárica

Consiste en hacer respirar al paciente una mezcla gaseosa más rica en oxígeno que el aire ambiental, es decir, con una concentración FiO_2 superior al 21%, a una presión parcial de oxígeno comprendida entre 0,21 y 1 atmósfera (es decir, entre 0,213 y 1.013 bar).

- En los pacientes que no presentan problemas de ventilación, el oxígeno puede administrarse por ventilación espontánea con ayuda de gafas nasales, de una sonda nasofaríngea, de una mascarilla, que deberán adaptarse al flujo de oxígeno.
- En los pacientes que presentan problemas de ventilación o están amestesiados, el oxígeno se administra mediante dispositivos especiales como tubo endotraqueal, mascarilla laríngea o a través de una traqueotomía que permite conectar ventilación asistida.

Oxigenoterapia hiperbárica

Consiste en hacer respirar al paciente oxígeno a una presión parcial superior a 1 atmósfera (es decir, 1,013 bar).

El oxígeno se administra en cajón presurizado o en cámara, permitiendo una atmósfera de oxígeno con una presión superior a 1 atmósfera (es decir, a 1,013 bar).

4.3. Contraindicaciones

No existen contraindicaciones absolutas de la administración de oxígeno, cuando su uso es necesario.

Se debe tomar especial precaución en el uso en neonatos prematuros ya que se ha asociado con un aumento de retinopatías.

También se debe tener un cuidado especial en los pacientes con bronquitis crónica y enfisema

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

En ciertos casos graves de hipoxia, la dosis terapéutica se acerca al umbral de toxicidad. Por ello, puede aparecer una toxicidad, especialmente pulmonar y neurológica, tras 6 horas de exposición a una concentración de oxígeno (FiO_2) del 100%, o tras 24 horas de exposición a una concentración de oxígeno (FiO_2) superior al 70%.

Las concentraciones importantes deben utilizarse durante el menor tiempo posible y controlarse mediante el análisis de los gases en la sangre arterial, al mismo tiempo que se mide la concentración de oxígeno inhalado; es conveniente utilizar en cualquier caso la dosis menor capaz para mantener la presión arterial (PaO_2) a 50-60 mm Hg (es decir, a 5,65-7,96 kPa) y, transcurridas 24 horas de exposición, procurar mantener, en la medida de lo posible, una concentración FiO_2 inferior al 45%.

Precauciones de empleo:

Para los lactantes que necesiten una concentración FiO_2 superior al 30%, la concentración PaO_2 debe controlarse de forma regular para que no sobrepase los 100 mm Hg (es decir, 13,3 kPa) debido al riesgo de aparición de fibroplasia retrolental.

En oxigenoterapia hiperbárica, con el objeto de evitar riesgos de barotraumatismos en las cavidades del cuerpo que contiene aire y que están en comunicación con el exterior, la compresión y descompresión debe ser lenta.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La toxicidad del oxígeno se puede ver aumentada por: corticosteroides, citostáticos, paraquat, simpaticomiméticos, rayos X, o en casos de hipertiroidismo o carencia de vitaminas C y E o de deficiencia de glutatión.

4.6. Embarazo y lactancia

No hay información disponible. Su amplia utilización en humanos no ha aportado ningún indicio de efectos embriotóxicos ni teratogénicos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En la insuficiencia respiratoria crónica en particular, posibilidad de aparición de apnea por depresión respiratoria relacionada con la supresión súbita del factor estimulante hipóxico por el brusco aumento de la presión parcial de oxígeno a nivel de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos.

La inhalación de concentraciones altas de oxígeno puede ser causa de microatelectasias debidas a la disminución de nitrógeno en los alvéolos y al efecto del oxígeno sobre el surfactante.

La inhalación de oxígeno puro puede aumentar los shunts intrapulmonares entre un 20 y un 30% por atelectasia secundaria en la desnitrogenación de las zonas mal ventiladas y por redistribución de la circulación pulmonar por vasoconstricción secundaria durante el aumento de la concentración PO_2 .

La oxigenoterapia hiperbárica puede ser causa de un barotraumatismo por hiperpresión en las paredes de las cavidades cerradas, como el oído interno (pudiendo suponer un riesgo de ruptura de la membrana timpánica), los senos, los pulmones (pudiendo suponer un riesgo de neumotórax).

Se han registrado crisis convulsivas tras una oxigenoterapia con una concentración de oxígeno (FiO_2) del 100% durante más de 6 horas, en particular con administración hiperbárica.

Pueden producirse lesiones pulmonares tras una administración de concentraciones de oxígeno (FiO_2) superiores al 80%.

En los recién nacidos, en particular si son prematuros, expuestos a fuertes concentraciones de oxígeno ($FiO_2 > 40\%$; PaO_2 superior a 80 mm Hg (es decir, 10,64 kPa)) o de forma prolongada (más de 10 días a una concentración $FiO_2 > 30\%$), existe el riesgo de retinopatías como la fibroplasia retrolental que aparecen



an

entre 3 y 6 semanas después del tratamiento, pudiendo experimentar una regresión o provocar un desprendimiento de retina, o incluso una ceguera permanente.