



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

**Papel de las Cánulas Nasales de Alto Flujo en el destete
de CPAP-N en Prematuros con Riesgo de Patología
Pulmonar Crónica.**



TESIS DOCTORAL

presentada para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía por

Angela Gregoraci Fernández

Dirigida por
Dr. Félix Castillo Salinas

BARCELONA 2019

Félix Castillo Salinas, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, Profesor de Pediatría y Director de Máster de Neonatología en la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA

Que la tesis doctoral titulada “Papel de las cánulas nasales de alto flujo en el destete de CPAP-N en prematuros con riesgo de patología pulmonar crónica”, presentada por **Angela Gregoraci Fernández** para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo mi dirección.

Y para que así conste, firmo el presente certificado.

Bellaterra, 27 de Junio 2019

A mis compañeros y amigos, Juanjo Comuñas, Vanessa Flores y Olalla Rodríguez.

A mis compañeros del Servicio de Neonatología del H. Vall d'Hebron.

Y, cómo no, a mi familia, que siempre ha estado a mi lado.

AGRADECIMIENTOS.

“Per fer un bon pa es necessita una bona cadira perquè s’ha d’esperar i tenir molta paciència. L’amassament lent facilita la unió perfecta de tots els ingredients de la massa obtenint masses molt humides, esponjoses i amb un sabor molt característic. No hem de tenir pressa... Durant el respós es formen els components del sabor, l’aroma i la conservació del pa....” Xavier Barriga

Culmina con la presentación de este trabajo de tesis una época de mi vida profesional y personal en la que he tenido la oportunidad de aprender muchas cosas no sólo de la Medicina, y de la Neonatología en particular, sino de la Vida misma. Una de ellas la paciencia, la virtud más heroica, como decía Leopardi, precisamente porque carece de toda apariencia de heroísmo.

En un mundo, el que vivimos, en el que viajamos siempre por el carril rápido, en el que estamos acostumbrados y demandamos la inmediatez, corremos el riesgo de no tener nunca el tiempo y la tranquilidad que necesitamos para reflexionar y preguntarnos qué es lo realmente importante, lo que verdaderamente merece la pena. Por este motivo, hoy, después de cinco años desde la elaboración de esta idea, que acabó convirtiéndose en un proyecto y finalmente en mi trabajo de tesis, sólo puedo y quiero agradecer a las personas que me han ayudado a hacer posible que la masa no se haya quebrado sino, al contrario, haya salido del horno con el sabor y el aroma especial que sólo puede tener un producto que se alimenta de relaciones humanas.

Agradecer a mis compañeros investigadores Juanjo, Vanessa, Olalla, Anna y Santiago su colaboración fundamental en este estudio, su apoyo constante y sus palabras de ánimos cuando sobrevenía el desánimo y la impaciencia.

A mi director de tesis, Félix Castillo, por haberme animado a llevar a cabo este proyecto y haber confiado en mí desde el primer momento. Por su optimismo y energía positiva ante todo tipo de adversidades, que me impulsaron a seguir caminando hacia delante, a no detenerme, aun cuando parecía que la cima de la montaña se alejaba y faltara el aliento.

Al grupo de trabajo Respisurf, de la Sociedad Española de Neonatología, por haber creído en la importancia de este estudio y haberlo premiado con la IV Ayuda a la Investigación, hecho que me ayudó a convencerme yo misma de la relevancia de nuestro estudio e investigación.

Agradecer a mis compañeros de trabajo del Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, médicos, residentes, enfermeros, auxiliares, por su colaboración en la difusión del protocolo, así como en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes.

A todas las familias que participaron en el estudio, en un momento tan duro de su Vida como es el nacimiento de un bebé prematuro, con sus comentarios y sugerencias que tanto nos aportaron y que nos permiten seguir mejorando día a día en el cuidado de los recién nacidos y sus familias.

Y, cómo no, a mi propia familia, que, como buenos docentes de la enseñanza pública e investigadores a su vez, me animaron a dedicar mis esfuerzos e ilusión a la Investigación, aquel mundo que yo había vivido desde pequeña como espectadora, sin pensar que algún día yo también sería protagonista... Agradecer a mi familia su ayuda para llevarla a cabo, su apoyo incondicional, sus cuidados, sus enseñanzas, su amor, de madre, padre, hermana, sobrinas....

Gracias a todos y cada uno de ellos y a los amigos que no he mencionado explícitamente, pero que saben que forman parte también de esos ingredientes necesarios y esenciales para obtener una buena masa.

“Estudiar, investigar, escribir, no para enseñar nada, sino para aprender, para intentar poner un poco de luz en las tinieblas de lo que somos”. Rosa Montero

“Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes”. Santiago Ramón y Cajal

ÍNDICE

▪	LISTA DE FIGURAS.....	14
▪	LISTA DE TABLAS.....	15
▪	LISTA DE ABREVIATURAS	16
▪	INTRODUCCIÓN.....	17
○	1. LA NEUMOPATÍA DEL PREMATURO.....	19
▪	1.1 El síndrome de distrés respiratorio.....	21
•	1.1.1 Definición	
•	1.1.2 Fisiopatología	
•	1.1.3 Presentación clínica y diagnóstico	
•	1.1.4 Manejo	
▪	1.2 La displasia broncopulmonar.....	27
•	1.2.1 Definición	
•	1.2.2 Fisiopatología	
•	1.2.3 Presentación clínica y diagnóstico	
•	1.2.4 Manejo	
○	2. LA VENTILACIÓN NO INVASIVA EN EL MANEJO DE LA NEUMOPATÍA DEL PREMATURO.....	35
▪	2.1 Definición	
▪	2.2 Fisiopatología	
▪	2.3 Modos y sistemas de aplicación	
•	2.3.1. Interfases	
•	2.3.2 Generadores de presión	
○	2.3.2.1 Flujo continuo	
○	2.3.2.2 Flujo variable	
▪	2.4 Uso clínico	
▪	2.5 Complicaciones	
•	2.5.1 El trauma nasal	
•	2.5.2 El disconfort	
○	3. EL DESTETE DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA.....	55
▪	3.1. Definición	
▪	3.2 ¿Por qué es importante hablar de destete de VNI?	
▪	3.3 ¿Cómo realizar el destete?	
▪	3.4 ¿Cuándo empezar el destete?	
▪	3.5 ¿Cuándo ha fracasado el destete?	

- 3.6 Conclusiones
- 4. UNA NUEVA MODALIDAD DE SOPORTE RESPIRATORIO NO INVASIVO: LAS CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO, CALIENTE Y HUMIDIFICADO.....67
 - 4.1 Definición
 - 4.2 Fisiopatología. Mecanismo de acción
 - 4.3 Modos y sistemas de aplicación
 - 4.3.1 La interfase
 - 4.3.2 El generador de flujo
 - 4.4 Uso clínico
 - 4.4.1 La terapia de alto flujo en el SDR
 - 4.4.2 La terapia de alto flujo tras la extubación
 - 4.4.3 La terapia de alto flujo en la estabilización en sala de partos
 - 4.4.4 La terapia de alto flujo en el destete de la VNI
 - 4.5 Complicaciones
 - 4.6 Conclusiones
- **HIPÓTESIS DE TRABAJO.....85**
- **OBJETIVOS.....89**
- **MATERIAL Y MÉTODOS.....93**
- **RESULTADOS.....109**
- **DISCUSIÓN121**
- **CONCLUSIONES.....129**
- **BIBLIOGRAFÍA.....133**
- **ANEXOS.....145**

LISTA DE FIGURAS

- Fig.1. Etiología multifactorial de la DBP. Fuente: Higgins R et al.2018
- Fig. 2. Sistemas de flujo constante. Fuente: Gumptra S et al. 2016
- Fig. 3. Generador de presión de flujo variable del *Infant Flow*. Fuente: Verder et al2009
- Fig. 4. Sistema de flujo variable. Efecto Bernoulli y Coanda. Fuente: Gumptra S et al, 2016
- Fig. 5. Clasificación de la lesión nasal según Fisher et al. 2010
- Fig. 6. Clasificación de la lesión nasal según Woodhead et al. 2006
- Fig. 7. Algoritmo clínico de manejo de las lesiones nasales por VNI. Fuente: Sociedad Española de Enfermería Neonatal 2018
- Fig. 8. Tendencia de la utilización del alto flujo. Fuente: Roehr C et al. 2016
- Fig. 9. Mecanismo por el que el alto flujo obtiene mejores concentraciones de O2 en relación a los sistemas de bajo flujo. Fuente: Protocolos de la SECIP. 2018
- Fig. 10. Esquema del sistema de oxigenoterapia de alto flujo. Fuente: Med Intensiva 2015
- Fig. 11. Interfases de alto flujo. Sistema *Optiflow Junior 2*. Fuente: <https://www.fphcare.com/nz/hospital/infant-respiratory/nasal-high-flow-therapy/understand/optiflow-junior-2>
- Fig. 12. Sistemas generadores de flujo para el sistema de alto flujo. Fisher & Paykel. Fuente: <https://www.fphcare.com/nz/hospital/infant-respiratory/nasal-high-flow-therapy/>
- Fig. 13. Sistema generador de flujo para el sistema de alto flujo. *Vapotherm*. Fuente: <https://vapotherm.com/>
- Fig. 14. Propuesta de algoritmo para el uso de CNAF en Neonatología. Fuente: Manley 2016
- Fig. 15. Esquema de destete
- Fig. 16. Fungible para administrar CPAP-N y alto flujo
- Fig.17. Percepción de confort del bebé por parte de las familias. Fuente: Klingenberg 2013
- Fig. 18. Diagrama de flujo
- Fig. 19. Días de oxigenoterapia post-destete
- Fig. 20. Días de VNI tras el destete
- Fig. 21. Días de VM post- destete
- Fig. 22. Incidencia de DBP
- Fig.23. Duración del destete
- Fig.24. Éxito de destete
- Fig. 25. Trauma Nasal post aleatorización
- Fig. 26. Percepción de confort por parte de los padres

LISTA DE TABLAS

Tabla I. Representación de la calidad y fuerza de recomendación. Fuente: European Consensus Guidelines on the Management of RDS-2016

Tabla II. Clasificación por grados de la DBP. Fuente: Sánchez Luna M, et al.2013

Tabla III. Clasificación fisiológica por grados de la DBP. Fuente: Sánchez Luna M, et al. 2013

Tabla IV. Redefinición de la DBP. Fuente: Higgins R et al. 2018

Tabla V. Definición “óptima” de la DBP. Fuente: Jensen EA et al. 2019

Tabla VI. Escala e-NSRAS

Tabla VII. Escala de Glamorgan. Fuente: AWHONN 2007

Tabla VIII. Humedad en incubadora HVH 2010

Tabla IX. Escala EDIN. Fuente: T Debillon et al. 2001

Tabla X. Escala ALPS-Neo para valoración del estrés y el dolor. Fuente: Acta Paed 2014

Tabla XI. Escala PIPP para valoración del dolor agudo

Tabla XII. Criterios de inclusión y exclusión de la población

Tabla XIII. Criterios de fracaso del destete

Tabla XIV. Flujo inicial con CNAF

Tabla XV. Datos descriptivos

Tabla XVI. Características demográficas y descriptivas de la población de estudio

Tabla XVII. Resultados principales y secundarios

LISTA DE ABREVIATURAS

SDR- Síndrome de distrés respiratorio
RNP- Recién nacido pretérmino
RN- Recién nacido
CRF- Capacidad residual funcional
CO₂- Dióxido de carbono
MAP- Presión media en la vía aérea
FiO₂- Fracción inspirada de oxígeno
PEEP- Presión positiva al final de la espiración
PIP- Presión positiva intermitente
SG- Semanas de gestación
EGC- Edad gestacional corregida
CPAP-N- Aplicación nasal de presión positiva continua
DBP- Displasia broncopulmonar
APP- Amenaza de parto prematuro
INSURE- Administración de surfactante mediante intubación y extubación
MIST- Minimally invasive surfactant therapy
LISA- Less invasive surfactant administration
VM- Ventilación mecánica
PN- Peso al nacimiento
MBPN- ;Muy bajo peso al nacimiento
DAP- Ductus arterioso persistente
VNI- Ventilación no invasiva
CNAF- Cánulas nasales de alto flujo
ROP- Retinopatía de la prematuridad
CI- Consentimiento informado
CRIB- Clinical Risk Index for Babies Scoring System
EB- Exceso de base
HIV- Hemorragia intraventricular
ECN- Enterocolitis necrotizante
CIV- Comunicación intraventricular
HDC- Hernia diafragmática congénita

INTRODUCCIÓN

1. LA NEUMOPATÍA DEL PREMATURO

1.1 El síndrome de distrés respiratorio

1.2 La displasia broncopulmonar

1.1 El síndrome de distrés respiratorio

1.1.1 Definición

El síndrome de distrés respiratorio (SDR), anteriormente llamado enfermedad de membrana hialina, es un cuadro respiratorio agudo que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos pretérmino (RNP). La inmadurez del pulmón del pretérmino no es solamente bioquímica, secundaria al déficit de surfactante pulmonar, sino también morfológica y funcional, ya que el desarrollo pulmonar aún no se ha completado en estos niños inmaduros, y deberá hacerlo, fases de crecimiento alveolar y diferenciación, en época posnatal. El pulmón con déficit de surfactante es incapaz de mantener una aireación y un intercambio gaseoso adecuados. Los síntomas comienzan al poco de nacer, con dificultad respiratoria debida a las alteraciones de la función mecánica del pulmón y cianosis secundaria por anomalías del intercambio gaseoso. La dificultad respiratoria que lo caracteriza progresa durante las primeras horas de vida, alcanzando su máxima intensidad a las 24 - 48 horas de vida y, en los casos no complicados, comienza a mejorar a partir del tercer día de vida.

La incidencia y la gravedad del SDR aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en menores de 32 semanas, siendo del 50% entre las 26 y 28 semanas. La incidencia es mayor en varones, en los nacidos por cesárea y segundos gemelos. También se puede presentar en niños de mayor edad gestacional nacidos de madres diabéticas con mal control metabólico y en los que han sufrido asfixia perinatal, otros problemas intraparto o durante el periodo postnatal inmediato.

1.1.2 Fisiopatología

La etiología del SDR incluye un déficit transitorio de surfactante por disminución de la síntesis, alteraciones cualitativas o aumento de su inactivación. La pérdida de la función tensoactiva produce colapso alveolar, con pérdida de la capacidad residual funcional (CRF), que dificulta la ventilación y altera la relación ventilación perfusión, por aparición de atelectasias. El pulmón se hace más rígido (cuesta distenderlo) y tiende fácil y rápidamente al colapso, aumentando el trabajo y el esfuerzo respiratorio. Este aumento del esfuerzo no podrá mantenerse debido a la

limitación de la fuerza muscular que afecta a la función del diafragma y facilita que la pared torácica sea más débil y con tendencia a deformarse, lo que dificulta la ventilación y el intercambio gaseoso. Se produce cianosis por hipoxemia secundaria a las alteraciones de la ventilación-perfusión y se retiene CO₂ por hipoventilación alveolar. Todo ello produce acidosis mixta, que aumenta las resistencias vasculares pulmonares y favorece la aparición de un cortocircuito derecha izquierda a nivel del ductus y del foramen, aumentando la hipoxemia. En el pulmón aparecen microatelectasias difusas, edema, congestión vascular y lesión del epitelio respiratorio, más evidente en los bronquiolos terminales, con aspecto hepatizado y poco aireado. El edema alveolar, rico en proteínas, inactiva el surfactante precisando elevadas presiones para la apertura de los alvéolos colapsados, que son superiores a 25-30 cm de H₂O para los alvéolos de menor radio.

Numerosos estudios en recién nacidos han demostrado que la oxigenación depende de la presión media en la vía aérea (MAP), que puede definirse como la presión media transmitida a toda la vía aérea a lo largo de una serie de ciclos respiratorios y se puede calcular matemáticamente dividiendo esta área por los correspondientes intervalos de tiempo. Por tanto, se deduce que si queremos mejorar la oxigenación en un recién nacido, aparte de aumentar la FiO₂ o fracción inspirada de oxígeno, habrá que aumentar la MAP, la cual depende a su vez de los siguientes factores: el flujo inspiratorio, el tiempo inspiratorio, la PEEP y la PIP.

1.1.3 Presentación clínica y diagnóstico

A pesar de los grandes avances en el tratamiento, el SDR sigue siendo uno de los principales problemas de los RNP. Su prevalencia ha aumentado secundaria a una mayor supervivencia en edades gestacionales menores. Según los últimos datos disponibles en la red de datos europeos, en 2015 el 80% de los RNP que nacieron con 28 semanas de gestación (SG) fueron codificados con el diagnóstico de SDR, aumentando hasta el 95% en aquellos nacidos a las 24 SG.

La administración de corticoides prenatales y la de surfactante posnatal precoz, así como la aplicación precoz de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y la introducción de la ecografía torácica como método diagnóstico, han supuesto un cambio en la presentación clínica-radiológica del SDR, siendo cada vez menos frecuente el clásico patrón radiológico consistente en disminución del volumen

pulmonar y opacificación difusa de los campos pulmonares con un moteado fino de aspecto de vidrio esmerilado y broncograma aéreo. Los primeros síntomas se inician al nacer o en las primeras horas, empeorando progresivamente, apareciendo dificultad respiratoria moderada o intensa con polipnea, tiraje costal y xifoideo, quejido, aleteo nasal y cianosis en aire ambiente. El quejido espiratorio característico es debido al paso del aire espirado a través de la glotis semicerrada, para intentar mantener un volumen alveolar adecuado y evitar el colapso alveolar. Los casos más graves pueden presentarse también con una acidosis mixta con hipoxemia y retención de CO₂.

En los últimos años la ecografía pulmonar ha demostrado su utilidad para el diagnóstico del SDR en neonatos, siendo cada vez más extendido su uso en las Unidades Neonatales. Para el diagnóstico de SDR por ecografía se debe dar la presencia de tres hallazgos constantes: 1) anomalía de la línea pleural; 2) pulmón blanco bilateral por la presencia de líneas B coalescentes bilaterales y difusas que incluyan todo el pulmón; 3) ausencia de “spared áreas” que son áreas de patrón normal que se extienden al menos en un espacio intercostal en corte longitudinal y que están rodeadas por áreas de síndrome alveolo-intersticial.

1.1.4 Manejo

El objetivo del manejo del SDR es proporcionar aquellas intervenciones que mejoren la supervivencia del RNP a la vez que minimicen potenciales efectos adversos o complicaciones, como es el riesgo de la displasia broncopulmonar (DBP). Según las últimas recomendaciones europeas publicadas en el 2019, la estrategia de manejo del SDR en el RNP se basa en cinco pilares fundamentales:

Tabla I Representación de la calidad y fuerza de recomendación

Calidad de evidencia	A alta	B moderada	C baja	D Muy baja
Fuerza de la recomendación	1 Fuerte	2 Débil		

1) Adecuado manejo prenatal:

- a. Traslado de gestantes con amenaza de parto prematuro (APP) <30 SG a un centro perinatal especializado (C1)
- b. Administración de corticoides prenatales en los embarazos con amenaza de parto prematuro antes de las 34 semanas (A1)

- c. Valoración de la administración de una segunda tanda de corticoides prenatales en aquellas APP < 32-34 SG, que recibieron la primera tanda hace más de 1-2 semanas. (A2)
- d. Prevención del parto prematuro mediante la valoración de un ciclo corto de tocolisis, al menos hasta que los corticoides hagan efecto y/o se pueda realizar el traslado seguro a un centro especializado (B1)

2) Estabilización en sala de partos:

- a. Clampaje tardío del cordón ≥ 60 segundos (A1) en aquellos RN que no necesiten reanimación. Si no es posible, valorar la realización del “ordeño” (B2), si bien según las recomendaciones internacionales del *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) del 2015 todavía no hay suficiente evidencia para utilizarlo como alternativa.
- b. Estabilización térmica empleando la cuna térmica precalentada y los envoltorios de polietileno en los menores de 28SG (A1)
- c. Uso juicioso del O₂, recomendándose concentraciones bajas en RNP <32 SG con dificultad respiratoria (21-30% de FiO₂ para aquellos RNP entre 28-31+6 SG y 30% para los <28SG). Cabe considerar incrementar su concentración si, a pesar de una ventilación efectiva, la oxigenación se mantiene en rangos inadecuados (B2). Los valores diana de SatO₂ preductal aumentan por encima del p10 en los primeros 3 minutos de vida, considerando un valor normal 60% (p15) y 80% a los 5 minutos (C2).
- d. Aplicación precoz del CPAP en los RNP <30 SG con respiración espontánea, con PEEP de al menos 6cmH₂O, a través de una mascarilla nasal o cánulas binasales, para prevenir la intubación y la ventilación mecánica (B1).
- e. Ventilación con presión positiva máxima de 20-25 cmH₂O en aquellos RNP que persisten en bradicardia con <100lpm o en apnea en el primer minuto de vida. (B1)
- f. Se considerará la intubación en aquellos casos que no respondan a las medidas de ventilación con presión positiva a través de máscara facial (A1). En estos casos se considerará la administración de surfactante precoz (B1).

3) Terapia con surfactante

- a. Administración de surfactante natural de origen animal lo más precozmente posible en aquellos RNP con SDR (A1). Se sugiere tratar a todos aquellos prematuros que, estando en CPAP (PEEP \geq 6cmH₂O), presenten empeoramiento clínico con aumento de las necesidades de O₂, FiO₂ >30%, para mantener SaO₂ entre 90 y 94%. (B2).
- b. La dosis inicial será de 200mg/kg de Poractant alfa (A1)
- c. La técnica de elección en RNP con respiración espontánea en CPAP, es la LISA (*less invasive surfactant administration*) por parte de personal experto y entrenado (B2).
- d. Se considerará repetir la administración de surfactante, una segunda e incluso tercera vez, a 100mg/kg si persisten criterios de SDR, como requerimientos persistentes de O₂ o necesidad de ventilación mecánica, una vez descartadas otras causas (A1).

4) Soporte respiratorio

- a. Aplicación precoz de CPAP a aquellos RNP <30SG que respiran espontáneamente, desde sala de partos (A1). Se utilizarán idealmente las interfases binasales o mascarilla y una PEEP inicial entre 6 y 8cmH₂O (A2).
- b. “Gentle” ventilación para aquellos que necesitaron intubación, evitando la hiperoxia, la hipocapnia y el volutrauma. Para ello optar por la modalidad controlada por volumen garantizado (A1)
- c. Hipercapnia permisiva durante el destete de la VM, que permita mantener un pH >7,22 (B2).
- d. En caso de VM prolongada (1-2 semanas), valorar la necesidad de un ciclo corto de corticoides posnatales a bajas dosis para facilitar la extubación (A2)
- e. Considerar la administración de budesonida inhalada en aquellos RNP con alto riesgo de desarrollar DBP (A2)
- f. Considerar la terapia con cafeína de manera rutinaria en aquellos RNP con peso al nacimiento <1250g que precisen soporte respiratorio no invasivo, para reducir la necesidad de VM (C1). Y en aquellos que estén siendo ventilados para facilitar el destete (A1).

5) Cuidados de soporte

- a. Mantenimiento de la temperatura corporal axilar entre 36,5 y 37,5°C (C1).
- b. Nutrición parenteral precoz con aminoácidos (1-2g/kg/d el día 1 y rápidamente subir hasta 2,5-3,5g/kg/d), lípidos (máximo de 4g/kg/d) y un volumen inicial de líquidos entre 70-80 ml/kg/día con restricción de sodio (C2), en función de la pérdida de peso, la diuresis y la natremia en sangre (D1).
- c. Nutrición enteral con leche materna desde el primer día de vida si el RN está hemodinámicamente estable (B2).
- d. Uso juicioso de antibióticos, retirándolos de manera precoz (a partir de las 36h) cuando se descarte sepsis (C1).
- e. Monitorización periódica de los parámetros hemodinámicos directos e indirectos para asegurar una adecuada perfusión tisular. Evitar la administración de inotrópicos únicamente por un valor numérico aislado.
- f. Mantener las cifras de hemoglobina dentro de los límites normales. Se sugieren los siguientes valores para RNP con necesidad de soporte respiratorio: >12 g/dL para los que presenten patología cardiopulmonar, >11gr/dL para los que sean dependientes de O₂ y >7 para los que están clínicamente estables a partir de las 2 semanas de vida (C2).
- g. No se recomienda el uso rutinario de opiáceos o midazolam en infusión para los RNP en VM (A1).
- h. Favorecer el uso de protocolos y escalas de valoración del dolor o disconfort y optimizar los métodos analgésicos no farmacológicos para limitar el uso de opiáceos para procedimientos invasivos (D1).

1.2 La displasia broncopulmonar (DBP)

1.2.1 Definición

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. Esta enfermedad sigue siendo una de las secuelas más frecuentes relacionada con los RNP de muy bajo peso al nacer (MBPN<1500g) y especialmente con aquellos con peso extremadamente bajo (<1000g). Pese a los avances en la prevención y los cuidados de la insuficiencia respiratoria asociada a la prematuridad, no ha ocurrido un descenso en su incidencia en esta población, aunque sí hemos asistido en los últimos años a un cambio en su expresión clínica y en su gravedad. Inicialmente, fue descrita por Northway et al. en 1967 como la secuela final del distrés respiratorio del recién nacido tratado con ventilación mecánica. Las consecuencias de la inmadurez pulmonar se hacían más manifiestas al emplear altas concentraciones de oxígeno y presiones elevadas en los respiradores en una época en la que el uso de esteroides antenatales y de surfactante exógeno posnatal no era todavía posible. Desde aquella época hasta los tiempos actuales, hemos asistido a un incremento impensable en la supervivencia de los recién nacidos más inmaduros, además de a una reducción notable en sus secuelas. Este hecho ha dado lugar a que presenciemos otra forma de enfermedad pulmonar, quizás menos grave y que probablemente tenga una fisiopatología diferente. Empleando modelos animales experimentales nacidos prematuramente en los que sí se emplearon esteroides antenatales, surfactante posnatal, concentraciones bajas de oxígeno y una ventilación mecánica poco agresiva, se ha visto cómo ocurre un daño pulmonar caracterizado por una alteración en el desarrollo alveolar y capilar que se corresponde con lo que conocemos hoy como nueva DBP, cuya característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal que afecta tanto a la vía aérea como a los vasos sanguíneos, y que se manifiesta fisiológicamente como una reducción en la superficie de intercambio gaseoso con limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias.

Clásicamente la DBP se ha definido como la necesidad de O₂ suplementario durante 28 días o más, graduando la gravedad de la misma según la necesidad de O₂ y/o la

asistencia respiratoria en el momento del diagnóstico (36 semanas de edad gestacional corregida, EGC).

Tabla II Clasificación por grados de la DBP

Grado/Gravedad	Definición
1/Leve	Necesidad de O ₂ suplementario durante ≥ 28 días pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de EGC o al alta, lo que ocurra antes, en <32 SG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥ 32 SG.
2/Moderada	Necesidad de O ₂ suplementario durante ≥ 28 días y FiO ₂ $< 30\%$ a las 36 semanas de EGC o al alta, lo que ocurra antes, en <32 SG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥ 32 SG.
3/Grave	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y FiO ₂ $> 30\%$ y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o VM a las 36 semanas de EGC, lo que ocurra antes, en <32 SG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥ 32 SG.

No se consideró necesario, en la conferencia de consenso de la *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) de junio de 2001, incluir la presencia de alteraciones radiológicas para el diagnóstico, ya que estas no aumentan la sensibilidad o la especificidad en el diagnóstico. Aun cuando en la conferencia no se especificó, sí se sugirió que era necesaria la aplicación de algún test fisiológico de reducción de oxígeno suplementario a las 36 semanas EGC para confirmar la dependencia del oxígeno. En algunas situaciones, la definición basada exclusivamente en la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas EGC puede sobreestimar el diagnóstico de DBP, ya que recién nacidos que están con oxígeno suplementario podrían mantener una SaO₂ $> 90\%$ si respiran aire ambiente. Por ello se estableció que a esta definición sería más correcto asociar una definición fisiológica de DBP, aplicando un test de reducción de oxígeno al llegar a la semana 36 EGC para aquellos pacientes que necesitan oxígeno suplementario pero con una FiO₂ $< 30\%$ para mantener una SaO₂ $> 90\%$, y para aquellos otros que, necesitando una FiO₂ $> 30\%$, tienen una SaO₂ $> 96\%$.

Tabla III Clasificación fisiológica por grados de la DBP

Grado/Gravedad	Definición
1.F/Leve	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y documentar SaO ₂ > 90% con aire ambiente a las 36 semanas de EGC o al alta, lo que ocurra antes, en <32 SG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥ 32 SG.
2.F/Moderada	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y necesidad documentada de FiO ₂ < 30%, basada en el fallo para mantener una SaO ₂ > 90% tras un test de reducción de oxígeno reglado a las 36 semanas de EGC o al alta, lo que ocurra antes, en <32 SG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥ 32 SG.
3.F/Grave	Necesidad de O ₂ durante ≥ 28 días y FiO ₂ > 30% basado en una SaO ₂ de oxígeno reglado y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o VM a las 36 semanas de EGC o al alta, lo que ocurra antes, en < 32 SG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los ≥ 32 SG.

Ahora bien, la clasificación de la NICHD plantea alguna serie de limitaciones evidenciadas por el Dr. Rite Gracia en el Hot Topics de 2019: 1) por un lado no tiene en cuenta el uso de cánulas nasales de alto flujo a las 36 semanas de EGC; 2) el uso de O₂ suplementario durante más de 28 días es frecuentemente confundido con la necesidad de O₂ a la edad de 28 días; 3) la “necesidad” de O₂ se determina frecuentemente de forma poco objetiva; 4) podría no estratificar de forma óptima la gravedad de la enfermedad.

Más recientemente (2017), la Canadian Neonatal Network encontró que la evaluación de la necesidad de oxigenoterapia a las 40 semanas de EGC se correlacionaba mejor con la morbilidad respiratoria a los 18-24 meses, que la realizada a las 36 de EGC.

Con todo esto se hace patente la necesidad de redefinir la DBP adaptada a estas nuevas realidades. Fue por este motivo que, en el 2016, Higgins et al. sugieren una nueva clasificación de la DBP en grados (I,II y III), que tiene en cuenta la utilización del alto y bajo flujo y que vuelve a incorporar entre sus criterios una prueba de imagen compatible con el diagnóstico de DBP. La evaluación se propone seguir haciéndola a las 36 semanas de EGC para evitar pérdidas, dado que la mayoría de prematuros ingresados son dados de alta antes de las 40 semanas de EGC.

Tabla IV. Redefinición de la DBP. Propuesta de la NIH 2016

Table I. Suggested refinements to the definition of BPD					
A premature infant (<32 weeks' gestational age) with BPD has persistent parenchymal lung disease, radiographic confirmation of parenchymal lung disease, and at 36 weeks PMA requires 1 of the following FiO ₂ ranges/oxygen levels/O ₂ concentrations for ≥3 consecutive days to maintain arterial oxygen saturation in the 90%-95% range.					
Grades	Invasive IPPV*	N-CPAP, NIPPV, or nasal cannula ≥ 3 L/min	Nasal cannula flow of 1-<3 L/min	Hood O ₂	Nasal cannula flow of <1 L/min
I	—	21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	≥30	≥30	>70
III	>21	≥30			
III(A)	Early death (between 14 days of postnatal age and 36 weeks) owing to persistent parenchymal lung disease and respiratory failure that cannot be attributable to other neonatal morbidities (eg, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, redirection of care, episodes of sepsis, etc).				

*Excluding infants ventilated for primary airway disease or central respiratory control conditions. Values are percents. CPAP, continuous positive airway pressure; IPPV, intermittent positive pressure ventilation; N-CPAP, nasal continuous positive airway pressure; NIPPV, noninvasive positive pressure ventilation.

En 2018 se hace un análisis retrospectivo de datos obtenidos de forma prospectiva de la NICHD *Neonatal Research Network*, para determinar cuál es la definición de DBP (entre 18 diferentes) que mejor predice la muerte tras las 36 semanas de EGC o morbilidad respiratoria grave a los 18-36 meses y la muerte tras la 36 semanas de EGC o alteración moderada-grave en el neurodesarrollo en una población de 2677 prematuros menores de 32 SG. Concluyen que la definición óptima de DBP es aquella que no evalúa la necesidad de O₂ por más de 28 días previo a la graduación, gradúa la gravedad en base el tipo de soporte respiratorio a las 36 semanas de EGC, independientemente del nivel de O₂, y mejor predice ambos resultados combinados del estudio (clasifica correctamente la presencia o ausencia de muerte tardía/morbilidad respiratoria en el 81% de los RN de la cohorte; área bajo la curva: 0.785).

Tabla V. Definición “óptima” de DBP según la NIH 2018

Tratamiento con el siguiente soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM*							
Aire ambiente No evaluación del criterio de O ₂ por más de 28 días	CN ≤ 2 L/min "bajo" flujo		CN > 2 L/min "alto" flujo		CPAPn NIPPV	Ventilación invasiva	
	FiO ₂ <0.3	FiO ₂ ≥0.3	FiO ₂ <0.3	FiO ₂ ≥0.3		FiO ₂ <0.3	FiO ₂ ≥0.3
No DBP	Grado 1		Grado 2			Grado 3	

Son muchos pues los intentos de llegar a una mejor y más aplicable definición y clasificación de la DBP. Lo que evidencia la necesidad de reevaluar la definición actual y llegar a un consenso para tratar de lograr una mayor capacidad de predicción del resultado a medio y largo plazo, probablemente incorporando el tipo de soporte respiratorio a las 36 semanas de EGC, y valorando la exclusión del criterio relativo a la necesidad de O₂ más de 28 días y la consideración o no de los niveles de FiO₂ en la graduación.

1.2.2. Fisiopatología

Se han descrito múltiples factores patogénicos que contribuyen al desarrollo de la DBP: 1) la prematuridad; 2) el barotrauma/volutrauma; 3) la hiperoxia; 4) la infección; 5) la inflamación; 6) el edema; 7) la predisposición genética. Nos centraremos, para el objetivo de nuestro trabajo, en dos de ellos:

a. Volutrauma

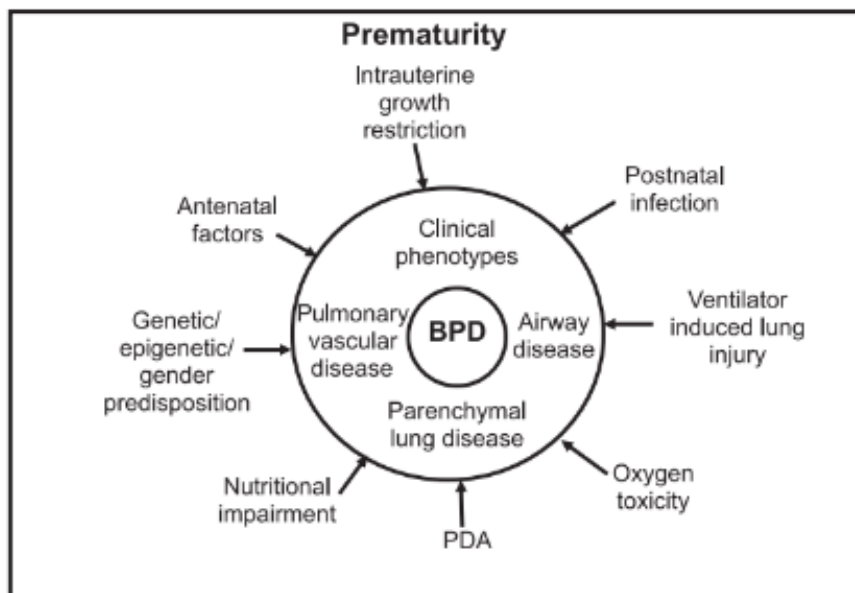
El árbol traqueobronquial inmaduro del prematuro y el déficit de surfactante favorecen el colapso alveolar y la aireación pulmonar no homogénea, que exigen la aplicación de presiones ventilatorias elevadas para abrir las áreas no ventiladas. El término barotrauma se empleó para describir la lesión pulmonar secundaria a la ventilación mecánica con presión positiva. Recientemente el concepto de barotrauma se ha relacionado con el excesivo volumen corriente o volutrauma, considerándose éste el responsable último del daño pulmonar.

De hecho se ha demostrado cómo la hipocapnia incrementa el riesgo de DBP y de anomalías del sistema nervioso central.

b. Hiperoxia

Las enzimas antioxidantes y otros antioxidantes no enzimáticos son el sistema de defensa celular al estrés oxidativo. En condiciones de hiperoxia, reperfusión e inflamación se produce un incremento de radicales libres que alteran el equilibrio oxidativo y producen daño de la membrana celular. El prematuro, cuyo sistema antioxidante suele estar ausente al nacimiento, tiene un mayor riesgo de lesión si se somete a hiperoxia terapéutica. Estudios realizados en animales de experimentación, muestran que la administración de superóxido dismutasa y catalasa reduce el daño celular, incrementa la supervivencia y previene el daño pulmonar producido por la ventilación mecánica y la hiperoxia prolongada. Pitkänen demostró la implicación directa de los radicales libres en la patogénesis de esta enfermedad. Así mismo se ha encontrado un aumento de la concentración plasmática de alantoina (producto de la oxidación del ácido úrico) en las primeras 48 horas de vida en niños que posteriormente desarrollaron DBP en comparación con los controles. Varsila analizó las proteínas en el aspirado traqueal obtenido durante la primera semana de vida y encontró oxidación proteica (carbonilación) en aquellos RN que posteriormente desarrollaron DBP.

Figura 1. Etiología multifactorial de la DBP



1.2.3 Presentación clínica y diagnóstico

Gracias a los avances en el manejo del SDR expuestos previamente, hoy en día es mucho más frecuente ver en los RN de MBPN formas “nuevas” de DBP distintas a las formas clásicas a las que estábamos acostumbrados. La mayoría de estos prematuros tienen un cuadro respiratorio inicial leve y sólo algunos de ellos necesitan ventilación asistida. Lo más frecuente por tanto, es que al principio presenten un cuadro compatible con SDR que normalmente responde al surfactante exógeno. Esto, generalmente, se sigue de unos días con poco o sin requerimiento de oxígeno suplementario. Posteriormente pueden presentar un deterioro progresivo de su función respiratoria y necesitan un aumento en la concentración de oxígeno inspirado y en ocasiones ventilación mecánica. Muchas veces este deterioro está desencadenado por infecciones sistémicas o pulmonares o por un aumento del flujo sanguíneo pulmonar debido al DAP. Los cambios radiográficos y funcionales generalmente son leves y muchas veces sólo se observa una opacificación leve difusa que corresponde a la pérdida de volumen, el edema y las atelectasias, pero en otros casos pueden aparecer los cambios radiográficos de inflamación con los cambios quísticos que se observan en la forma clásica más severa de DBP. Los RN con DBP presentan un cuadro clínico de quejido, taquipnea, retracciones intercostales y subcostales, síndrome apneico, episodios de

hipoxia e hipercapnia y escasa ganancia ponderal, a pesar de recibir un adecuado aporte calórico, que cursará con mayor o menor intensidad dependiendo de la gravedad.

El **diagnóstico**, como hemos mencionado previamente, se basará fundamentalmente en la valoración clínica a las 36 semanas de EGC y la aplicación del test de reducción de O₂. El test de reducción de oxígeno fue descrito en 2003 y posteriormente validado en 2004. Este test debe de aplicarse cuando es necesario administrar oxígeno con una FiO₂ < 30% para mantener una SaO₂ > 90% en reposo o cuando, respirando una FiO₂ > 30%, la SaO₂ es > 96%. Aquellos bebés que entre las 35 y 37 semanas de EGC dependen de FiO₂ > 30% y/o presión positiva (ventilación mecánica o CPAP) para mantener una SaO₂ entre el 90 y el 96% se diagnostica de DBP sin necesidad de realizar ningún test. Para aquellos neonatos con formas leves, este test no es necesario y el diagnóstico queda establecido a los 28 días de tratamiento con oxígeno. El test de reducción de oxígeno, como originalmente fue descrito, incluye la reducción de la FiO₂ lentamente, hasta llegar a aire ambiente. Si está respirando en cámara abierta, reduciéndose en un 2% cada vez hasta aire ambiente y si está respirando con cánulas nasales disminuyendo el flujo, lo que condiciona descensos de la FiO₂ del 20% hasta alcanzar el 21% y, posteriormente, se retiran las cánulas nasales. No se tiene en cuenta la administración de oxígeno durante la alimentación. El diagnóstico de DBP queda establecido si falla el test de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación > 90% respirando aire ambiente. Este test se debe realizar con monitorización continua cardiorrespiratoria y de pulsioximetría, y comprende 4 fases: una basal, otra de reducción, otra de aire ambiente y finalmente vuelta a la FiO₂ inicial. Los periodos de descenso de la concentración de oxígeno tienen una duración de 5 minutos, y la duración del tiempo de respirar aire ambiente, de 60 min.

1.2.4 Manejo

El desafío del tratamiento es que muchas de las terapias que se emplean para ello son factores implicados en la patogénesis del daño pulmonar tales como la oxigenoterapia y la ventilación asistida. El peso al nacimiento y la edad gestacional son los mejores valores predictivos de evolución de DBP. Por este motivo, en los RNP <28 SG la combinación de estrategias “menos invasivas” que eviten el exceso de oxígeno y de VM, disminuyan las infecciones posnatales y optimicen la nutrición podrían disminuir la incidencia y la severidad de la DBP. Entre ellas las últimas revisiones destacan:

- El uso de soporte respiratorio no invasivo precoz (CPAP) en lugar de VM
- La administración no invasiva de surfactante exógeno precoz
- El uso de modalidades ventilatorias controladas por volumen
- El empleo de modalidades sincronizadas en el soporte respiratorio no invasivo tras la extubación
- El uso de cafeína precoz en los primeras 72h de vida
- La administración intramuscular de vitamina A durante las primeras 4 semanas de vida
- Considerar el uso de hidrocortisona a dosis bajas durante los primeros diez días de vida en aquellos RNP <28 SG con peso al nacimiento >p3
- Considerar el uso de una tanda corta de dosis bajas de dexametasona en aquellos RNP que sigan requiriendo VM a las dos semanas de vida.
- Valorar realizar el cribado de Ureaplasma Urealyticum en aquellos RNP que requieren VM y considerar el uso de azitromicina endovenosa en los casos positivos.
- La lactancia materna exclusiva y el uso de leche materna donada.

La DBP se asocia a una estancia hospitalaria más prolongada, mayor incidencia de problemas respiratorios y cardiovasculares en los primeros dos años, y retraso del crecimiento y del neurodesarrollo. Además los niños con antecedentes de DBP pueden mantener alteraciones en la función pulmonar durante la adolescencia y al alcanzar la edad adulta. Por todo esto, en el manejo también es importante asegurar una adecuada valoración multidisciplinar previa al alta de Neonatología y un seguimiento muy exhaustivo posterior.

2. LA VENTILACIÓN NO INVASIVA EN EL MANEJO DE LA NEUMOPATÍA DEL PREMATURO

Hace ya más de cuatro décadas que se empezó a introducir la ventilación no invasiva (VNI) en el tratamiento respiratorio del recién nacido. En todos estos años la literatura científica ha puesto en evidencia cómo la exposición limitada a la ventilación mecánica invasiva y el uso cuidadoso del oxígeno resulta en un menor daño pulmonar y mejora la evolución pulmonar a largo plazo en los recién nacidos prematuros. Hemos visto como en la actualidad sigue habiendo cierta preocupación por los efectos deletéreos de la VM y el aumento de la DBP, paralelos al de la supervivencia de los RN extremadamente prematuros, lo que ha condicionado un auge en los últimos años del uso de la VNI como alternativa a la VM en los RN con enfermedad respiratoria, especialmente en los más inmaduros.

2.1 Definición

La VNI es una técnica de soporte respiratorio que no requiere una vía aérea artificial mediante intubación y que tiene como objetivo la disminución del trabajo respiratorio y la mejoría del intercambio gaseoso. Actualmente la técnica más extendida es la VNI con presión positiva, que se diferencia de la VM en dos aspectos fundamentales:

- La VNI es una técnica de soporte a la respiración espontánea del paciente, por lo tanto no podemos modificar la frecuencia respiratoria de éste.
- La VNI se realiza mediante una interfase, que es el sistema físico que se interpone entre el respirador y el paciente, por tanto, se trabajará con fugas (denominadas fugas no controladas).

En Neonatología la modalidad más ampliamente estudiada y que ha demostrado mayor efectividad en el manejo del distrés respiratorio neonatal es la CPAP-N, que consiste en la aplicación de una presión mantenida de forma continua en la vía aérea mediante un flujo de gas continuo, a través de los orificios nasales. A efectos del estudio que nos ocupa, será en esta modalidad que nos centraremos en las siguientes páginas.

2.2 Fisiopatología

El aparato respiratorio del neonato, especialmente del prematuro, se caracteriza por una gran inestabilidad de la pared torácica y una alta distensibilidad de las vías respiratorias que favorecen su colapso. El déficit de surfactante y un impulso central respiratorio disminuido contribuyen a aumentar la gran vulnerabilidad que presentan los prematuros para afrontar la patología respiratoria. El uso del CPAP-N se atribuye a estos efectos, como una de las herramientas más efectivas para aumentar las capacidades del prematuro frente al riesgo inicial de fracaso respiratorio inmediatamente después de nacer y después de la extubación, en caso de haber necesitado VM. Los mecanismos de acción de la CPAP son multifactoriales, entre los que destaca el aumento de la complianza pulmonar y la disminución de la resistencia de la vía aérea, lo que permite:

- aumentar de la capacidad residual funcional
- evitar el colapso alveolar al final de la espiración
- aumentar el intercambio gaseoso, con la mejora de la oxigenación
- se han descrito aumentos en los tiempos inspiratorio y espiratorio.
- estabilización de la pared torácica
- mantener abierta la vía aérea
- mejorar la función diafragmática.

Sin embargo, si se mantiene una presión excesiva, puede producirse una situación de sobredistensión, con un riesgo mayor de:

- neumotórax
- aumento del espacio muerto con disminución del volumen corriente, lo cual favorece la hipercapnia.
- disminución del gasto cardíaco por disminución del retorno venoso
- disminución del filtrado glomerular, excreción renal de sodio y diuresis, secundario a la disminución del flujo renal, así como al aumento de la secreción de aldosterona y hormona antidiurética
- alteración de la vascularización mesentérica con disminución de la velocidad de flujo preandrial y posandrial
- interferencias en la función laríngea y su repercusión en el control de la respiración y la succión no nutritiva, de especial importancia para el

aclaramiento de secreciones de las vías respiratorias altas y contenido gástrico secundario a episodios de reflujo gastroesofágico.

2.3 Modos y sistemas de aplicación

En la actualidad hay diferentes sistemas productores de CPAP, cada uno con sus ventajas y sus inconvenientes. En cualquiera de ellos se precisa un circuito humidificado con un generador de presión y una interfase para adaptar al paciente.

2.3.1 Interfases

Existen múltiples interfases para la aplicación de VNI neonatal, siendo el principal problema a solucionar el correcto sellado de la interfaz con la vía aérea. Se pueden clasificar en dos grupos:

a) Interfaz faríngea.

Su aplicación es en la zona nasofaríngea principalmente. Puede ser bilateral o unilateral, pero la mayoría de los que utilizan este sistema usan el mononasofaríngeo. La mayoría de los casos son tubos intratraqueales cortados, que se pueden introducir 1-2cm para su aplicación nasal o 4-5 cm para situarlos a nivel de la orofaringe. Es fácil de fijar y tiene pocas fugas, pero aumenta la resistencia de la vía aérea, además de presentar la desventaja de la pérdida de presión por la narina contralateral.

b) Interfaz nasal.

Puede aplicarse mediante cánulas binasales cortas o mascarilla nasal. En la actualidad es la más usada y su efectividad es mayor que la faríngea, sobre todo para reducir la tasa de reintubación en prematuros y para el tratamiento del SDR inmediato (Cochrane 2008). Sin embargo, son difíciles de fijar, pueden provocar deformidades, traumatismos, y las fugas son frecuentes, por lo que requiere un entrenamiento por parte del personal para su inserción, fijación y mantenimiento correctos.

Respecto a la preferencia entre mascarilla nasal o cánulas binasales, si bien hasta ahora el método más utilizado eran las cánulas binasales, recientes estudios prospectivos y randomizados (Say et al. Neonatology 2016) han demostrado que

la mascarilla nasal en prematuros <32 SG podría reducir la duración del CPAP-N y las tasas de DBP moderada –grave respecto a las cánulas binasales.

2.3.2 Generadores de presión

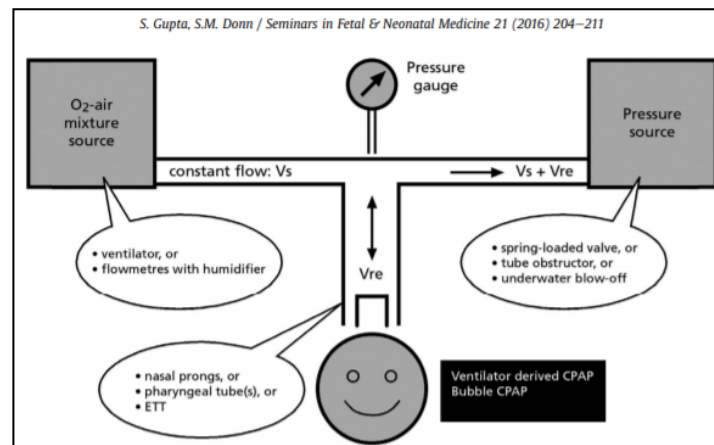
Los dispositivos generadores de CPAP pueden administrar la mezcla de gas (aire/oxígeno) de dos maneras diferentes: mediante un flujo de gas continuo o variable. Inicialmente, durante la década de los años setenta y ochenta, el único sistema existente era el de flujo de gas continuo. Pero fue a partir del trabajo de Moa et al en el año 1988, que el sistema de flujo variable comenzó a extenderse con bastante aceptación hasta el momento actual, por sus ventajas respecto al de flujo continuo.

2.3.2.1 Flujo continuo

En este caso la fuente de gas se mantiene a un flujo constante y la CPAP se puede obtener con el aumento de la resistencia al final del asa espiratoria del circuito mediante distintos sistemas:

- En los ventiladores convencionales (Babylog 8000, SLE 5000, SLE 2000, Neopuff, Dräger VN500) se produce fundamentalmente mediante una válvula espiratoria que se ajusta para obtener el grado de presión deseado.
- En el CPAP de burbujas (*“bubble CPAP”*) la presión se produce sumergiendo bajo el agua el asa espiratoria del circuito. A mayor profundidad, mayor nivel de presión obtenido.

Figura2. Sistemas de flujo constante



2.3.2.2 Flujo variable

En este caso la presión se consigue mediante las variaciones en el flujo directamente en el asa inspiratoria. Son dispositivos que emplean piezas nasales específicas que se sitúan cerca del paciente y que utilizan principios de la dinámica de fluidos, como el principio de Bernoulli, para generar la presión positiva, y el efecto Coanda o el efecto Venturi, también basados en el principio de Bernoulli, para modificar el flujo a lo largo del ciclo respiratorio y mantener la presión más estable, a la vez que permiten la salida del flujo respiratorio funcionando como válvula de escape. Todo ello conlleva una menor caída de la presión en la inspiración, y por tanto mayor estabilidad en el reclutamiento pulmonar; menor resistencia en la espiración y por tanto mayor lavado de CO₂ y un menor trabajo respiratorio. Ejemplos de sistemas generadores de presión con flujo variable son:

- El sistema *Infant Flow* utilizado por el CPAP-N Arabella de Hamilton Medical, por el *Infant Flow* SiPAP de CareFusion o los respiradores de Fabian de Acutronic, que tienen una pieza con doble jet inyector (efecto Bernoulli) y un diseño que permite la salida del flujo espiratorio a un asa espiratoria abierta (efecto Coanda)
- El sistema *Beneviste* de Dameca o la válvula de Beneviste modificada Medijet de Medin, que utilizan una válvula que consta de 2 tubos posicionados de forma coaxial, conectados por un anillo. Utiliza el efecto Venturi para conseguir la presión. Este dispositivo se ha utilizado de forma tradicional en las unidades escandinavas. Utiliza flujos de gas entre 8 y 15 litros por minuto (lpm) y se puede conectar al paciente mediante cánulas mononasales o binasales.

Figura3. Generador de presión de flujo variable del *Infant Flow*

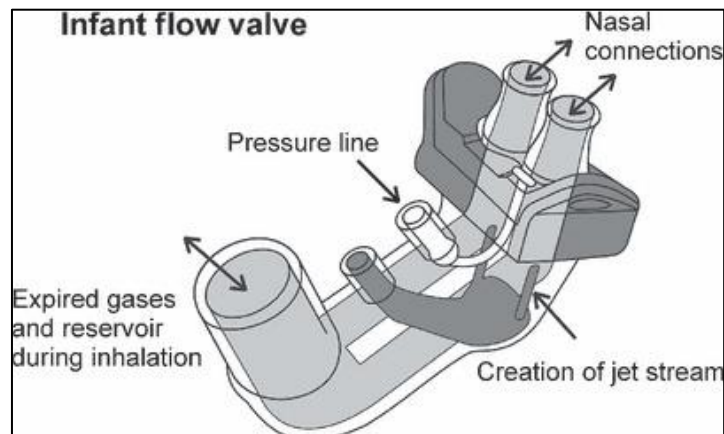
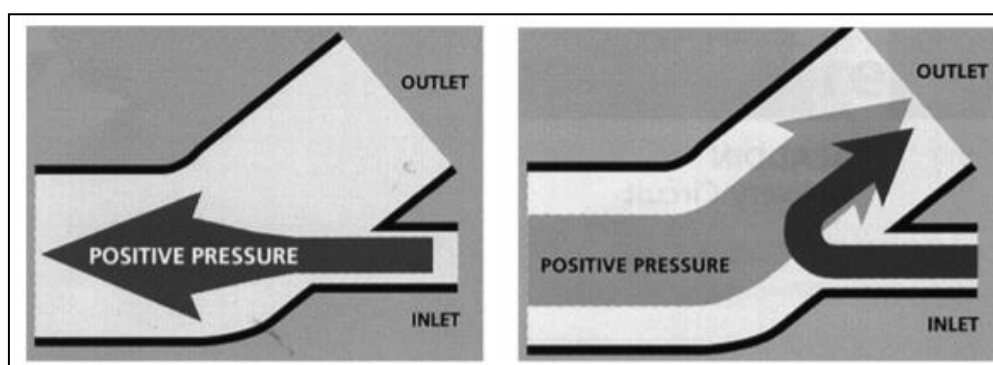


Figura4. Sistema de flujo variable. Efecto Bernoulli y Coanda



La elección de uno u otro sistema (flujo continuo Vs flujo variable) acaba dependiendo la mayoría de las veces de la experiencia y las preferencias de cada centro u profesional, dado que la evidencia actual no permite decantarse claramente por uno de los dos. A priori las ventajas físicas (presión más constante, menor trabajo respiratorio, menor resistencia) parecen favorecer a los sistemas de flujo variable, pero actualmente los estudios publicados no demuestran esta ventaja a efectos clínicos (Bhatti et al. J Perinatol 2015, Gupta S et al. Clin Perinatol. 2016). La superioridad del flujo variable se evidencia más claramente cuando se compara con el flujo continuo generado por los respiradores, encontrándose reducción en la duración del oxígeno, del soporte respiratorio, de la estancia hospitalaria y del trabajo respiratorio en los pacientes que recibieron CPAP de flujo variable (Pillow 2012).

2.4 Uso clínico

Las indicaciones clínicas de la CPAP son muy amplias, pero es justamente en el prematuro y en el manejo de su patología respiratoria donde encontramos la mayor aplicación en la práctica clínica y en la literatura. La CPAP ha encontrado su papel bien definido y ampliamente respaldado por la evidencia científica en varios momentos de la evolución respiratoria del prematuro: desde la estabilización inicial del prematuro con respiración espontánea en sala de partos (ILCOR 2015), hasta en el manejo del SDR en las primeras horas (COIN y SUPPORT trial, Cochrane 2012) y como estrategia respiratoria tras la retirada de la ventilación mecánica para prevenir el fracaso de la extubación (Cochrane 2003).

Serán las características del paciente así como su enfermedad las que determinen los parámetros óptimos en cada caso. Pero en general, se considera una presión mínima de 4-5 cmH₂O y un máximo de 8-10cmH₂O, si precisa.

2.5 Complicaciones

Pero no todos son beneficios. La CPAP-N también presenta una serie de limitaciones, más evidentes cuantas más altas son las presiones empleadas, más prolongado el uso de la CPAP o más grave la patología pulmonar. Entre las principales desventajas cabe destacar:

- Riesgo de fuga aérea (neumotórax o neumomediastino) relacionado con la sobredistensión a presiones muy elevadas u pulmones muy poco compliantes
- Hiperinsuflación, disminución de la distensibilidad y aumento del trabajo respiratorio
- Disminución del gasto cardiaco por aumento de la presión intratorácica y disminución secundaria del retorno venoso
- La hiperinsuflación también conlleva una disminución del volumen corriente, aumento del espacio muerto y de la hipercapnia
- Distensión abdominal secundaria a la acumulación de aire, a pesar de la adecuada colocación de una sonda orogástrica o nasogástrica. (Síndrome “CPAP-Belly”)
- Trauma nasal
- Riesgo de infecciones nosocomiales, por escoriación de la piel y lesión nasal, sobre todo por staphylococo coagulasa negativo
- Discomfort

A efectos prácticos del trabajo que nos ocupa, nos detendremos en dos de ellos, el trauma nasal y el discomfort.

2.5.1 El trauma nasal

Está relacionado con la inmadurez de la piel (que no se completa hasta las 34-40 SG), la adecuada fijación y el mantenimiento de las diferentes piezas nasales, que precisan de personal entrenado para mantenerlas correctamente posicionadas y libres de

secreciones. Jatana et al. describieron que aproximadamente el 13% de los neonatos que llevaban 10 días o más en CPAP-N desarrollaban algún tipo de complicación nasal: necrosis de la columela, ulceración de la cavidad nasal o estenosis vestibular. La localización más frecuente de las lesiones es en: nariz (narinas, columela, punta nasal), pabellones auriculares, glabella, nasión, rhinion y mejillas. Ahora bien, la literatura al respecto es muy poco uniforme, pudiendo variar las tasas de trauma nasal desde el 20 al 100% de los neonatos que reciben CPAP, así como los días de aparición, que van de 2-3 días desde el inicio de la CPAP a incluso 18 horas. A nivel nacional el único estudio publicado respecto a la epidemiología de úlceras por presión por VNI en neonatos refiere una incidencia de hasta un 22,7% de los neonatos ingresados en UCIN producidas por la VNI. Generalmente son los prematuros más extremos <30 SG y más pequeños, <1500g lo que tienen más riesgo de desarrollarlo, debido en parte al menor número de capas de células en su estrato córneo (2-3 capas Vs 10-20 en el RN a término). Los estudios analizados generalmente no realizan una clasificación del tipo de lesión según etiología; algunos describen directamente la aparición de úlceras por presión, mientras que otros hablan de lesiones en la piel en general. Esta diversidad en la denominación de las lesiones provoca que no se pueda planificar cuidados preventivos específicos y en muchas ocasiones se piensa que estas lesiones en la piel son inevitables. Por tanto es la falta de una **clasificación** estandarizada de la lesión nasal la que dificulta conocer las tasas reales del trauma nasal en nuestra población de prematuros. Generalmente se habla de (Imbulana et al. 2018):

1. Lesión nasal leve o estadio I (Fig.5A): cuando hay eritema o hiperemia
2. Lesión nasal moderada o estadio II (Fig.5B): aparece erosión, pérdida de sustancia parcial de la piel, úlceras superficiales, sangrado.
3. Lesión nasal grave o estadio III (Fig.5C): escoriación o necrosis de la columela, pérdida total de sustancia de la piel.

Figura5 Clasificación de la lesión nasal según Fisher et al.2010



Figura6. Clasificación según Woodhead et al.

Table 1 Scoring the nasal examinations		
<i>Right nare</i>	<i>Left nare</i>	
1	1	Completely normal
2	2	Erythematous mucosa
3	3	Erythematous and edematous mucosa
4	4	Erythema or edema and thick mucous
5	5	Occluded with thick mucous and edema and/or hemorrhagic

Score ≥4: Leve
Score ≥8: Moderado
Score ≥10 Grave

Como hemos visto previamente, para un correcto funcionamiento de la CPAP es importante asegurar un adecuado sellado de la interfase. Pero si la presión o fuerza ejercidas sobre la piel son excesivas, esto puede causar una pérdida de sustancia de la integridad de la piel además de lesiones y deformidades nasales. El trauma nasal también puede generar dolor y discomfort e incluso, en los casos más extremos, necesidad de cambio de soporte respiratorio (en algunas ocasiones intubación) o incluso cirugía reparadora. De aquí la importancia de prevenir dichas complicaciones y tratarlas a tiempo en el caso de aparición. Además, estas lesiones generan en los padres un estrés añadido debido a que observan que su hijo o hija está sufriendo con el tratamiento que se le ha pautado. Por todo ello es fundamental la valoración continua de la integridad de la piel mediante escalas validadas o protocolos de actuación por parte de enfermería.

Si aplicásemos las escalas más habituales de valoración del riesgo de úlceras por presión, como la e-NSRAS, ya únicamente por las características intrínsecas de la población de prematuros extremos, entrarían todos en la categoría de neonato con alto riesgo (puntuación <13 puntos), que requieren reevaluaciones cada 24h.

Tabla VI. Escala e-NSRAS

NEONATAL SKIN RISK ASSESSMENT SCALE (e-NSRAS)					Puntuación
CONDICIÓN FÍSICA GENERAL	1. Muy pobre (Edad gestacional ≤ 28 semanas).	2. Edad gestacional > 28 semanas pero ≤ 33 semanas.	3. Edad gestacional > 33 semanas pero ≤ 38 semanas.	4. Edad gestacional > 38 semanas hasta postérmino.	
ESTADO MENTAL	1. Completamente limitado. No responde a estímulos dolorosos (no se estremece, ni aprieta los puños, ni gime, ni aumenta la tensión arterial o la frecuencia cardíaca) debido a una disminución del nivel de consciencia o a sedación.	2. Muy limitado. Responde únicamente a estímulos dolorosos (se estremece, aprieta los puños, gime, aumento de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca).	3. Ligeramente limitado. Letárgico.	4. Sin limitaciones. Alerta y activo.	
MOVILIDAD	1. Completamente inmóvil. No realiza ni siquiera pequeños cambios en la posición del cuerpo o de las extremidades sin ayuda (ej. relajante muscular).	2. Muy limitada. Ocasionalmente realiza pequeños cambios en la posición del cuerpo o de las extremidades, pero es incapaz de realizar cambios frecuentes de forma independiente.	3. Ligeramente limitada. Frecuentemente realiza pequeños cambios en la posición del cuerpo o de las extremidades de forma independiente.	4. Sin limitaciones. Realiza cambios en la posición del cuerpo importantes, con frecuencia y sin ayuda (ej. girar la cabeza).	
ACTIVIDAD	1. Completamente encamado/a. En una cuna térmica (radiante) en cuidados intensivos.	2. Encamado/a. En una incubadora de doble pared en cuidados intensivos.	3. Ligeramente limitada. En una incubadora de pared simple o doble en cuidados intermedios.	4. Sin limitaciones. En una cuna abierta.	
NUTRICIÓN	1. Muy deficiente. En ayunas y/o con líquidos intravenosos (nutrición parenteral o sueroterapia).	2. Inadecuada. Recibe menos de la cantidad óptima de dieta líquida para crecer (leche materna/leche artificial) y/o complementada con líquidos intravenosos (nutrición parenteral o sueroterapia).	3. Adecuada. Alimentación por sonda (enteral) que cumple con las necesidades nutricionales para el crecimiento.	4. Excelente. Alimentación con pecho/biberón en cada toma que cumple con los requerimientos nutricionales para el crecimiento.	
HUMEDAD	1. Piel constantemente húmeda. La piel está mojada/ húmeda cada vez que se mueve o gira al neonato.	2. Piel húmeda. La piel está húmeda con frecuencia pero no siempre, las sábanas deben cambiarse al menos tres veces al día.	3. Piel ocasionalmente húmeda. La piel está húmeda de forma ocasional, requiere un cambio adicional de sábanas aproximadamente una vez al día.	4. Piel rara vez húmeda. La piel está habitualmente seca, se requiere un cambio de sábanas solo cada 24 horas.	
TOTAL					

Escala e-NSRAS. Autor: Dr Pablo García-Molina P. 2015. Adaptada de la original. Huffines & Logdons. 1997.

Los **factores de riesgo** adicionales para desarrollar el trauma nasal por tanto son:

- La edad gestacional, a menor EG mayor riesgo
- El peso al nacimiento, a menor peso mayor riesgo
- La duración del CPAP, a mayor duración más riesgo (a partir de los 2-3 días de inicio del tratamiento aumento el riesgo de lesión nasal y a partir de los 10 días de vida es cuando están descritos la aparición de casos más severos)
- El tipo de interfase (cada una tiene un punto de apoyo diferente)
- El tamaño de la interfase
- El posicionamiento de la interfase
- El tamaño y posicionamiento del gorro de sujeción
- La posición de las tubuladuras que unen el dispositivo con la interfaz de la VNI. La torsión y el peso de la tubuladura pueden provocar un aumento de la presión sobre la nariz del neonato, así como aumentar la presión de las sujeciones en las zonas de la piel donde se apoyan

Tabla VII Escala de Glamorgan..

Glamorgan Scale Assesses Risk For Pressure Injury It is not necessary to disturb the baby to calculate the GS. Write score on observation chart under comments section.		
Trigger (Risk) Factors	Risk Assessment	Score
<ul style="list-style-type: none"> • GA <32 weeks • Vascular compromise or poor tissue perfusion (HIE, Cooling, inotropes). • Impaired neurological or sensory perception. • Immobility due to illness and/or sedation, muscle relaxation. • Sepsis, dehydration, oedema. • Ventilation - ETT and nasal CPAP. • Surgery. Monitoring devices/Cables/Leads <ul style="list-style-type: none"> • ETT, nasal CPAP, HHF, PBF • TCM, SaO₂, ECG leads, temp probes. • Medical taping (IV lines/splints, gastric tubes, phototherapy eye pads) • Mattress surface 	1. Infant cannot be moved without great difficulty or deterioration in condition (a ventilated infant who de-saturates with position changes or in certain positions. Poor peripheral perfusion: cold extremities, capillary refill > 2 seconds / cool mottled skin)	20
	2. Infant unable to change his/her position without assistance/reduced body movement (an infant may be unable to move themselves, but carers can move the infant and change his/her position without deterioration in vital signs).	15
	3. Some mobility, but reduced for age (infant has some ability to change their own position but this is limited / restricted (infants on CPAP, nested, IV splints & fluids).	10
	4. Normal mobility for age	0
5. RISK ASSESSMENT of equipment / objects / hard surface pressing or rubbing on skin. This is either 'yes' or 'no' (most will score 'yes' so 15)		
Any object pressing, rubbing or taped on the skin for long enough or with enough force can cause pressure damage if not removed as per suggested action below. Infants scoring 20 in the above risk assessment are particularly at risk.		15

Risk score	Category	Suggested action following Glamorgan Pressure Injury Risk Assessment (Neonatal Skin Care Quick Reference Guide)
0	Not at risk	Continue to reassess daily and every time condition changes.
10+	At risk	Inspect skin at least twice a day. Relieve pressure by repositioning at least every 2-4 hours. Use a size and weight appropriate pressure redistribution surface if necessary. Re-site monitoring devices 2-4 hours.
15+	High risk	Inspect skin with each repositioning. Reposition infant / equipment/ devices at least every 2- 4 hours. Relieve pressure before any skin discolouration develops. Use a size and weight appropriate pressure redistribution surface.
20+	Very high risk	Inspect skin at least hourly if condition allows. Move or turn if possible, before skin becomes discoloured. Ensure equipment / objects are not pressing on the skin. Reposition equipment / devices at least every 2 hours if condition allows. Consider using specialised pressure relieving equipment if unable to reposition.

Las **estrategias de prevención** descritas en la literatura incluyen:

- Elección del tipo de interfaz más adecuado adaptándose a las necesidades del neonato (características morfológicas y anatómicas, tolerancia).
- El uso de mascarilla nasal preferentemente, en lugar de las cánulas binasales
- La alternancia de interfases (cánulas binasales y mascarilla facial c/4-6h)
- La elección del tamaño adecuado, tanto de gorrito de sujeción como de interfaz

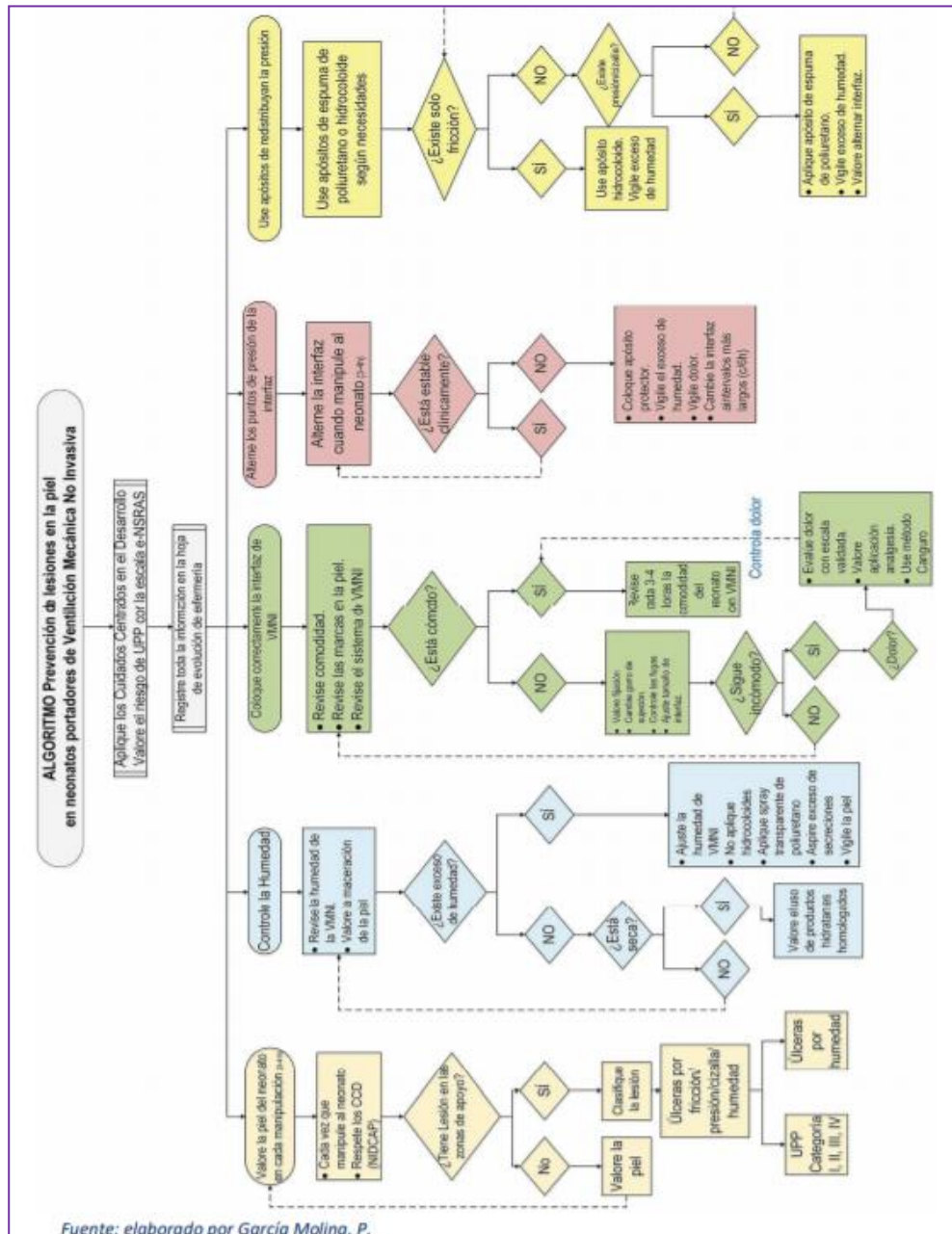
- Los alivios de presión
- Vigilancia de la piel que se encuentra expuesta a la presión de la interfaz y de las cinchas
- El uso de doble piel entre la superficie cutánea y la interfaz, aunque su efectividad así como el tipo más idóneo sigue siendo muy controvertido, sobre todo en los más prematuros (apósito de hidrocoloide o de espumas con bases de silicona suave o mallas de gel y silicona). A tener en cuenta además que dichos materiales se utilizan cuando ya hay escoriación para favorecer su curación, no para prevenir la aparición de la lesión. Debemos asegurarnos que los dispositivos de protección no tapan los orificios nasales y de que se encuentran en buenas condiciones. No deben estar doblados ni húmedos, ya que así estaríamos consiguiendo el efecto contrario. Parece que los adhesivos suaves de silicona son menos dolorosos antes, durante y después de cambiar el apósito.
- Aceites reparadores de la piel, como emolientes, bálsamos (Aquaphor, aceite de coco), a partir de las dos semanas de vida en los prematuros >28 SG, y a partir de las 8 semanas de vida en prematuros ≤ 28 SG, debido a que es el intervalo de tiempo que necesitan para disponer de una adecuada barrera cutánea.
- Utilizar suero fisiológico o agua estéril para humedecer las cánulas y evitar la fricción durante su colocación
- Elección de la humedad apropiada en la incubadora para la EG y los días de vida.
- La aplicación de cuidados centrados en el desarrollo consiguiendo un buen posicionamiento, la disminución de estímulos como la luz y el ruido, el control del dolor mediante medidas no farmacológicas (leche materna, sacarosa...) y el método canguro, son medidas que ayudan a reducir el estrés en el neonato.

Tabla VIII Humedad en incubadora HVH 2010

SG	0-7 días	8-14 días	14-21 días	21-28 días
23-26 SG	85%	50%	50%	50%
27-30 SG	70%	50%	50%	-----
31-34 SG	60%	50%	-----	-----
> 35 SG	50% (Valorar)	-----	-----	-----

De todo lo expuesto es fácil deducir que el factor determinante del éxito de la CPAP es, sin duda, una adecuada aplicación de la técnica, teniendo la enfermería un papel crucial en este aspecto. Unos cuidados óptimos minimizarán los efectos secundarios y las tasas de fracaso de la ventilación no invasiva.

Figura 7 Algoritmo clínico de prevención de lesiones en la piel relacionadas con la VNI



2.5.2 El discomfort

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta en los cuidados neonatales en general, y cuando utilizamos la VNI en particular, es el confort. El confort es un buen marcador de que la técnica está siendo bien aplicada. Son también aquí múltiples los factores que pueden influir en aumentar la sensación de discomfort del paciente: el dolor por la presión generada por la interfase, las lesiones nasales, las secreciones, el ruido...

Estudios tanto in vitro como clínicos muestran cómo los dispositivos de CPAP generan un ruido que sobrepasa los límites recomendados para los recién nacidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (45-65dB). Se sabe que el ruido interfiere en la organización y mantenimiento del sueño, tan importante para los prematuros en un periodo tan crítico para su neurodesarrollo como es el periodo en que están ingresados en la UCIN. Además se sabe que la exposición prolongada a un nivel de ruido excesivo (>90 dB) puede ocasionar sordera en los prematuros. Karam et al. demostraron que en la cavidad oral de prematuros que estaban en CPAP se podían llegar a alcanzar niveles de ruido de hasta 88.6dB.

De nuevo una de las principales dificultades que nos encontramos en Neonatología es la falta de escalas estandarizadas que permitan cuantificar el grado de discomfort y paliarlo mediante intervenciones apropiadas; o, en ocasiones, lo que quizás es más preocupante, la ausencia incluso de valoración del mismo.

Resulta difícil así poder comparar los estudios publicados en la literatura que intentan valorar el grado de discomfort y/o dolor y la utilización de VNI en prematuros. Son múltiples las herramientas de valoración utilizadas: desde la escala EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né), hasta la PIPP (Premature Infant Pain Profile), la ALPS-Neo (Astrid Lindgreen Children's Hospital Pain Scale), o cuestionarios abiertos para el personal sanitario y las familias...

En cualquier caso existe consenso en que asegurar el confort, así como ser capaces de reconocer y tratar el dolor, son habilidades fundamentales que deberían ser inherentes a los cuidados en general, y a los neonatales en particular. Los neonatos están sometidos a múltiples manipulaciones diarias, muchas de las cuales, si bien necesarias, pueden llegar a ser dolorosas o generar discomfort. La VNI puede convertirse en un factor más de estrés y discomfort para el prematuro si no se aplica de la manera adecuada, con todos

los efectos deletéreos que ello conlleva para su organización autonómica y su neurodesarrollo. Es por ello fundamental detectar a tiempo cualquier signo de disconfort o dolor en el prematuro sometido a VNI mediante observaciones regulares de la conducta, escalas validadas y adaptadas, y llevar a cabo aquellas intervenciones sobre el neonato y el entorno necesarias para paliarlo o al menos minimizarlo. La valoración del dolor y/o disconfort debería realizarse rutinariamente, cada 4-6 horas, o con la frecuencia que lo requiera la situación clínica del paciente, incluyéndola con la “quinta constante vital”. Para la valoración deberían usarse métodos estandarizados que hayan demostrado su efectividad y utilidad clínica. Deberían ser multidimensionales, incluyendo indicadores fisiológicos y conductuales. A su vez deberían tener en cuenta la EG y las características del dolor, agudo, crónico o recurrente. Existen múltiples escalas validadas para la valoración del dolor en el neonato, pero ninguna ha sido ampliamente aceptada o claramente superior a otras. Además la mayoría han sido desarrolladas para la valoración del dolor agudo generado tras un procedimiento, y requieren de la evaluación por parte del observador la cual es subjetiva. Por tanto no existe un “gold estándar” que se pueda recomendar. Por otro lado, para la valoración del dolor persistente o prolongado en el neonato, no hay métodos validados. Para complicarlo aún más, se ha de tener en cuenta que en el neonato es imprescindible diferenciar los estados de dolor de los estados de disconfort.

En cualquier caso la observación regular así como la valoración conjunta con los padres, como mejores conocedores de su hijo, pueden ayudarnos a detectar estos signos de disconfort y/o dolor y a responder con medidas preventivas/terapéuticas para minimizarlo, como por ejemplo:

- Elección del tamaño apropiado tanto de gorro como de interfase
- Fijación adecuada de la interfase, evitando presiones excesivas sobre la piel
- Higiene y cuidado de la piel
- Manejo de las secreciones
- Alivios de presión, cambios periódicos de interfase
- Cuidados posturales, contención en posición flexora
- Cuidar el entorno (minimizar ruido y luz, evitar flujos excesivos si no son necesarios para minimizar el ruido de la CPAP)
- Estimular la succión no nutritiva como medida de confort

- Contacto piel con piel
- La lactancia materna
- Integrar a los padres en los cuidados y que colaboren con el fin de minimizar el estrés.

TablaIX Escala EDIN

Indicator	Description	Result
Facial activity	0. Relaxed facial activity 1. Transient grimaces with frowning, lip purse and chin quiver or tautness 2. Frequent grimaces, lasting grimaces 3. Permanent grimaces resembling crying or blank face	
Body movements	0. Relaxed body movements 1. Transient agitation, often quiet 2. Frequent agitation but can be calmed down 3. Permanent agitation with contraction of fingers and toes and hypertonia of limbs or infrequent, slow movements and prostration	
Quality of sleep	0. Falls asleep easily 1. Falls asleep with difficulty 2. Frequent, spontaneous arousals, independent of nursing, restless sleep 3. Sleepless	
Quality of contact with nurses	0. Smiles, attentive to voice 1. Transient apprehension during interactions with nurses 2. Difficulty communicating with nurses. Cries in response to minor stimulation 3. Refuses to communicate with nurses. No interpersonal rapport. Moans without stimulation	
Consolability	0. Quiet, total relaxation 1. Calms down quickly in response to stroking or voice, or with sucking 2. Calms down with difficulty 3. Disconsolate. Sucks desperately	
		TOTAL SCORE: /15

TablaX. Escala ALPS-Neo para valoración del estrés y el dolor

	0	1	2
FACIAL EXPRESSION	Peaceful	Distressed expression May grimace slightly	Distressed expression, may cry Chin drop
BREATHING PATTERN	Calm effortless breathing	Slightly strained breathing Breathing pauses	Strained breathing Fast breathing Apneas
TONE OF EXTREMITIES	Normal tone	Varied tone	Tense or flacid
HAND/FOOT ACTIVITY	Relaxed	Slightly clenched May try to grasp Hand on face	Tightly clenched Fingers/toes spread Flacid
LEVEL OF ACTIVITY	Calmly awake Calmly asleep	Occasional motor restlessness	Persistent motor restlessness Exhausted

Kleberg Agneta, Astrid Lindgren Children's Hospital, Stockholm, Sweden
Larsson Björn A, Astrid Lindgren Children's Hospital, Stockholm, Sweden
Lundqvist Pia, Department of Health Sciences, Lund University, Sweden

Tabla XI.Escala PIPP

TABLA 1. Valoración del dolor en neonatos según escala PIPP					
Proceso	Parámetros	0	1	2	3
Gráfica	Edad gestacional	>36 sem	32 a <36 sem	28-32 sem	<28 sem
Observar al niño 15 s	Comportamiento	Activo/Despierto	Quieto/Despierto	Activo/Dormido	Quieto/Dormido
	Ojos abiertos	Ojos abiertos	Ojos abiertos	Ojos cerrados	Ojos cerrados
	Mov. faciales	No mov. faciales	Mov. faciales	No mov. faciales	Mov. faciales
Observar al niño 30 s	FC max	0-4 lat/min	5-14 lat/min	15-24 lat/min	>25 lat/min
	Sat O2 min	0-2,4%	2,5-4,9%	5-7,4%	>7,5%
	Entrecejo fruncido	Ninguna	Mínimo	Moderado	Máximo
		0-9% tiempo	10-39% tiempo	40-69% tiempo	>70% tiempo
	Ojos apretados	Ninguna	Mínimo	Moderado	Máximo
	0-9% tiempo	10-39% tiempo	40-69% tiempo	>70% tiempo	
	Surco nasolabial	No	Mínimo	Moderado	Máximo
			0-39% tiempo	40-69% tiempo	>70% tiempo

>36 sem valor máximo 18 (<8 ausencia o mínimo dolor, >8 dolor moderado o intenso).

3. EL DESTETE DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA

El uso de la ventilación no invasiva, como la aplicación precoz de la presión positiva continua en la vía aérea (NCPAP), es considerado actualmente el “gold estándar” en el manejo respiratorio de los prematuros con patología pulmonar. Se utiliza, siempre que se pueda, como sustituto a la ventilación mecánica convencional, más agresiva para el pulmón del prematuro. Sin embargo, en los últimos años algunas limitaciones en el empleo de la CPAP (dificultades para la fijación de la interfaz, problemas posicionales, traumas nasales y discomfort del paciente), han puesto en evidencia un nuevo reto para los neonatólogos: el destete de los prematuros que pueden llegar a estar varias semanas dependientes de la CPAP-N.

3.1 Definición

El destete respiratorio consiste en el proceso de disminución progresiva del soporte respiratorio con mayor participación del esfuerzo respiratorio del paciente. En casos de patología leve (taquipnea transitoria o SDR leve), puede realizarse fácilmente, pero si existe patología pulmonar severa (SDR grave, evolución a DBP) o a ella se suman factores intercurrentes que interfieren en el proceso (prematuridad extrema, peso extremadamente bajo, sepsis, ductus arteriosos persistente...), el destete puede resultar más dificultoso, lo cual incrementa la estancia hospitalaria y las complicaciones clínicas secundarias.

La falta de recomendaciones estandarizadas y la controversia existente en la literatura respecto a la mejor estrategia de destete, cuándo y cómo, ha llevado a que las decisiones relativas al destete de la VNI se realicen habitualmente de forma subjetiva, basadas en juicios clínicos y determinadas frecuentemente por la práctica (individual o institucional) y según preferencias.

3.2 ¿Por qué es importante hablar de destete de VNI?

Hemos visto anteriormente como, a pesar de los indiscutibles beneficios de la CPAP-N, también existen riesgos o inconvenientes, como el trauma nasal, el neumotórax y la necesidad de un cuidado exquisito por parte de enfermería. Todo ello hace que los esfuerzos por reducir el tiempo que un prematuro pueda estar en CPAP valgan la pena

en beneficio del paciente y su familia. Ahora bien, la retirada demasiado temprana del CPAP-N también puede ser perjudicial y aparecer aumento de las apneas, aumento del trabajo respiratorio y de las necesidades de oxígeno, lo que puede llevar a requerir de nuevo la VNI y en ocasiones, incluso de intubación y conexión a ventilación mecánica, con la consecuente preocupación o angustia que todo esto puede suponer para la familia y el personal.

3.3 ¿Cómo realizar el destete?

En qué momento se puede considerar que un prematuro está lo suficientemente estable como para empezar el destete respiratorio de la CPAP, cuál es la mejor manera de hacerlo, o cuáles son los criterios de fracaso del destete, son una de las principales cuestiones todavía por dilucidar.

Algunas de las estrategias posibles de destete descritas en la literatura son:

1. Retirada completa del CPAP-N independientemente de la PEEP
2. Descenso progresivo de la PEEP hasta un valor mínimo seguido de retirada de la CPAP-N
3. Descansos cíclicos progresivos de CPAP-N a nada
4. Retirada completa de CPAP-N y cambio por cánulas de bajo o alto flujo humidificado
5. Combinación de la estrategia 2 y 3, es decir descenso progresivo de la PEEP hasta un valor mínimo y entonces comenzar los descansos cíclicos
6. Combinación de varias estrategias añadido a alguna intervención extra (por ejemplo, uso de cafeína)

En 2011 la Cochrane publicó una revisión de cuatro estudios, de los cuales finalmente incluyó tres:

A) El de Todd et al. 2010, que es un estudio multicéntrico controlado y randomizado en el que comparaban tres métodos de destete respiratorio en 177 prematuros <30 SG que requirieron CPAP como primer soporte respiratorio o tras la extubación:

1. Método 1, conocido como “CICADA” (*Ceasing Cpap At standarD criteriA*), que consiste en la retirada completa del CPAP a aire ambiente u O2 libre en incubadora;

2. Método 2, conocido como “*cicling off gradually*”, que consiste en descansos cíclicos progresivamente más largos en los que se alterna CPAP y ausencia de soporte. Por ejemplo, se comienza con 1/2-2 horas “*off*”, sin soporte, y 6 horas “*on*” con el CPAP, y se van aumentando progresivamente las horas “*off*” a la vez que disminuyen las horas “*on*”.
3. Método 3, parecido al anterior, pero durante los periodos “*off*” se aplican unas cánulas de bajo flujo (0,5L/min) con aire u oxígeno humidificado.

Los resultados de este estudio mostraron que la estrategia CICADA en relación con los descansos cíclicos a cánulas de bajo flujo, o a nada, disminuía la duración del destete, del CPAP, del oxígeno, la incidencia de DBP y la estancia hospitalaria.

B) El de Singh et al. 2006, en el que 112 prematuros con peso al nacimiento <1500g fueron randomizados a dos grupos: 1) reducción gradual de PEEP; 2) descansos cíclicos con cánulas de bajo flujo. Los resultados obtenidos fueron a favor del método de reducción gradual de la PEEP respecto a: duración y éxito del destete y duración total del CPAP.

C) El de Soe et al. 2008, en el 98 prematuros entre 23 y 31 SG, fueron también aleatorizados a dos grupos: 1) descenso progresivo de la PEEP; 2) descansos cíclicos a nada. Los resultados también fueron a favor del método de descenso progresivo de la PEEP respecto a la tasa de éxito del destete, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en otras variables.

Con todas las limitaciones metodológicas de los estudios que impiden generalizar los resultados, las conclusiones de la Cochrane sugieren que una estrategia que contemple la reducción progresiva de la PEEP y su retirada posterior a nada, parece la más beneficiosa para el paciente dado que reduce la duración de la CPAP y de la oxigenoterapia en comparación con el método de descansos cíclicos.

En 2015 Heiring compara dos métodos de destete en 52 prematuros >26 SG y peso al nacimiento >1500g, estables clínicamente tras 4-7 días de terapia con CPAP-N de flujo variable: 1) descenso progresivo de la PEEP y la FiO₂ hasta llegar a aire ambiente y PEEP de 4cmH₂O, para mantener SaO₂>90%, seguido de retirada completa a nada; 2) cambio a cánulas nasales de bajo flujo 0,2L/min. Encuentra que a los 28 días hay más

prematuros en VNI en el grupo CPAP que en el grupo de bajo flujo ($p < 0,0005$) sin que esta diferencia se mantenga a las 36 semanas de EGC.

En 2016 otra revisión sistemática llevada a cabo por Bamat et al. concluían que el método de destete basado en descansos cíclicos del CPAP podía no ser beneficioso para el recién nacido a causa del desreclutamiento secundario y que la edad gestacional es el valor más predictivo de fracaso del destete. Alertaban además sobre la alta tasa de fracasos de destete en los estudios revisados, exponiendo la preocupación por la retirada temprana o prematura de la CPAP-N en la práctica clínica con los efectos secundarios deletéreos que ello conlleva. Amatya et al. en 2015 ya habían adelantado en otra revisión que la mayor tasa de éxito de destete sucedía entre las 32 y 33 semanas de EGC.

En 2017 Amatya et al. comparan dos métodos de destete: descenso progresivo de la PEEP hasta PEEP de 3 cmH₂O y FiO₂ 21% vs retirada súbita desde PEEP 5cmH₂O y FiO₂ 21%) en 70 prematuros entre 26 y 32 SG. Encuentra que la tasa de éxito de destete es mayor en el grupo de descenso progresivo de la PEEP sin diferencias significativas en otras variables (EGC o peso en el momento de la retirada del soporte, días totales de CPAP o sepsis).

Finalmente en 2018 Jensen et al. llevan a cabo un estudio clínico randomizado y multicéntrico en 372 prematuros <32 SG comparando de nuevo descenso progresivo de la PEEP vs retirada súbita de la CPAP-N. Al igual que Amatya, también encuentran mayor tasa de éxito de destete en el grupo de descenso gradual de la PEEP, sin diferencias estadísticamente significativas en otras variables secundarias (peso, duración de la CPAP y de la oxigenoterapia, EGC en el momento del destete definitivo o la estancia hospitalaria). En el mismo año Eze publica un estudio clínico en el que compara dos métodos de destete en 86 prematuros <31SG que hayan recibido al menos 24 horas de CPAP y se encuentren respiratoriamente estables en CPAP-N (5-6cmH₂O) y FiO₂ ≤30% para SaO₂ >86%. El primer método consiste en realizar descansos cíclicos a cánulas <2lpm y el segundo en realizar descenso gradual de la PEEP hasta 5cmH₂O y posteriormente retirada a aire ambiente o cánulas <2lpm. No encuentra diferencias entre ambos grupos en el éxito de destete, definido como al menos 7 días desde la retirada definitiva de la CPAP-N.

3.4 ¿Cuándo empezar el destete?

Es evidente que el destete debería comenzarse cuando el paciente está preparado para ello. Sin embargo ponerse de acuerdo en cuál es el momento idóneo no parece ser tan fácil. De hecho, dentro la literatura revisada los criterios de estabilidad muchas veces difieren entre unos y otros estudios y en otras muchas ocasiones ni siquiera se exponen claramente. Veamos algunos ejemplos.

-Todd et al. 2012 definen como criterios de estabilidad:

- I. PEEP 4-6cmH₂O
- II. FiO₂ <26% para mantener SaO₂ >87%
- III. Frecuencia respiratoria < 60rpm y ausencia de tiraje significativo
- IV. < 3 episodios de apneas (<20 seg) que revierten solas y/o desaturaciones (<87%) y/o bradicardias (<100lpm)en 1 hora en las 6 horas previas
- V. Ausencia de ductus arterioso en tratamiento o sepsis
- VI. Retirada de la CPAP durante 15 minutos en la higiene bien tolerad

-Singh et al. 2006 mencionan sólo la necesidad de FiO₂ <30%

-Soe et al 2008 sugieren los siguientes criterios para no empezar el destete como “*not to wean NCPAP criteria*”:

- I. FiO₂ >40%
- II. pH<7,25)
- III. bradicardias/desaturaciones frecuentes o significativas (>5 episodios autolimitados en una hora; 1 episodio que requiera estimulación en una hora o la presencia de un episodio que requiera ventilación con ambú)

-Amatya et al. 2015 en su revisión extrapolan y proponen como criterios de estabilidad:

- I. PEEP 5 cmH₂O
- II. FiO₂ 21% para SaO₂ >90% la mayor parte del tiempo
- III. Ausencia de trabajo respiratorio significativo (<2h con frecuencia respiratoria >60 rpm y ausencia de tiraje marcado)
- IV. < 2 episodios de apneas en 12h o <3 en 24h habiendo requerido una de ellas ventilación con presión positiva
- V. Ausencia de procesos intercurrentes (Ductus en tratamiento o sepsis)
- VI. Tolerancia a la retirada de la CPAP al menos 15 minutos durante la higiene por parte de enfermería

-Heiring et al. 2015 utilizan los siguientes criterios:

- I. FiO₂ <30% para SaO₂ >90%
- II. Ausencia de trabajo respiratorio (<60rpm y ausencia de tiraje)
- III. Ausencia de episodios de apneas que requieran ventilación con presión positiva
- IV. < 6 episodios de apneas, bradicardias (<90lpm)/desaturaciones (<85%) en 24 horas
- V. Ausencia de atelectasias o infiltrados en la radiografía

3.5 ¿Cuándo ha fracasado el destete?

Algo parecido nos encontramos con la definición de fracaso del destete, tanto en lo que respecta a los criterios propiamente dichos, como al tiempo desde que se retiró el soporte respiratorio o se dio por finalizado el destete.

De esta manera Todd et al. proponen como tiempo necesario para considerar que el destete se ha realizado con éxito 5 días, sin que se cumplan 2 o más de los siguientes criterios:

- I. Aumento del trabajo respiratorio y >75rpm
- II. > 2 episodios de apnea/bradicardia/desaturación en 1 hora en un periodo de 6 horas
- III. FiO₂ >25% para mantener SaO₂>86%
- IV. pH<7,2

- V. PaCO₂ >65mmHg
- VI. Una apnea que requiera ventilación con presión positiva

Singh et al. 2006 sólo mencionan el criterio tiempo, que establecen en 7 días sin soporte.

Soe et al. 2008 definen como criterios de fracaso los mismos que “*not to wean*” y establecen en 6 días los necesarios para definir éxito de destete.

Hearing et al. 2015 no definen el tiempo pero sí que establecen como criterios de fracaso:

- I. Estando con cánulas de bajo flujo, necesidad de >0.2L/min para mantener SaO₂ >90%
- II. Trabajo respiratorio con pCO₂ >65mmHg y pH<7,25 más de 6 horas
- III. > 2 episodios de apnea o bradicardia en 6h que requieran estimulación o ventilación con presión positiva

Finalmente Amatya et al. 2015 exigen 7 días de estabilidad clínica sin que presenten los siguientes criterios:

- I. Aumento del trabajo respiratorio (>60 rpm >2h)
- II. > 2 episodios de apneas/bradicardias o cianosis en 12h o >3 en 24h, requiriendo una de ellas ventilación con presión positiva
- III. Necesidad de O₂ >FiO₂ 21% para mantener SaO₂ >90%
- IV. pH<7,2, PaCO₂ >65mmHg y PaO₂<50mmHg

Llegados a este punto, cabría hacer una puntualización respecto al rango de saturación de oxígeno óptimo deseado en los prematuros, que habitualmente se ha considerado como el rango de oxigenación que permita el mejor desarrollo a corto y largo plazo sin aumentar los efectos indeseados. Los efectos de la hiperoxia y estrés oxidativo secundario en los diferentes tejidos en desarrollo, es algo que ha preocupado desde siempre a los neonatólogos y es por ello que han sido foco de muchas investigaciones desde hace más de 70 años, sin poder a pesar de todo llegar a un consenso.

Por ejemplo, se demostró cómo el desarrollo de la ROP está estrechamente vinculado a una temprana exposición a altos niveles de oxígeno desde el nacimiento. A su vez, también hay datos que sugieren que, según aumentan las demandas metabólicas del ojo en desarrollo, la hipoxia puede ser deletérea ya que estimula la producción de factor de crecimiento endotelial. Altos niveles de este factor estimulan a su vez la neovascularización de la retina, lo que aumenta el riesgo de fibrosis y desprendimiento de la misma. Estos descubrimientos sugieren que más que la hiperoxia o la hipoxia en sí mismas, son las fluctuaciones amplias de la SaO₂ lo que se asocia a mayor riesgo de ROP grave.

La hiperoxia, como vimos previamente, también se ha relacionado con el desarrollo de la DBP, al actuar como inhibidor del crecimiento pulmonar.

El estrés oxidativo también se ha vinculado con dos alteraciones neurológicas importantes en el prematuro: la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular, cuyo periodo crítico de aparición y desarrollo son los primeros 4-5 días de vida.

Finalmente algunos estudios también han señalado la asociación entre la exposición prolongada a oxígeno (>3 minutos) en la transición a la vida extrauterina en recién nacidos con asfixia al nacimiento y el cáncer, especialmente el linfoma.

Con todo esto la tendencia inicial fue establecer rangos más bajos de SaO₂ para prevenir la ROP, sin embargo no tardaron en surgir nuevas inquietudes relacionadas con la morbilidad y mortalidad asociadas a niveles bajos de SaO₂ (<90%), que fueron las que motivaron la realización de uno de los estudios más grandes sobre el tema: el NeOProm (*Neonatal Oxygenation Prospective Metanalysis Collaboration*). Este metanálisis engloba tres ensayos clínicos aleatorizados que comparan dos grupos de rango de SaO₂ (85-89% vs 91-95%) en un total de 4965 prematuros <28 SG: el SUPPORT (*SURfactant Positive Pressure and Oxygenation Randomized Trial*), el BOOST II (*Benefits Of Oxygenation Saturation Targeting*) y el COT (*Canadian Oxygen Trial*). Aunque presentan algunas diferencias en la estructura, el diseño general común es bastante similar y comparable. Los resultados mostraron que el grupo del rango más bajo de SaO₂ presentaba un riesgo aumentado de mortalidad, sobre todo en los pequeños para la edad gestacional y de enterocolitis necrotizante (ECN), mientras que el grupo de rango más alto se asociaba a mayor incidencia de ROP grave y DBP. La

Cochrane publicaba en 2017 una revisión final 5 estudios de calidad, donde concluía que el rango bajo de SaO₂, en comparación con el alto, se asociaba a mayor riesgo de mortalidad previo al alta y a los 18-24 meses de EGC, y mayor riesgo de ECN. Disminuía sin embargo el riesgo de ROP grave y DBP sin diferencias en las tasas de ceguera, sordera, parálisis cerebral u otras comorbilidades a los 18-24 meses de EGC.

Las recomendaciones de la Cochrane, así como de otras academias internacionalmente reconocidas (*Committee on Fetus and Newborn of the American Academy of Pediatrics*) o de los estándares europeos sugieren como rango óptimo de SaO₂ 90-94/95%, estableciendo las alarmas de los monitores en 88-89% y 95-96%.

3.6 . Conclusiones

Con la evidencia científica actual parece complicado hacer unas recomendaciones generalizadas de la mejor estrategia de destete. Pero sí que podríamos intentar resumir lo expuesto en los siguientes puntos clave:

Respecto al “cómo” la literatura parece inclinarse más hacia métodos que contemplen el descenso progresivo de la PEEP seguido o no de cambio a otro tipo de oxigenoterapia, evitando los descansos cíclicos.

Respecto al “quien” y el “cuándo” sí que se menciona la preocupación creciente de una retirada precoz o prematura de la CPAP con altas tasas de fracaso, sobre todo en los más prematuros, siendo las 32-33 semanas de EGC la edad en la que parece que están más preparados para la retirada definitiva de la CPAP-N. De la misma manera la falta de una definición homogénea en cuanto a los criterios de estabilidad y fracaso dificulta la interpretación de algunos resultados o la comparación entre varios estudios, por lo que hace falta más homogeneidad y claridad en este punto. Y aunque el “dilema del oxígeno” no está completamente resuelto, parece razonable, por las últimas recomendaciones, proponer como objetivos de SaO₂ 90-94/95% y las alarmas en 88/89-95/96%, siendo menos permisivos con los pequeños para la edad gestacional, y evitando fluctuaciones importantes y frecuentes de O₂, sobre todo los primeros 3 días de vida.

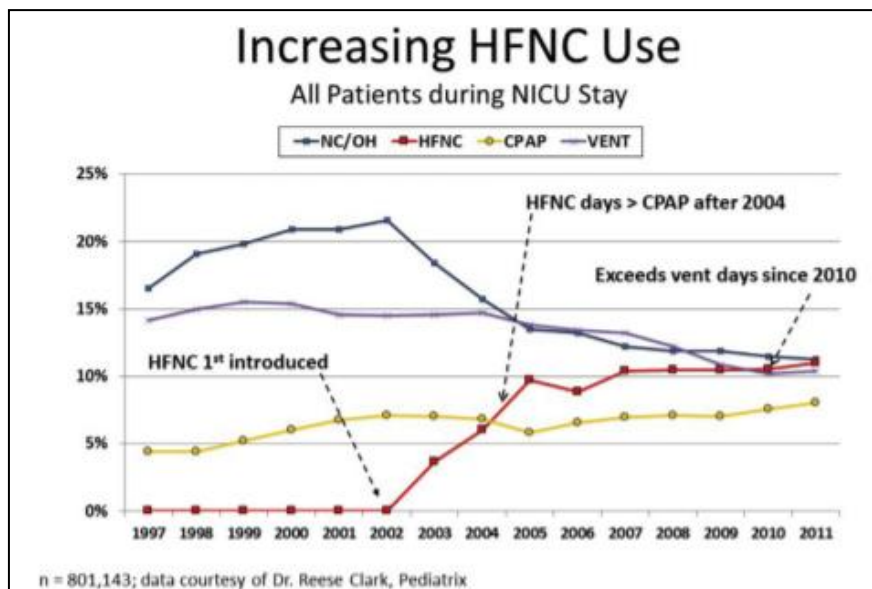
Respecto al “por qué” es importante que se siga investigando sobre la mejor estrategia de destete, parece que es el único punto en el que hay consenso.

**4. UNA NUEVA MODALIDAD DE SOPORTE RESPIRATORIO
NO INVASIVO:**

**LAS CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO,
CALIENTE Y HUMIDIFICADO**

Todo el escenario expuesto hasta ahora (el uso de la VNI como “gold standard” en el manejo de la patología pulmonar del prematuro, las limitaciones de la CPAP-N y la controversia respecto a la mejor estrategia de destete) ha hecho que en los últimos años cobre cada vez más protagonismo a nivel internacional una nueva modalidad de soporte respiratorio no invasivo: las cánulas nasales de alto flujo, caliente y humidificado, conocidas en inglés por sus siglas HHHFNC (*heated-humidified-high flow nasal cannula*), y a las que me referiré a partir de ahora como CNAF. Su aplicación clínica podría suponer una nueva estrategia en el manejo del destete respiratorio de los prematuros con patología pulmonar crónica. Podría disminuir el tiempo de exposición del recién nacido prematuro a la CPAP, facilitar el avance hacia la respiración espontánea y el alta hospitalaria. Sin embargo, la evidencia científica actual no es suficiente para apoyar su empleo generalizado.

Figura 8. Tendencia de la utilización del alto flujo



4.1 Definición

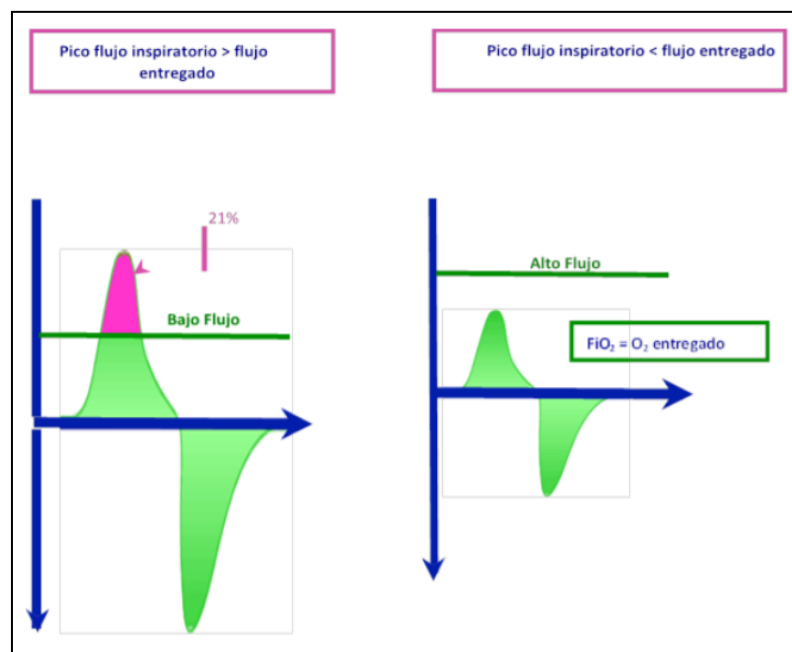
La oxigenoterapia de alto flujo cada vez más se describe dentro de las modalidades que existen de VNI, ya que comparte muchos de los efectos y beneficios de la misma. Una modalidad más con un papel cada vez más bien definido, y no sustituto o alternativa a los soportes de presión positiva controlada, sino un paso previo o posterior según la patología y el paciente.

También es importante diferenciarla de la oxigenoterapia de bajo flujo, con la que comparte una interfase similar (dos tubos finos <1cm de largo que ocluyen parcialmente

las narinas), que no idéntica, y con la que generalmente se administran flujos $<1\text{L}/\text{min}$, donde el gas es de O_2 puro, sin calentar ni humidificar.

Generalmente se entiende por terapia de alto flujo la administración de un flujo de oxígeno mezclado con aire, idealmente por encima del flujo pico inspiratorio del paciente, 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 ($34\text{-}40^\circ\text{C}$). La calidez y la alta humedad en fase vapor hacen que de esta manera se toleren fácilmente flujos nasales más elevados sin sangrado o sequedad nasal: se previene la pérdida de agua por la vía aérea, el enfriamiento, las secreciones espesas y la irritación nasal. Determinar qué consideramos flujo elevado en el neonato también ha sido motivo de controversia. Dicho flujo va a depender del tiempo inspiratorio y de la frecuencia respiratoria real del paciente, lo que podría suponer flujos que variarían de 2 a 5 veces el volumen minuto teórico. Encontrar y ajustar bien este flujo a cada paciente es quizás uno de los mayores retos actuales de la terapia de alto flujo. Habitualmente en neonatos hasta ahora se ha considerado un flujo $>1\text{-}2\text{lpm}$, aunque, revisando la literatura, sigue habiendo controversias, y hay quien considera alto flujo flujos superiores a $0,5\text{-}1\text{L}/\text{min}$ (Abdelhady et al. 2011, Badiie et al.2015), y quien usa flujos más elevados: $\geq 2\text{lpm}$ (Hough 2012, Manley 2012, Shetty 2016); $\geq 3\text{lpm}$ (Yoder 2013, Saslow et al.2006) o incluso $\geq 6\text{L}$ (Shetty et al. 2016). Sin embargo, cada vez más parece que la tendencia es a utilizar flujos más elevados.

Figura 9. Mecanismo por el que el alto flujo obtiene mejores concentraciones de O_2 en relación a los sistemas de bajo flujo



4.2 Fisiopatología. Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción que determinan los efectos terapéuticos de la oxigenoterapia de alto flujo se asemejan mucho a los descritos para la VNI, a destacar:

4.2.1 Aumento de FiO₂

- El flujo de gas elevado por encima del flujo pico inspiratorio del paciente evita el arrastre secundario de aire ambiente.
- Proporciona depósitos anatómicos de oxígenos utilizando nasofaringe y orofaringe

4.2.2. Lavado del espacio muerto de la vía aérea (Dysart 2009; Frizzola 2011)

El espacio muerto extratorácico es proporcionalmente de dos a tres veces mayor en niños que en adultos, y mayor en neonatos que en niños. 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 en oxígeno alveolar son inferiores y las concentraciones de dióxido de carbono 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. 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 de espacio muerto afecta directamente a las necesidades de volumen tidal o de frecuencia respiratoria, y en consecuencia al trabajo respiratorio, incluso en personas sanas.

En consecuencia, en la época neonatal, el efecto del lavado del espacio muerto en la oxigenación y eliminación de CO₂ es mucho mayor que en otras etapas de la vida.

En este aspecto la oxigenoterapia de alto flujo puede mejorar la eficiencia respiratoria al inundar el espacio anatómico nasofaríngeo con un flujo elevado y constante y contribuir a la disminución del trabajo respiratorio y al lavado de CO₂ evitando la reinhalación de aire espirado.

4.2.3. Aporta cierto grado de presión faríngea positiva (4-8cmH20)

Estudios en animales y humanos han demostrado que el alto flujo (a flujos entre 2 y 10 lpm) es capaz de generar un cierto grado de presión positiva al final de la espiración tanto en la vía aérea como en la faringe (Frey 2001; Srenenan 2001; Spence 2007; Wilkinson 2008; Lampland 2009, Frizzola 2011). Esta presión depende del ratio del diámetro cánula/nariz, del flujo y de si la boca está abierta o cerrada. En todo caso no es predecible ni regulable, a diferencia de lo que pasa en la VNI. Se trata pues de un flujo fijo que genera presiones variables. Como evidencian Manley y Owen (2016), la evidencia científica a propósito de la presión generada por las CNAF es muy controvertida. Respecto a la relación entre presión y fuga por la boca, Kubicka (2008) encontró que con la boca abierta no se generaba alguna presión; en contraposición Sivieri demostró, en un modelo in vitro, que se conseguían presiones muy elevadas con la boca cerrada; mientras Wilkinson no encontró ninguna relación entre PEEP y fuga por la boca. Algo similar sucede con el flujo: hay quien sostiene que flujos elevados pueden generar presiones muy elevadas y quien, a igualdad de flujo, encuentra que apenas se llega a la PEEP que habitualmente se maneja con la CPAP-N. Nielsen et al (2018) en un modelo in vitro demostró que hay una relación no lineal entre el flujo (máx. 8lpm utilizados) y la PEEP (máximo 6cmH20) manteniendo la boca sellada, disminuyendo hasta en un 50% en los modelos con la boca abierta. Dicha variabilidad se explica en parte por la misma variabilidad inter-investigadores respecto a los métodos elegidos para medir la presión (intrafaringea, esofágica, intratraqueal...) como a las interfaces utilizadas, el flujo empleado...Por tanto se podría intentar resumir la evidencia descrita hasta ahora en que:

- La presión generada es similar, o incluso algo menor, que la que se maneja habitualmente con la CPAP-N
- La presión aumenta al aumentar el flujo
- La presión aumenta al disminuir el peso del paciente
- La presión es extremadamente variable entre pacientes, y en función de las fugas por boca y nariz.
- La presión positiva de las CNAF no es estable ni controlable, tampoco parece peligrosa si se maneja según las recomendaciones de no obturar totalmente las fosas nasales.

En cualquier caso, la presión generada por las CNAF también parece favorecer en cierto grado:

- La reducción del trabajo respiratorio: sobre todo con flujos $>2\text{lpm}$ (Saslow 2006, Lampland 2009, Rubin 2013, Shetty 2016)
- La disminución del colapso faríngeo
- La reducción de apneas obstructivas
- Mantiene la capacidad funcional residual, disminuyendo la formación de atelectasias y mejorando la relación ventilación-perfusión
- La estimulación del centro respiratorio

4.2.4 Efectos del gas humidificado y caliente:

Es uno de los puntos más destacados que la diferencia de la oxigenoterapia de bajo flujo

- Disminuye la resistencia en la mucosa nasal inducida por el gas seco y frío, un punto importante dado que estas resistencias constituyen casi el 50% de la resistencia total del sistema respiratorio.
- Reduce el trabajo metabólico necesario para calentar y humidificar el aire externo.
- Produce un efecto beneficioso sobre el movimiento ciliar y el aclaramiento de secreciones.
- Mejora la complianza y el volumen pulmonar
- Evita la respuesta broncoconstrictora que provoca el gas frío y seco.
- Mayor comodidad y mejor tolerado a flujos elevados.

4.2.5 Reducción de las resistencias inspiratorias

La nasofaringe es distensible y crea una resistencia inspiratoria al paso de aire. Administrando un flujo nasofaríngeo más alto que el flujo inspiratorio pico del individuo esta resistencia se minimiza. Esto se traduce en una disminución del esfuerzo respiratorio. En la espiración predomina el efecto Coanda.

4.2.6 Mayor confort

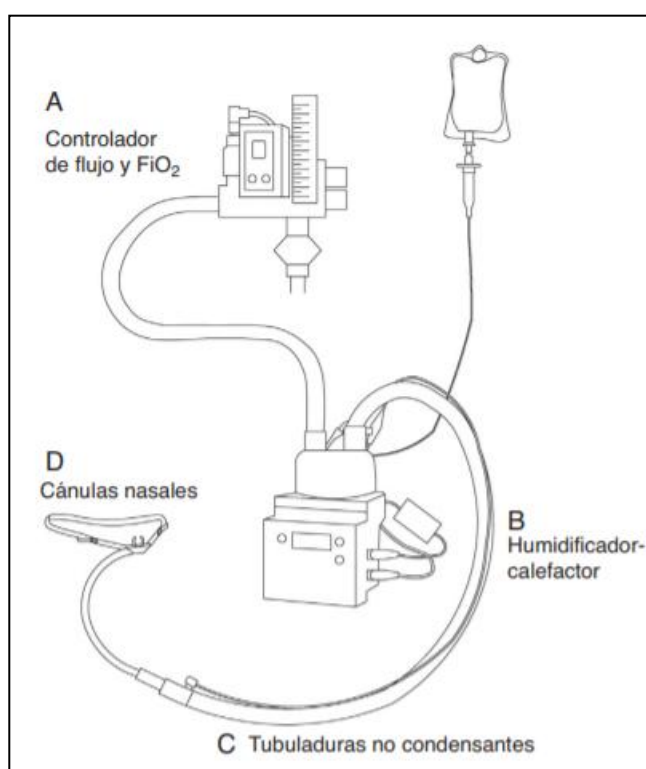
Las CNAF favorecen el contacto y la interacción con los padres (Klingenberg2013). Dicha percepción también es compartida por el personal sanitario, sobre todo de enfermería, quien destaca la facilidad de aplicación y monitorización respecto a la

CPAP-N. (Ojha 2013, Roberts 2014). Osman et al. 2015 demostraron que el uso de las CNAF se asociaba a menores puntuaciones en la escala de dolor (PIPP) y menores concentraciones salivares de cortisol ($p < 0,01$) respecto a la CPAP-N.

4.3 Modos y sistemas de aplicación

Para la aplicación de oxigenoterapia de alto flujo se necesita: 1) una fuente de gas (aire y oxígeno) y generador de flujo con la que se puede controlar el flujo y la FiO_2 ; 2) un humidificador calentador; 3) un circuito que impida la condensación del agua; 4) una interfase.

Figura 10. Esquema del sistema de oxigenoterapia de alto flujo



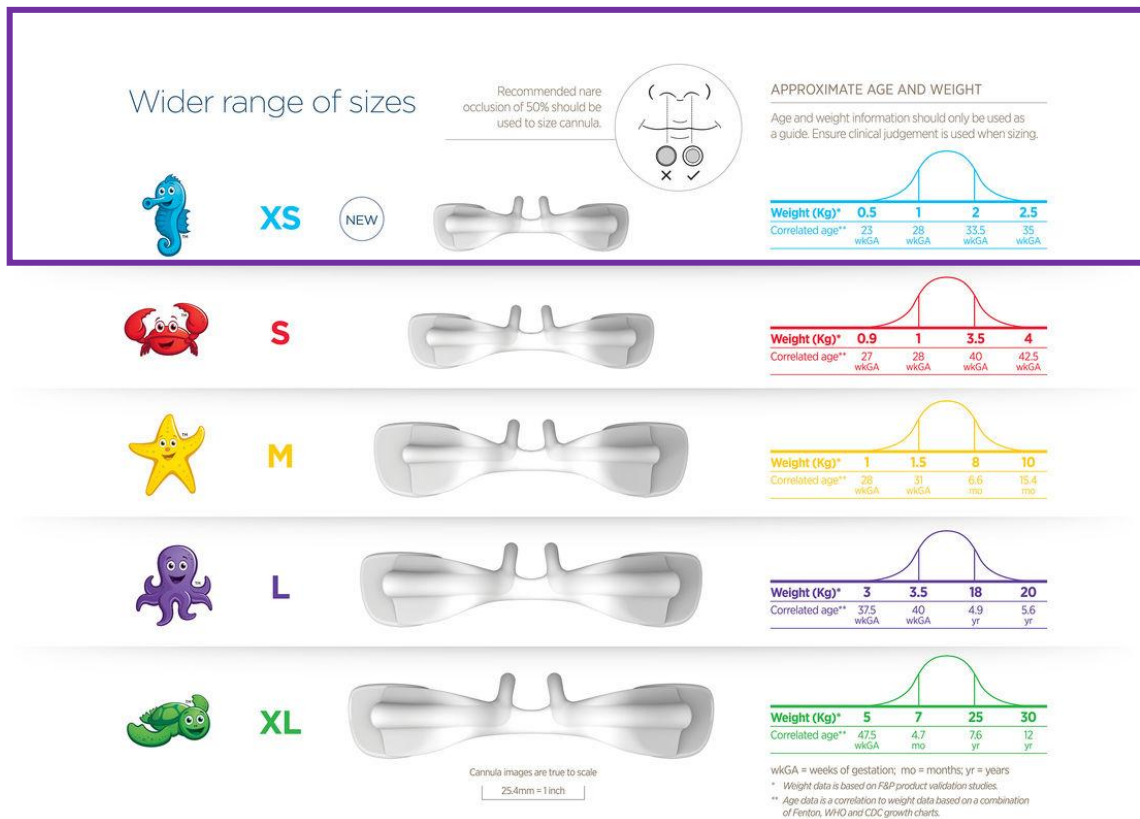
4.3.1 La interfaz

Las gafas-cánulas nasales son más cortas que las convencionales para impedir la pérdida de calor y el aumento de resistencia. Hay de diferentes tamaños según los flujos empleados y el tamaño del paciente. Deben tener un diámetro externo menor que el diámetro interno de la nariz (aproximadamente el 50%) para no ocluir completamente esta y prevenir excesos de presión y úlceras por decúbito. Debe dejarse una distancia de

al menos 2mm desde el tabique a las cánulas. En neonatos generalmente se encuentran tres tamaños diferentes, también según la casa comercial:

- Para prematuro: peso estimado entre 1-3Kg, diámetro externo 2.4mm, ancho del septo 2.5mm. Los flujos permitidos máximos son entre 6-8lpm. Recientemente se ha empezado a comercializar un nuevo fungible para los más pequeños <1kg.
- Para recién nacido a término: peso estimado 2-8kg, diámetro externo 2.4mm, ancho del septo 3,5mm. Flujo máximo 8lpm
- Para lactantes: peso estimado 3-15kg, diámetro externo 2,7mm, ancho del septo 4,5mm. Flujo máximo 20lpm

Figura 11. Interfases de alto flujo



4.3.2 El generador de flujo

Hay diferentes opciones, aunque las más conocidas en Europa son 2: *Vapotherm*® y *Fisher and Paykel*® : *Vapotherm*® empezó en el año 2000 y mejoró su sistema en el 2005. Incorpora un sistema de cartucho patentado de transferencia de vapor que permite que el vapor de agua se difunda en el caudal de gas respiratorio mientras se calientan los gases a la temperatura prescrita. Emplea un tubo de suministro de triple lumen

recubierto y cánulas nasales patentadas y optimizadas para mantener la temperatura y minimizar la condensación. Fisher and Paykel® apareció en el 2006 y utiliza un humidificador de placa caliente y una tubuladura con calentador que permite mantener caliente el aire y evitar condensaciones.

Figura 12 Sistema Fisher & Paykel



Figura 13. Sistema Vapotherm



4.4 Uso clínico

Desde que salieron los primeros artículos sobre la utilización de las CNAF en la población neonatal, son muchas las publicaciones que han intentado arrojar más luz sobre el papel específico del alto flujo en el manejo respiratorio del recién nacido. Desde el manejo del distrés respiratorio en las primeras horas de vida o tras la extubación, hasta su papel en las bronquiolitis o en los post-operados de cirugía cardíaca e incluso en la estabilización en sala de parto. Sin embargo, las diferencias metodológicas de los estudios publicados hasta el momento (diferentes flujos utilizados, desconocimiento del tamaño de cánulas empleadas, falta de humedad y calor en el gas empleado...) hacen que resulte complicado extraer unas recomendaciones concluyentes

tanto respecto a sus indicaciones como a la comparación con una presión de CPAP-N (Cochrane 2016).

4.4.1. La terapia de alto flujo en la estabilización en sala de partos

Hay un único estudio observacional al respecto, publicado en 2016 por Reynolds et al. donde muestran la estabilización en sala de partos con CNAF (6-8lpm) en 28 prematuros entre 23+4 y 29+6 SG con una media de peso al nacer de 876g. De estos, 3 fueron intubados ya en sala de partos y de los 25 restantes la mitad (12) requirieron la administración de surfactante. De los 13 restantes, 11 se mantuvieron el alto flujo durante 72 horas más. Es un estudio casi anecdótico, dado que, como expone Manley en una editorial, la evidencia que hay respecto a la estabilización en sala de partos con CPAP-N es tan alta, que no debería cambiarse dicha práctica sin estudios potentes y randomizados que la avalen.

4.4.2. La terapia de alto flujo en el manejo del SDR

Yoder 2013 en un estudio multicéntrico de 125 prematuros >28 SG compara CANF (3-5lpm) vs CPAP-N (5-6cmH20) como primer soporte respiratorio al nacimiento. La variable resultado principal fue la necesidad de intubación en las 72h siguientes al inicio del soporte no invasivo. No encuentra diferencias estadísticamente significativas respecto a la variable principal pero sí que objetiva una mayor duración del soporte respiratorio en el grupo del alto flujo ($p<0,1$) y menores tasas de trauma nasal también en este grupo ($p=0,47$).

Ciuffini 2014 compara las CNAF (4-6lpm) y el CPAP-N (4-6cmH20) como primer soporte respiratorio del SDR en 177 prematuros entre 29 y 36 SG. La media de edad de la población resulta de 33 SG y un peso al nacer de 1900g. Define como variable principal la necesidad de intubación en las primeras 72 horas (excluyendo la técnica INSURE para administrar surfactante). No encuentra diferencias estadísticamente significativas, aunque hay mayor proporción de prematuros en el grupo de alto flujo que precisan intubación (13% vs 5% $p=0.11$).

Kugelman 2015 estudia a una población de 76 prematuros <35 SG con peso al nacimiento >1000g y clínica de SDR. La media de edad fue de 33 SG y el peso de 1800g. Se comparó alto flujo (1-5lpm) o VNI sincronizada (PIP 14-22cmH20, PEEP 6cmH20 y 12-30 insuflaciones por minuto). La variable principal fue el fracaso respiratorio con escalada a un soporte respiratorio mayor. Concluyen que no encuentran

diferencias en la tasa de intubaciones por fracaso respiratorio entre los dos grupos, si bien en el grupo del alto flujo hay una mayor duración del soporte respiratorio ($p=0,006$).

Una revisión publicada en la Cochrane en 2016 expone que, en los 5 estudios seleccionados, parece no haber diferencias entre las dos terapias para el manejo del distrés respiratorio en prematuros. Si bien destaca la variabilidad entre los estudios respecto a la EG de la población seleccionada y los flujos empleados, lo que dificultaría la generalización de dichas conclusiones.

Roberts et al. 2016 publica los resultados del HIPSTER trial, un estudio multicéntrico de no inferioridad, en el que se incluyen 564 prematuros ≥ 28 SG con SDR que han estado < 4 h en VNI y que no han recibido surfactante y que son aleatorizados a CPAP-N (4-8cmH₂O o CNAF 4-8lpm). La variable principal fue el fracaso respiratorio en las primeras 72h. Las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de la CPAP-N, de hecho tuvieron que finalizar el estudio antes de tiempo por este motivo (25,5% la tasa de fracaso en el grupo de CNAF vs 13,3% en el grupo de la CPAP-N $p < 0,001$).

Shin et al. 2017. no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las CNAF (3-7lpm) y el CPAP-N (4-7cmH₂O) en 87 prematuros de EG comprendidas entre 30 y 35 SG a los cuales se les aplicó una de las dos terapias en las primeras 24h de vida. Si bien la tendencia observada es que había más fracaso respiratorio en el grupo del alto flujo (38,1% vs 20,9% $p=0,099$).

Murki et al 2018 en un estudio multicéntrico compara las CNAF (5-7lpm) vs CPAP-N (5cmH₂O) en 272 prematuros ≥ 28 SG y peso ≥ 1000 g con dificultad respiratoria en las primeras 6 horas de vida. Todos los prematuros recibieron CPAP-N en la estabilización inicial al nacimiento. En ambos grupos se utilizó la técnica INSURE para la administración de surfactante en caso de necesidad ($FiO_2 > 30\%$ y radiografía compatible con SDR) volviendo al soporte original una vez finalizado el procedimiento. Al igual que en el HIPSTER trial, la tasa de fracaso respiratorio fue significativamente mayor en el grupo del alto flujo, aun habiendo recibido surfactante (26,3% vs 7,9% $p < 0,0001$).

Finalmente Manley et al. 2019 publican los resultados de un ensayo multicéntrico de no inferioridad en el que participan hospitales no terciarios y donde 754 prematuros ≥ 31 SG y ≥ 1200 g son randomizados a terapia de alto flujo o CPAP en las primeras 24h de vida. No consiguen demostrar la no inferioridad del alto flujo en este escenario y además encuentran mayor tasa de fracaso en el grupo del alto flujo.

4.4.3 La terapia de alto flujo tras la extubación

Collins 2013 compara las CNAF (8lpm) vs la CPAP-N (7-8cmH20) como soporte inmediatamente posterior a la extubación en 132 prematuros intubados <32 SG. La media de edad fue 28SG y el peso al nacer de 1100g. La variable principal fue la necesidad de reintubación en los 7 días siguientes. No encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,14$). La terapia con alto flujo redujo significativamente la lesión nasal grave ($p<0,001$)

Manley 2013 lleva a cabo un estudio multicéntrico de no inferioridad con 303 prematuros <32 SG, que fueron aleatorizados a recibir tras la extubación CNAF (5-6lpm) o CPAP-N (7cmH20). La media de edad fue de 27 SG y el peso al nacimiento de 1000g. En el momento de la extubación tenían una media de 38-43 horas de vida. La variable principal fue el fracaso respiratorio en los 7 días posteriores. No encontraron diferencias estadísticamente significativas, así como tampoco en la necesidad de reintubación ($p=0,12$). Evidencian menos tasas de lesión nasal en el grupo del alto flujo ($p=0.01$).

Yoder 2013 incluye 226 prematuros >28 SG y compara CANF (3-5lpm) vs CPAP-N (5-6cmH20) tras la extubación. La media de edad fue de 33 SG y peso al nacer de 2100g. La variable resultado principal fue la necesidad de intubación en las 72h siguientes, no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Mostafa-Gharehbaghi 2014 compara la aplicación de CNAF(6lpm) vs CPAP-N (5-6cmH20) en 85 prematuros entre 30 y 34 SG, tras la técnica INSURE. La media de edad fue de 32 SG y el peso al nacer de 1900g. La variable principal fue la reintubación en las siguientes 72 horas a la administración del surfactante, para la que no encuentra diferencias estadísticamente significativas. El grupo de CNAF presenta sin embargo menos tasa de lesión nasal ($p=0,007$).

La revisión de la Cochrane de 2016 concluye que del análisis de ocho estudios seleccionados, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el alto flujo y la CPAP-N como terapias de soporte tras la extubación respecto a las variables principales (fracaso respiratorio, reintubación, muerte o DBP). Se observa una tendencia a menor riesgo de neumotórax y ECN en el grupo del alto flujo, aunque no es estadísticamente significativa. Sin embargo sí que se demuestra menor riesgo de trauma nasal en el grupo del alto flujo (estadísticamente significativo). Resalta en sus conclusiones la falta de estratificación por subgrupos de EG en la mayoría de los

estudios, lo que no permite generalizar dichos resultados para los más prematuros (<28SG).

Soonsawad 2017 aleatorizó a 49 prematuros <32 SG y <1500g intubados a dos grupos de soporte post-extubación: grupo de CNAF (4lpm en <1000g y 6lpm en >1000g) vs CPAP-N (PEEP \leq 6cmH20). La edad media fue de 27,5-28 SG y el peso 990g, y en el momento de la aleatorización de 28,5 EGC en el grupo del alto flujo y 30 de EGC en el grupo CPAP-N. La variable principal analizada fue la necesidad de reintubación en las 72h posteriores a la randomización, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (p 0,47).

Hong et al. concluyen en un meta-análisis en 2018 que, si bien el CPAP parece asociarse a una menor tasa de fracaso de extubación respecto a la terapia de alto flujo, también se asocia a mayor incidencia de trauma nasal y neumotórax.

4.4.4 La terapia de alto flujo en el destete de la VNI

Abdel Hady 2011 compara la CPAP-N (5cmH20) y las CNAF 2lpm como método de destete en 60 prematuros >28 SG que estaban estables previamente en CPAP-N (5cmH20 FiO2 <30%). La edad media fue de 31 SG y el peso de 1600g. Las variables principales analizadas fueron la duración del soporte respiratorio y del oxígeno, que fueron significativamente mayores en el grupo del alto flujo (p<0,05 y p< 0,001 respectivamente).

Fernández Álvarez 2014 realiza un estudio retrospectivo en 79 prematuros \leq 28 SG y peso al nacer \leq 1250g que estando en CPAP-N (4cmH20 y FiO2 <40% para SaO2 >84%) se aleatorizan a dos estrategias de destete: 1) cambio a cánulas de bajo flujo <0,3lpm; 2) CNAF 2lpm. La edad media fue de 27 SG. No se especifica la EGC. Las variables principales analizadas fueron; días de CPAP-N, incidencia de trauma nasal, fugas aéreas, y DBP. Los resultados evidenciaron que las CNAF reducía los días de CPAP-N (p=0,001) y la incidencia de trauma nasal (p=0,002) sin cambios en la incidencia de DBP (p=0,5).

Badiee 2015 recluta 89 prematuros entre 28 y 26 SG estables en CPAP-N 5cmH20 y FiO2 <30% y los randomiza a seguir en CPAP-N o cambiar a CNAF 2lpm. La media de edad de la población también fue de 31SG. La media de EGC en el inicio del destete fue de 33,5 EGC en el grupo que permanece en CPAP-N y 32,2 semanas de EGC en el grupo que cambia a CNAF. La variable principal fue la duración de la oxigenoterapia,

que resultó menor en el grupo del alto flujo ($p=0,01$), así como la estancia hospitalaria ($p=0,04$).

Tang 2015 compara cuatro diferentes estrategias de destete en 60 prematuros <30 SG que estaban clínicamente estables en CPAP-N (≤ 5 cmH₂O y $FiO_2 \leq 25\%$ para $SaO_2 > 86\%$): 1) cambio directo a CNAF 6lpm; 2) retirada de la CPAP-N a aire ambiente o cánulas nasales de bajo flujo (≤ 1 lpm); 3) descansos cíclicos de CPAP-N a alto flujo; 4) descansos cíclicos a aire ambiente o cánulas nasales de bajo flujo. La edad media fue de 27,5 SG y la EGC en el momento del destete de 30,5. Analizaron como variables principales: la incidencia de DBP, los días de soporte respiratorio no invasivo, la estancia hospitalaria y los días hasta alcanzar la nutrición enteral por succión. No encontraron diferencias significativas, salvo para los días de soporte respiratorio con CPAP-N que fueron significativamente menores en los grupos que incluían el alto flujo en el método de destete (grupos 1 y 3) ($p=0,009$).

Soonsawad en 2016 publica un estudio en que recluta a 101 prematuros <32 SG y <1500 g clínicamente estables en CPAP-N ($PEEP \leq 6$ cmH₂O y $FiO_2 < 30\%$ para $SaO_2 > 87\%$ y los randomiza a dos grupos de destete: descenso gradual de FiO_2 y PEEP en CPAP-N vs CNAF (4lpm para <1000 g y 6lpm para >1000 g). La edad media de la población fue de 29 SG y en el momento de la aleatorización, de 31 semanas de EGC. La variable principal fue la duración del destete, para la que no encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,12$). Sí que encontraron diferencias significativas en la incidencia de trauma nasal, a favor del grupo de alto flujo ($p=0,01$).

4.5 Complicaciones

En la práctica clínica los inconvenientes son escasos, ya que es un sistema que es bastante bien tolerado. La principal inseguridad que genera entre los clínicos es el desconocimiento de la PEEP que se está administrando al paciente, con los peligros que ello conlleva. Sin embargo ningún estudio ha encontrado mayor tasa de eventos adversos con el alto flujo que con la CPAP-N.

Por tanto las potenciales complicaciones relacionadas con el alto flujo son:

- La distensión abdominal
- La condensación en la cánula nasal, sobre todo a flujos bajos
- Escape aéreo

- Trauma nasal. Si bien prácticamente casi todos los estudios reportan menores tasas de lesiones nasales en la terapia de alto flujo respecto a otras modalidades de VNI.
- Riesgo de infección, por contaminación del sistema o secundaria a la lesión nasal que se convierte en la puerta de entrada sobre todo de gérmenes gram positivos
- Ruido excesivo. Roberts et al. 2014 en un estudio in vitro demuestran que el ruido generado por las CNAF (2-5lpm) es mayor que el producido por el dispositivo CPAP-N tipo burbujas, siendo en cualquier caso ambos superiores a los internacionalmente recomendados (>45 dB).
- ¿DBP? Si bien algunos estudios han evidenciado una mayor duración del soporte respiratorio al utilizar las CNAF en comparación con la CPAP-N, esto no se ha traducido hasta ahora en una mayor tasa de DBP. Hay que tener en cuenta sin embargo, que esta variable se encuentra siempre como una variable secundaria y que en la mayoría de los estudios no queda reflejada la severidad de la DBP o si se realizó un test de reducción de O₂ para su clasificación. Sin embargo hay un estudio retrospectivo que analiza 2487 prematuros con peso al nacer <1000g que recibieron: 1) CPAP-N; 2) CNAF o 3) CPAP-N y CNAF, en el que concluye que la incidencia de DBP fue mayor en los grupos que utilizaron el alto flujo (p<0.001) (Taha et al 2016).

4.6 Conclusiones

Con lo expuesto hasta ahora y con las recomendaciones existentes hasta el momento actual: ensayos clínicos, meta-análisis, opinión de expertos y práctica clínica, se podía concluir que la terapia de alto flujo es un soporte fácil de usar, seguro, bien tolerado, aceptado por enfermería, por médicos y por las familias, y con buenos resultados clínicos. Por todo ello su papel en el manejo respiratorio de los prematuros en las Unidades Neonatales es cada vez más relevante.

Ahora bien, para su aplicación se deberían tener en consideración algunos puntos fundamentales:

- Asegurarse que el gas sea húmedo y caliente (entre 36-40°C a nivel del termómetro más cercano al paciente).

- Que la interfaz sea la adecuada al paciente, es decir, aquella que deje un 50% de la narina sin ocluir
- Respecto al flujo, la tendencia de los últimos años es a utilizar flujos más elevados (iniciar con 4-6lpm y llegar hasta 8lpm), con los que se ha comprobado mayor beneficio de disminución del trabajo respiratorio sin objetivarse efectos adversos indeseables. (Manley 2016 y Roher 2016)

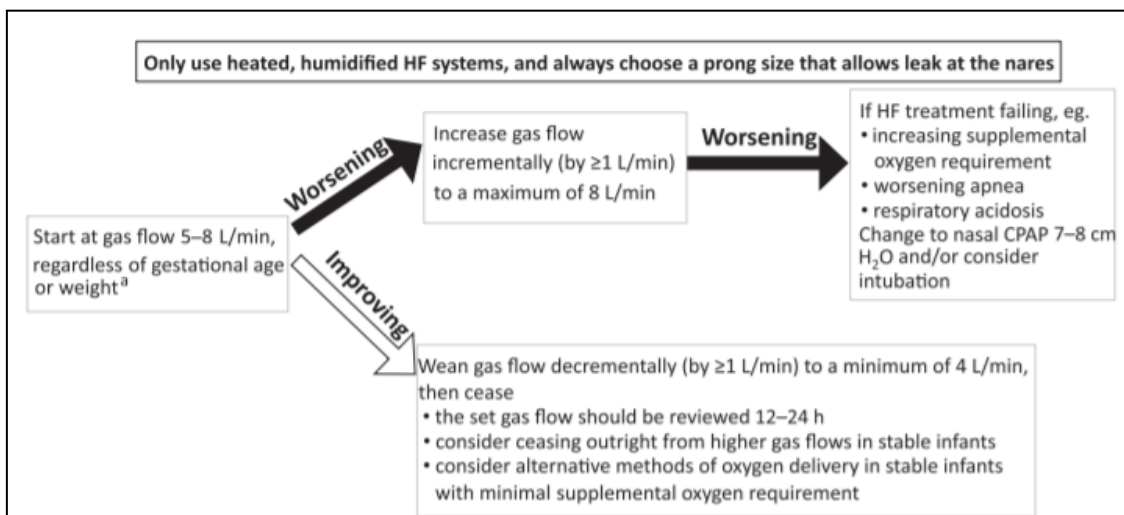
En Neonatología el alto flujo no debería considerarse de manera generalizada como una alternativa a los soportes de presión positiva controlada, pero sí que se se podría considerar su uso (Manley et. al 2016):

- Tras la extubación en prematuros >28SG y >1000g
- Como método de destete de la VNI tras haber realizado un descenso gradual de la PEEP en prematuros >1000g. Aunque las diferencias en la población estudiada y en los protocolos de destete utilizados hacen difícil la generalización de los resultados publicados hasta ahora.
- En caso de lesión nasal en CPAP-N en prematuros estables respiratoriamente

Pero por ahora, se desaconseja:

- En la estabilización de sala de partos
- En el manejo inicial del SDR
- En prematuros de extremadamente bajo peso al nacer

Figura 13. Propuesta de algoritmo para el uso de CNAF en Neonatología (Manley 2016)



HIPÓTESIS DEL TRABAJO

HIPÓTESIS/JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de todos los increíbles avances en el mundo de la Neonatología, los problemas respiratorios siguen suponiendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en los prematuros. A lo largo de los años se han ido desarrollando distintas modalidades de soporte respiratorio, cuyo principal propósito era conseguir proporcionar la mejor forma de “*gentle ventilation*” al pulmón inmaduro y extremadamente vulnerable del prematuro. En este escenario aparecieron las CNAF, cuyo uso en la práctica clínica diaria es ya una realidad cada vez más global. Los resultados de una encuesta a nivel nacional realizada en nuestro Servicio, pendientes de publicación, muestran como el 99% de las unidades neonatales de tercer nivel del territorio nacional utilizan el alto flujo; aproximadamente el 50% lo usa como “alternativa” al CPAP; el 76% en el destete de la VNI, el 50% post-extubación y el 58% en el manejo inicial de la taquipnea transitoria. Sin embargo todavía son muchos los aspectos que quedan por dilucidar o aclarar para que la evidencia científica avale plenamente su utilización.

En el momento en que se planteó el diseño de este proyecto sólo se había publicado el estudio de Abdel-Hady en relación con el alto flujo y el destete de la VNI. Sin embargo era justamente este el escenario que consideramos más interesante para explorar y donde pensamos que el alto flujo podría tener realmente un papel más determinante y beneficioso para los prematuros y sus familias.

Por este motivo creemos tan necesario este estudio: para intentar aportar algo más de evidencia científica a la idoneidad o no idoneidad del empleo de las CNAF en nuestras Unidades Neonatales y su uso en esta población de estudio.

Las hipótesis de trabajo son, por tanto:

1. Las CNAF pueden tener un papel relevante en el destete de la ventilación no invasiva en prematuros con patología pulmonar.
2. Las CNAF son igual de eficaces que la CPAP-N en el destete del soporte respiratorio no invasivo y de la oxigenoterapia en los prematuros con patología pulmonar crónica

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio clínico prospectivo y aleatorizado en el Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona de Abril de 2014 a Diciembre de 2016. El proyecto contó con la VI Ayuda a la Investigación RESPISURF, otorgada por el Grupo de Trabajo "Surfactante y Patología Respiratoria" de la Sociedad Española de Neonatología. El estudio obtuvo el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y Comisión de Proyectos de Investigación del Hospital Vall d'Hebron.

1. Población

Se incluyeron aquellos prematuros ≤ 32 SG con necesidad de soporte respiratorio no invasivo prolongado, que cumplieran los criterios de inclusión y estabilidad definidos en el protocolo y cuyos padres cumplimentaron el consentimiento informado (CI).

Quedaban excluidos de esta manera aquellos prematuros con SDR leve en los que se prevé la retirada del soporte respiratorio no invasivo en las próximas horas o días al inicio del tratamiento.

Tabla XII Criterios de inclusión y exclusión de la población

CRITERIOS INCLUSIÓN (todos)	CRITERIOS EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none">- RNP ≥ 25 SG y ≤ 32 SG- Peso al incluirlos > 1000g- soporte en forma de CPAP-N que no se puede retirar durante la 1ª semana de su indicación- Estabilidad clínica	<ul style="list-style-type: none">- Cardiopatías congénitas- Anomalías congénitas de la vía aérea o la pared torácica-Hipoplasia pulmonar-Hernia diafragmática congénita-Enfermedad neuromuscular-Metabolopatía-Hemorragia intraventricular grado III-IV-Leucomalacia periventricular-Hidrocefalia-Necesidad de tratamiento quirúrgico

Una vez reclutados los pacientes, éstos debían cumplir unos criterios de estabilidad al menos durante 24 horas antes de considerar el inicio del destete respiratorio de la VNI.

Criterios de estabilidad clínica (≥ 24 h)

1. CPAP-N con PEEP ≤ 6 cmH₂O
2. FiO₂ ≤ 0.3 para mantener SaO₂ $> 89\%$
3. Frecuencia respiratoria < 70 rpm
4. Ausencia de tiraje significativo
5. Ausencia de episodios significativos de apneas:
 - a. no requieren ventilación con bolsa y mascarilla,
 - b. < 3 episodios de apneas reversibles espontáneamente (< 20 segundos) y/o desaturaciones ($\leq 86\%$) y/o bradicardias (≤ 100 lpm) en 1 hora en las 6h previas.
 - c. ≤ 6 episodios que requieran estimulación táctil en las 24h previas.
6. pH > 7.25 , pCO₂ < 65 , EB < -10 (capilar o venoso)

2. Intervención

Aquellos pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad y estabilidad y cuyos padres firmaron el CI, fueron asignados a uno de los dos grupos de intervención de acuerdo al resultado de una secuencia aleatoria generada por ordenador. La aleatorización se hizo estratificada según las semanas de gestación (mayor o menor de 28 semanas) y en bloques de tamaño variable. Se dispuso de unos sobres numerados, opacos y cerrados con el resultado de esta asignación, que fueron utilizados de forma consecutiva por el equipo investigador.

2.1 Método 1 (grupo CPAP-N):

Se escogió como método de destete con la CPAP-N el de la reducción gradual de la presión seguida de retirada total, ya que es el que parece más ampliamente respaldado por la evidencia científica, como expusimos anteriormente en la introducción (Cochrane 2011, Bamat et al 2016).

La manera de proceder fue la siguiente: mientras el paciente cumpla los criterios de estabilidad se realiza un descenso gradual de la PEEP (0,5-1cmH₂O/12-24h) hasta llegar al mínimo, que en nuestro caso consideramos 4cmH₂O (Soe 2008, Todd 2012, Fernández-Álvarez 2013, Heiring 2015, Soonsawad 2016).

Una vez estable al menos 12-24 horas con los parámetros mínimos, se procede a la retirada del soporte con CPAP-N quedando en respiración espontánea con cánulas nasales convencionales de bajo flujo, O2 en incubadora o aire ambiente.

Si en algún momento de la intervención de destete el paciente presenta un deterioro clínico (criterios de fracaso) se restablece la PEEP previa y se sube, si precisa, hasta un máximo de 8cmH20 (aumentando 1cmH20/4h). Una vez recuperada la estabilidad clínica, se espera al menos 48h antes de intentar de nuevo el destete. En el caso que ya se hubiese retirado el soporte respiratorio y fracasa, se restablece la CPAP-N en el mismo punto previo a la desconexión o se escala a un soporte mayor.

Tabla XIII Criterios de fracaso del destete (≥ 2)

1. Aumento del trabajo respiratorio (FR >75 rpm >1 h, tiraje intercostal con utilización de músculos accesorios)
2. Aumento del número de apneas y/o bradicardias y/o desaturaciones que necesiten estimulación para recuperarse (>6 en 24h o >2 en 1h), o un episodio que necesite ventilación con presión positiva.
3. Aumento progresivo de las necesidades de O2 hasta un máximo de 0.6 para mantener SaO2 $>89\%$
4. Empeoramiento gasométrico con pH $<7,22$ o pCO2 >65 (capilar o venoso).

2.2 Método 2 (grupo CNAF)

Se cambia el soporte tipo CPAP-N por las CNAF con la misma FiO2 que precisaba en CPAP-N y ajustando el flujo y diámetro de las cánulas al peso actual del paciente. Posteriormente, mientras el paciente siga estable, se va disminuyendo gradualmente el flujo (0,5-1lpm c/12-24h) hasta un mínimo de 3lpm.

Si en algún momento del destete el paciente presenta deterioro clínico (criterios de fracaso) se vuelve al flujo inmediatamente previo y se aumenta, si precisa, 1lpm/4h hasta el flujo máximo (definido como 3L por encima del flujo inicial, teniendo en cuenta que no podremos superar los 6lpm con las *Infant Nasal Cannula* de Fisher and Paykel y los 8lpm con las *Opti-Flow Junior*). No se vuelve a progresar en el destete hasta pasadas al menos 48h desde la recuperación de la estabilidad clínica.

En el caso que persista la situación de inestabilidad respiratoria, una vez alcanzado el flujo máximo permitido, se debe considerar volver al soporte con CPAP-N o mayor, en el caso de requerirlo.

Si por el contrario se mantiene estable clínicamente tras 24h con el mínimo flujo, se procede a la desconexión a respiración espontánea con cánulas nasales convencionales, O2 en incubadora o aire ambiente.

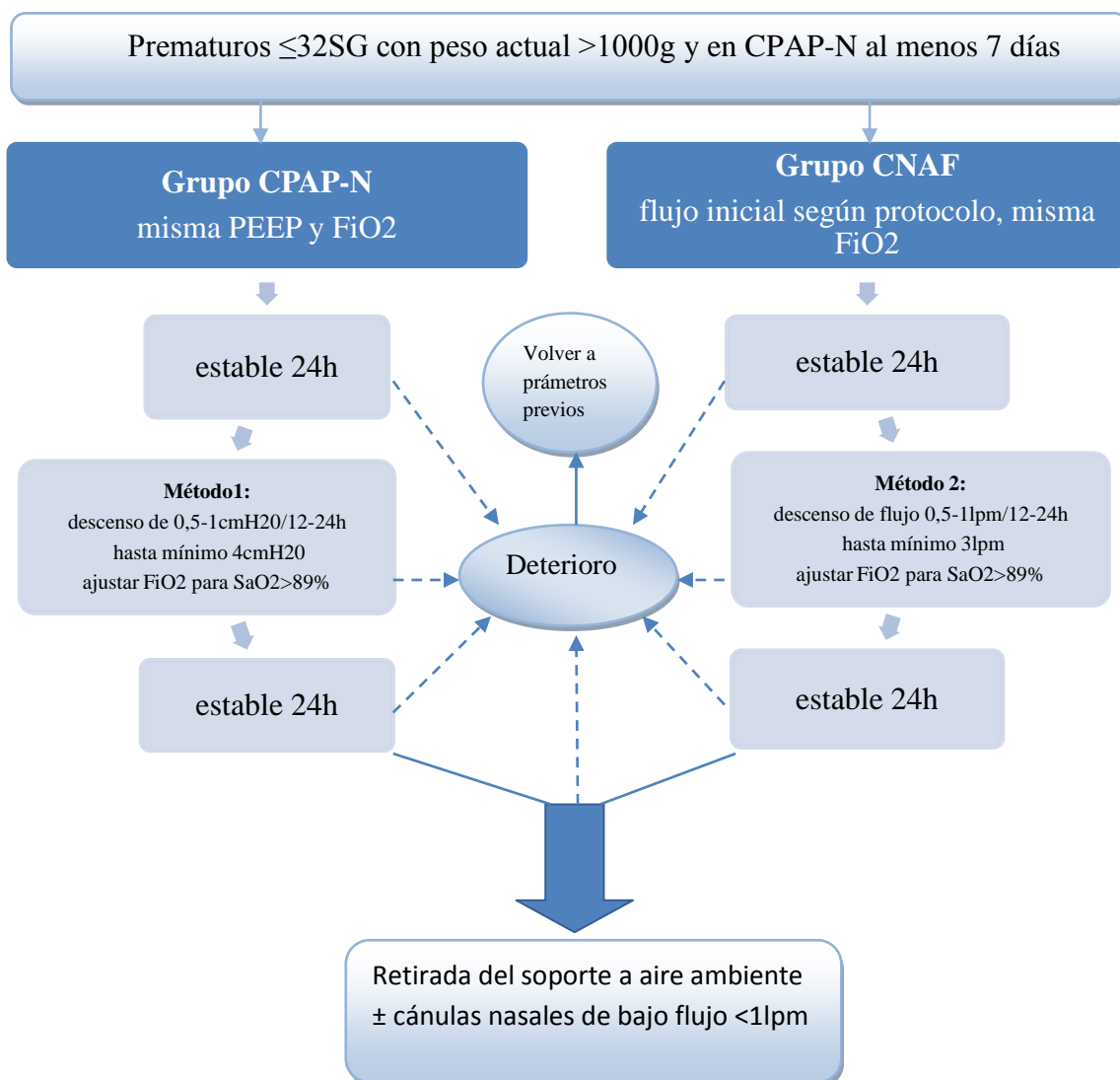
Tabla XIV FLUJO INICIAL con CNAF	
1000-1999g	3lpm
2000-2999g	4lpm
≥3000g	5lpm

Independientemente de la estrategia de destete, se considerará que el destete se ha realizado con **éxito** si el paciente se mantiene estable en espontánea o con cánulas nasales de bajo flujo, durante al menos 72h tras la retirada del soporte.

En cambio, se considerará que el destete ha **fracasado** si:

- En las 72h posteriores a la retirada de la CPAP-N o las CNAF el paciente vuelve a requerir algún tipo de soporte respiratorio
- Durante la intervención de destete se requiere escalar a un soporte respiratorio mayor del basal (ventilación mecánica en el método 1, CPAP-N o VM en el método 2)

Figura 15. Esquema de destete



Se llevó a cabo una monitorización cardiorespiratoria continua mediante pulsioximetría con tecnología *Masimo* y/o electrodos cardiacos. El sistema de monitorización presente en nuestra Unidad durante el tiempo del estudio fue el de *General Eléctrics*.

Los controles gasométricos fueron preferentemente venosos y en su defecto, capilares y se realizaron a juicio del profesional sanitario, así como los controles radiológicos.

La FiO2 se ajustó para mantener unos valores de SaO2 $\geq 90\%$ (Cochrane 2017).

Acorde al protocolo de nuestra Unidad, se utilizaron xantinas en todos aquellos prematuros ventilados mecánicamente previa a la extubación, y como profilaxis de la apnea de la prematuridad en aquellos <32 SG y/o <1500g (cafeína intravenosa a 10mg/kg la dosis de choque seguida de 2,5mg/kg/24h, pasando a cafeína oral a 4mg/kg/24h una vez toleren 80-100ml/kg/d de nutrición enteral).

3. Fungible

Para la aplicación de CPAP-N se utilizaron: 1) dispositivos de flujo variable *Infant Flow* (CareFusion, San Diego, CA) o *Arabella* (Hamilton Medical, UK); 2) circuitos de tubuladura única de Fisher & Paykel (F&P Healthcare, New Zealand), específicos para CPAP-N neonatal; 3) interfases de *Inspire nCPAP* (Inspiration Healthcare UK) tipo cánulas binasales y mascarillas nasales, de diferentes tamaños, que se alternaron periódicamente según protocolo de enfermería para minimizar la posibilidad de traumas nasales.

Para la terapia de alto flujo se utilizó: 1) como caudalímetros los propios *Infant* o *Arabella*; aunque también dispusimos de mezcladores NEO2 Blend (BIO-Med Devices, US), y en ocasiones tuvimos que utilizar caudalímetros de aire (como por ejemplo el caudalímetro RTM3) y de oxígeno (como por ejemplo Debson TM2) que se mezclan mediante una "Y". 2) Circuitos de tubuladura única de F&P, que, al iniciar el estudio eran iguales que los de CPAP-N pero una vez F&P cambia el modelo de cánula de alto flujo por el modelo *Optiflow* los circuitos pasan a ser los específicos para este modelo, también de tubuladura única. 3) Interfase tipo cánulas de Fisher and Paykel (F&P modelo para prematuro BC2425, y para neonato BC2435, diámetro externo de 2.4mm, flujos máximos permitidos 6lpm). A mitad del estudio aproximadamente F&P deja de fabricar este modelo y lo sustituye por el nuevo modelo *Optiflow-Junior*, que permite flujos hasta 8lpm (modelo OPT312 para prematuros, modelo OPT314 para neonatos).

El sistema de humidificación en ambos casos fue el modelo MR850 de Fisher & Paykel. Todos estos productos sanitarios cuentan con el marcado CE en su indicación aprobada.



Figura 16. Fungible para administrar CPAP-N y alto flujo: A) Infant Flow; B) Arabella; c) Optiflow cánulas

A los pacientes que participaron en el estudio no se les realizaron exploraciones complementarias adicionales por el mero hecho de estar incluidos en el ensayo.

Todos los procedimientos y estudios que se realizaron fueron debidamente indicados por los profesionales sanitarios encargados del manejo diario del paciente a su juicio y siguiendo los protocolos y pautas de la Unidad.

4. Variables

En todos los neonatos se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos en el momento del reclutamiento.

Tabla XV. Datos descriptivos

DEMOGRÁFICOS	CLÍNICOS	ANALÍTICOS
- EG (semanas cumplidas)	- Ventilación mecánica (%)	- pH
- EGC (semanas cumplidas)	- Ventilación (días)	- pCO ₂
- Peso nacimiento, PN (g)	- Surfactante (%)	- EB
- Peso actual (g)	- Xantinas (%)	
- Sexo masculino (%)	- DAP (%)	
- Corticoides prenatales (%)	- Sepsis (%)	
- Cesárea (%)	- PEEP	
- Embarazo múltiple (%)	- CRIB II score	

El *Clinical Risk Index for Babies Scoring System* (CRIB II) es un sistema validado de cribaje, fácil de usar, que ayuda a predecir la morbi-mortalidad en la primera hora de ingreso en Cuidados Intensivos Neonatales en los prematuros ≤ 32 SG. Los factores que tiene en cuenta son: el peso al nacimiento, la EG, el sexo, la temperatura corporal al ingreso y el exceso de base al ingreso. La puntuación varía de 0 a 27, con mejor pronóstico a menores puntuaciones.

4.1 Variables resultado

El objetivo principal del estudio fue valorar si el uso del alto flujo en el destete respiratorio de los recién nacidos con riesgo de neumopatía crónica disminuye el **número de días oxigenoterapia**. Se incluye en el concepto de oxigenoterapia todos aquellos tratamientos que tienen como objetivo tratar o prevenir la hipoxemia y reducir el trabajo respiratorio, es decir: cánulas de alto y bajo flujo y cualquier tipo de soporte de ventilación invasiva o no invasiva, oxígeno libre en incubadora.

Como variables secundarias, durante el ingreso se recogieron y analizaron también los siguientes datos:

- tasa de éxito de destete de la ventilación no invasiva (%), definido como mantenimiento de la estabilidad clínica del paciente, según los criterios definidos previamente, en respiración espontánea o con cánulas nasales de bajo flujo, al menos durante 72 horas desde la retirada del soporte respiratorio no invasivo (CPAP-N o CNAF)
- duración del destete (días), desde el inicio de la aleatorización hasta la retirada del soporte respiratorio no invasivo (CPAP-N o CNAF)
- duración del soporte respiratorio invasivo (días), desde el inicio de la aleatorización.
- duración del soporte respiratorio no invasivo (días), desde el inicio de la aleatorización
- incidencia y gravedad de displasia broncopulmonar, según la definición fisiológica de DBP. Para ello se realizó el test de reducción de O₂ a todos aquellos prematuros incluidos en el estudio que seguían necesitando oxigenoterapia con FiO₂ $\leq 30\%$ entre las 35 y 37 semanas de EGC (ver detalles a

continuación). Respecto aquellos pacientes que a las 36 semanas de EGC seguían necesitando CNAF, considerando el alto flujo, como hemos visto previamente, como una fuente de presión positiva continua, se incluyó esta situación dentro de la definición de DBP grave, siendo esta clasificación la más aceptada en la actualidad.

- estancia hospitalaria (días)
- complicaciones (%):
 - neumotórax, definido como la presencia de aire en la cavidad pleural objetivada por radiografía.
 - sepsis, distinguiendo entre: A) sepsis clínica (inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica...), analítica (elevación de reactantes de fase aguda: PCR o PCT) y microbiológica (hemocultivo positivo); B) así como entre tratada y no tratadas con antibióticos.
 - hemorragia intraventricular (HIV), según la clasificación clásica (Volpe 1995): 1) grado I, en que la hemorragia está localizada en la matriz germinal; 2) grado II: contenido de sangre intraventricular que ocupa menos del 50% del área intraventricular; 3) IIIA: la sangre ocupa >50% y distiende el ventrículo; IIIB: existe una sobredistensión importante de todo el sistema ventricular; 4) IV: intraparenquimatosa.
 - enterocolitis necrotizante, según la clasificación por estadios de Bell: estadio I o sospecha por signos sistémicos e intestinales leves sin signos radiológicos; estadio II o ECN confirmada, por signos sistémicos moderados, intestinales adicionales, radiológicos específicos y alteraciones analíticas; estadio III o ECN confirmada, por afectación sistémica grave, signos clínicos de peritonitis, neumoperitoneo y alteraciones analíticas.
 - ductus arterioso persistente (DAP), que requiera tratamiento médico o quirúrgico
 - retinopatía de la prematuridad (ROP), según la clasificación clásica (2005): estadio 1, línea de demarcación; estadio 2, cresta monticular; estadio 3, en el que existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo; estadio 4, desprendimiento parcial de retina; estadio 5, desprendimiento total de retina. Según protocolo de nuestra Unidad, se realiza el cribaje de la ROP mediante realización de fondo de ojo a todo

recién nacido con PN < 1251g o < 31SG a las 31 semanas de EG si la EG era < 28 SG, y a las 4 semanas de vida si la EG era \geq 28 SG.

- uso de corticoides posnatales. Generalmente se consideran en caso de prematuros dependientes de ventilación mecánica más allá de la primera semana de vida y se utiliza un ciclo corto de tres días dexametasona a dosis bajas (0,1-0,2mg/kg/d) que se puede alargar hasta 3 y 6 días más, en pauta descendente, en caso de extubación con éxito (Doyle 2006, Cochrane 2017).
- trauma nasal
- mortalidad
- avances en la nutrición enteral (días hasta alcanzar nutrición enteral completa por succión al pecho o biberón)
- peso al alta (g)
- el grado de confort del paciente por parte de la familia

4.1.1 Test de reducción de O₂

El test de reducción de oxígeno, como originalmente fue descrito y validado por Walsh et al. en 2003, se realizó con monitorización continua cardiorespiratoria y de pulsioximetría y comprende cuatro fases:

- 1) Situación basal. Durante esta primera fase se registran los valores de frecuencia cardíaca, respiratoria, SaO₂ y episodios de apneas y bradicardias (<80lpm \geq 10 segundos) cada minuto durante 15 minutos. Si los valores de SaO₂ son >88% con FiO₂ \leq 30% durante todo este periodo, se pasa a la siguiente fase.
- 2) Reducción de O₂. En esta fase se reduce la concentración de O₂ un 2% cada 10 minutos hasta llegar a aire ambiente. Si el prematuro está recibiendo oxigenoterapia con cánulas nasales de bajo flujo, dicho flujo se mantendrá constante hasta llegar a FiO₂ 21%. Una vez en aire ambiente, se empezará a reducir el flujo 0,1lpm hasta llegar a cero y entonces se retiran.
- 3) Mantenimiento en aire ambiente, FiO₂ 21%. Se continúa la monitorización del paciente durante 60 minutos respirando aire ambiente.
- 4) Vuelta a la situación basal. Valorando especialmente si requiere un incremento del 10% respecto a la FiO₂ basal para mantener SaO₂>89%.

Se considera que el test ha fallado si, en cualquiera de las tres fases iniciales no se consigue mantener la SaO₂>89%, o en la cuarta fase se requiere de manera persistente (>1h) un aumento del 10% respecto a la FiO₂ inicial para mantener dicho rango de saturación de O₂.

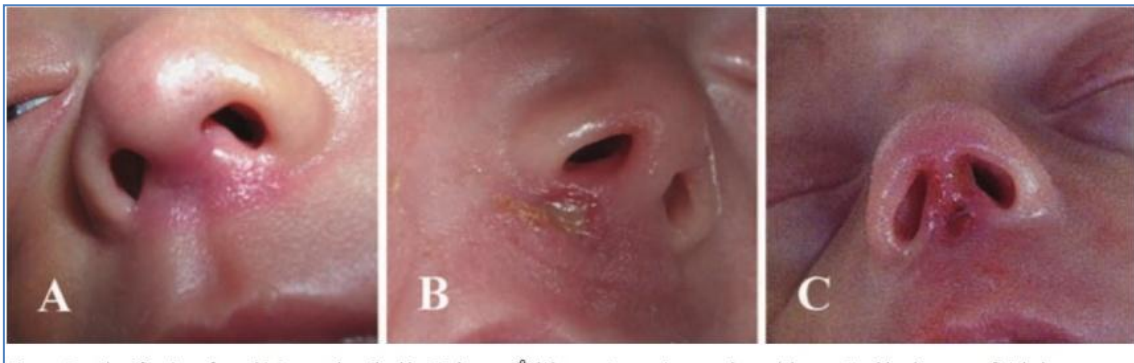
4.1.2 *El trauma nasal*

Se valoró la lesión nasal dos veces al día en diferentes zonas anatómicas de la nariz (narina izquierda y derecha, filtrum y tabique nasal), en dos momentos de la intervención:

- 1) situación basal: previo a la aleatorización e inicio del destete
- 2) durante el destete: al menos los días 1,3-5, 7-9.

La principal dificultad fue encontrar una escala de valoración adecuada, dado que en pocos estudios, que analizaban como variable secundaria el trauma nasal, se especificaba la metodología empleada para dicha valoración. De los que hacen alguna mención específica hay también bastante variabilidad: Campbell (2006) hace la valoración mediante fotografías digitales y clasifica las lesiones en: 0= ausencia de lesión; 1= leve (eritema de narinas); 2= moderada (sangrado de mucosa o narinas); 3= grave (úlceras o deformación nasal). Collins 2013 utiliza el score adaptado de Kaufman et al. (máxima puntuación 21) y diferencia por zona anatómica de la nariz afectada (narinas, filtrum, y tabique) puntuando de 1 a 3 la presencia de hiperemia/eritema (1), sangrado/úlceras/costra (2) y pérdida de integridad de la piel (3). Yoder (2013) aplica la misma escala de valoración que empleó Woodhead en 2006, donde se puntúa de 1 a 5 la lesión objetivada únicamente en narinas (1=normal, 2=eritema, 3=eritema+edema, 4=eritema o edema sobre mucosa engrosada, 5= narina ocluida por el engrosamiento de la mucosa+ edema y/o sangrado). Fernández-Álvarez (2013) utiliza la misma escala descrita previamente por Fisher et al. (2010), que la adopta a su vez de la National Pressure Ulcer Advisory panel (NPUAP) y que clasifica el trauma nasal en tres estadios: I) eritema sobre piel intacta; II) erosión/úlceras superficial con pérdida parcial de la integridad de la piel; III)pérdida total de la integridad de la piel. Posteriormente Imbulana (2018) en su revisión sistemática sobre el trauma nasal asociado al uso de VNI, clasificará estadio I como leve, II como moderado, III como grave.

Figura 5. Clasificación de trauma nasal (Fisher et al. 2010)



Con todo ello se decidió utilizar finalmente una escala adaptada en la que valorábamos las cuatro zonas anatómicas descritas (ambas narinas, filtrum y tabique) y se puntuaba de 1 a 5 el aspecto de la mucosa: 1= mucosa normal; 2= presencia de eritema; 3= eritema y edema; 4= sangrado o herida; 5= úlcera. Se recogieron las puntuaciones absolutas y posteriormente se categorizó la gravedad de la lesión: siendo leve ≥ 4 ; moderada: ≥ 8 y grave: ≥ 10 (ver hoja de recogida en el apartado Anexos).

Durante el estudio se siguieron en ambos grupos de intervención las medidas de prevención del trauma nasal, según protocolo de la Unidad, que consiste en alternancia de interfases (cánulas binasales y mascarilla nasal) y aplicación de hidrocorticoide en el caso de pérdida de integridad cutánea.

4.1.3 El confort

Para la valoración del confort se optó por la utilización de un cuestionario que debían rellenar los padres utilizando una escala analógica (ver documento adjunto en apartado Anexos). Se añadió una cuarta pregunta abierta para el grupo de CNAF en el que se preguntaba acerca de sus preferencias respecto al tipo de soporte recibido, ya que era un grupo que había experimentado ambos, CPAP-N antes de la aleatorización y CNAF después.

Figura 17. Percepción de confortabilidad del bebé por parte de las familias (Klingenberg 2013)

Box 1 Parental assessment—response on a visual analogue scale 1–10

1. How satisfied do you think your child has been over the last 24 h?
2. How do you assess your contact and interaction with your child over the last 24 h?
3. How do you assess your possibility taking part in nursing and care with your child over the last 24 h?

5. Protección de los datos personales

Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos por el personal investigador involucrado en el ensayo en una base de datos específica. Sólo se obtuvo la información estrictamente necesaria para la finalidad del estudio y se trató de forma confidencial, cumpliendo con la LOPD 15/1999. La base de datos está codificada, asignándole a cada paciente un código que permita identificarlo tanto en la hoja de recogida de datos como en la base de datos informatizada. El acceso a dicha información está restringido únicamente a los investigadores del estudio.

6. Análisis estadístico

De nuestra experiencia previa, se calculó un tamaño muestral teórico de 80 pacientes (40 pacientes en cada rama) para un estudio de no inferioridad, prospectivo y aleatorizado con un poder estadístico del 80% y un nivel de significación del 5%. Teniendo en cuenta las pérdidas previsibles durante el seguimiento (12%), el tamaño muestral necesario ascendió a 90 prematuros.

Se efectuó un análisis descriptivo de las características de los pacientes con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias, desviaciones típicas y/ o medianas e intervalos intercuartílicos según las características y normalidad de las variables cuantitativas. Se comprobó el equilibrio de los grupos respecto a las variables según el grupo de tratamiento mediante la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba t de Student o U de Man-Whitney para las variables cuantitativas. Se comprobó la distribución de las principales variables respuesta mediante pruebas no paramétricas dada la naturaleza no simétrica de las mismas. Se efectuó una transformación logarítmica de las variables de días para poder comparar medias y ajustar un modelo de regresión lineal. Se consideró un nivel de significación de $p=0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo que duró el ensayo clínico fueron reclutados en nuestra Unidad 90 prematuros que cumplían los criterios de inclusión establecidos. De estos, 86 fueron randomizados a uno de los dos grupos de intervención. Los cuatro pacientes que finalmente se excluyeron lo fueron por no cumplir los criterios de inclusión en el momento de la aleatorización: a dos se les diagnosticó una cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica (DAP y CIV respectivamente), a uno una hernia diafragmática y al otro un infarto cerebral venoso. De los 86 restantes dos del grupo CPAP-N se perdieron en el seguimiento por presentar lesión nasal traumática grave durante la intervención, que motivó el cambio de interfase (a tubo mononasofaríngeo) y de generador de presión (respirador de flujo continuo). Fueron finalmente 84 pacientes los que completaron el estudio, 43 en el grupo de destete con cánulas nasales de alto flujo y 41 en el grupo de destete con CPAP.

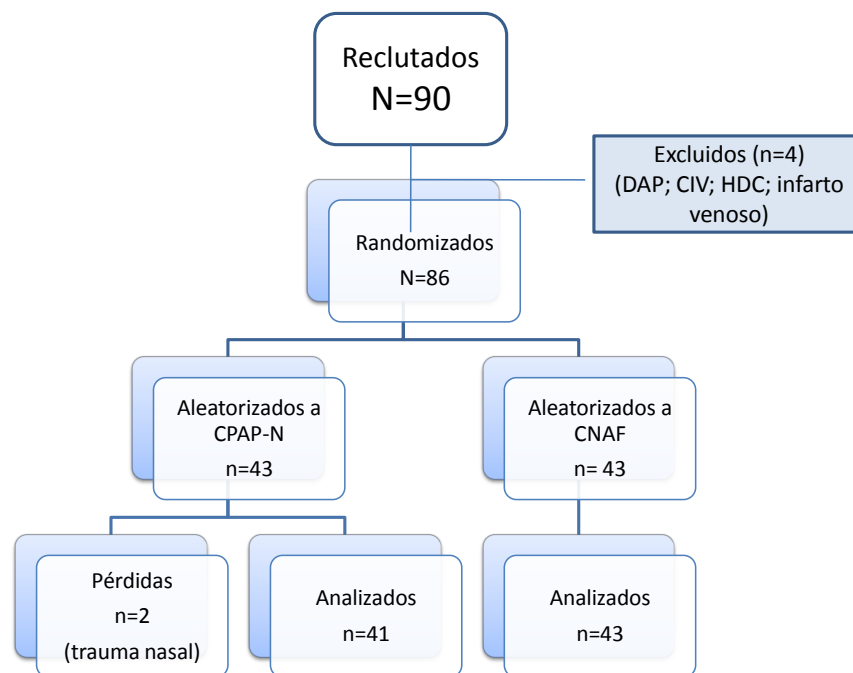


Figura 18. Diagrama de flujo

1. Análisis descriptivo

En el análisis descriptivo de los dos grupos de estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a los datos demográficos, clínicos y analíticos recogidos en el momento del reclutamiento. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los datos por subgrupos en función de la edad gestacional (<28 semanas de gestación). En ambos grupos los prematuros reclutados tenían una mediana de 28.1 semanas de gestación al nacer (rango 27.1-29.1) y un peso al nacimiento de 1015g (rango 900-1240), siendo la edad corregida en el momento de la aleatorización e inicio del destete de 30.6 semanas (rango 29.5-31.6) y el peso de 1212g (rango 1087-1380).

Tabla XVI. Características demográficas y descriptivas de la población de estudio

	Grupo CNAF (N=43)	Grupo NCPAP (N= 41)	P
Sexo (femenino)%	21 (48,84)	19 (46,34%)	0.82
EG (sem)±DE	28.3±1.4	28.2±1.8	0.84
<28 SG (%)	15 (34.88)	17 (41.46)	
EGC±DE	30.8±1.9	30.8±1.5	0.65
PN (g)±DE	1050±272	1101±287	0.53
Pi(g)±DE	1246±208	1301±261	0.35
Prenatal corticoides (%)	36 (83.72)	30 (73.17)	0.24
Cesárea (%)	32 (74.42)	30 (73.17)	0.89
Gemelaridad (%)	18 (41.86)	20 (48.78)	0.52
CRIB II ±DE	7.7 ±2.51	8.05 ±3.09	0.53
DAP tratado (%)	12 (27.91)	11 (26.83)	0.86
Surfactante (%)	23 (53.49)	24 (58.54)	0.64
Sepsis (%)	15 (34.9)	16 (39.03)	0.65
HIV (%)	11 (25.58)	6 (14.64%)	0.35
VM pre-randomización	13 5.00 (3.00; 9.00)	17 3.00 (1.00; 7.00)	0.25
VNI ±DE	15.26 ±11.95 10 (7-22)	15.85±11.92 10 (7-20)	0.98
FiO2i ±DE	0.23±0.03	0.24±0.04	0.27
PEEPi	5.2 ±0.63	5.19±0.45	0.94
pH	7.34±0.05	7.34±0.04	0.63
pCO2	47.19±8.82	50.16±7.15	0.06
TRNs1	4.42±0.62	4.61±1.29	0.89

Pi= peso al inicio del destete; TRNs= trauma nasal score

Para las variables cualitativas se muestra una tabla de frecuencias con el número de casos y el porcentaje (%) de en cada categoría. Para comparar la asociación entre las variables de agrupación y cada variable cualitativa se utiliza la prueba Chi-cuadrado o Fisher según corresponda. Para las variables cuantitativas se muestran las medidas descriptivas habituales, media y desviación típica, mínimo y máximo, mediana y percentiles, según la variable de agrupación. Para la comparación se utiliza la prueba de la U de Mann Whitney. Como el objetivo era la no superioridad, ésta ocurre cuando el p valor del test es no significativo. Si lo fuera un grupo es superior o inferior al otro.

1. Variables de resultado principales

Tras la intervención no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la **duración de la oxigenoterapia** [mediana (IQR): 33 (14-48) días en el grupo de CNAF vs. 28 (15-37) días en el grupo de CPAP-N; $p= 0.17$]. Tampoco se registraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de prematuros que volvieron a requerir soporte respiratorio no invasivo 72 horas después de haber finalizado el destete (51,1% en el grupo de CNAF vs. 51,2% en el grupo de CPAP-N). Entendiendo como VNI cualquier tipo de soporte no invasivo (CPAP-N, IPPV-N o CNAF). La diferencia de duración de dicho soporte tampoco fue estadísticamente significativo entre los dos grupos [7 (5-26) días en el grupo de CNAF vs. 13 (5-26) el grupo de CPAP-N; $p= 0.55$]. Sin embargo sólo 5 prematuros del grupo CNAF (11,6% del total) requirió de nuevo CPAP-N, mientras que en el grupo de CPAP-N fueron 10 pacientes (24% del total) los que volvieron a necesitar en algún momento CPAP-N. La duración del mismo fue mayor en el grupo de CNAF sin llegar a ser significativo (11.6 ± 7.8 en el grupo CNAF vs 5.4 ± 4.97 en el grupo CPAP-N; $p=0.1$). Sólo un 4,6% de los pacientes en el grupo de CNAF (2 pacientes) y un 7,3% en el grupo de CPAP-N(3 pacientes) requirió ventilación mecánica invasiva tras el destete, no encontrándose diferencias en la duración de la misma entre los dos grupos [3 (2-4) días en el grupo de CNAF vs. 9 (1-9) días en el grupo de NCPAP; $p= 0.55$].

Resumiendo: no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para ninguna de las variables principales (duración de la oxigenoterapia, y duración del soporte respiratorio tanto invasivo como no invasivo, después del destete). En el grupo de las CNAF hubo menos prematuros que requirieron CPAP-N tras el

destete respecto al grupo CPAP-N. Coincide que todos ellos habían fracasado en el destete con CNAF. En el grupo CPAP-N, 4 de los 10 que vuelven a necesitar CPAP-N habían fracasado en el destete.

Figura 19. Días de oxigenoterapia post-destete

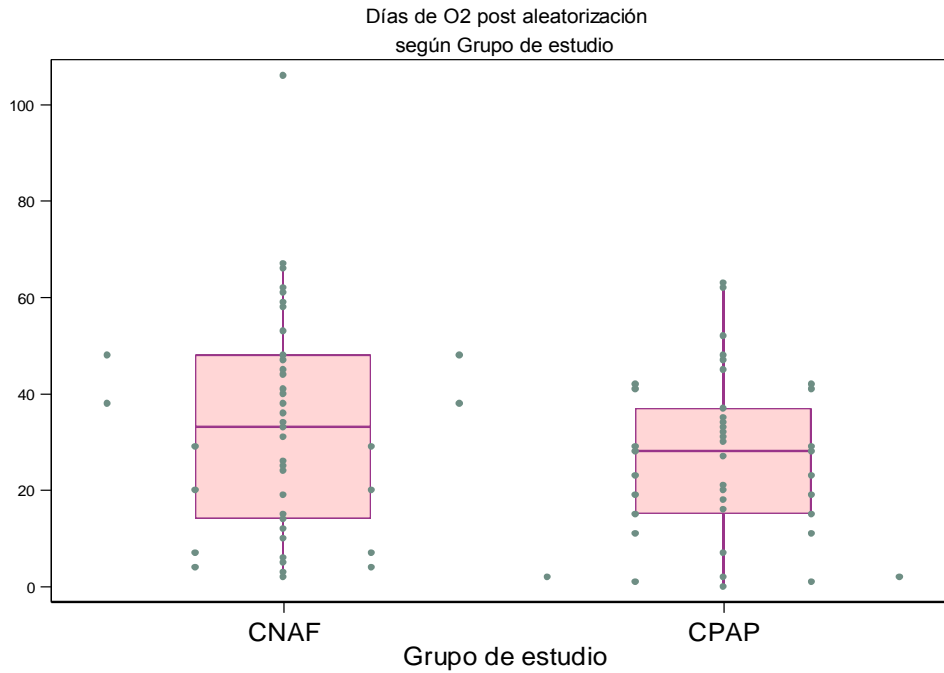


Figura20. Días de VNI tras el destete

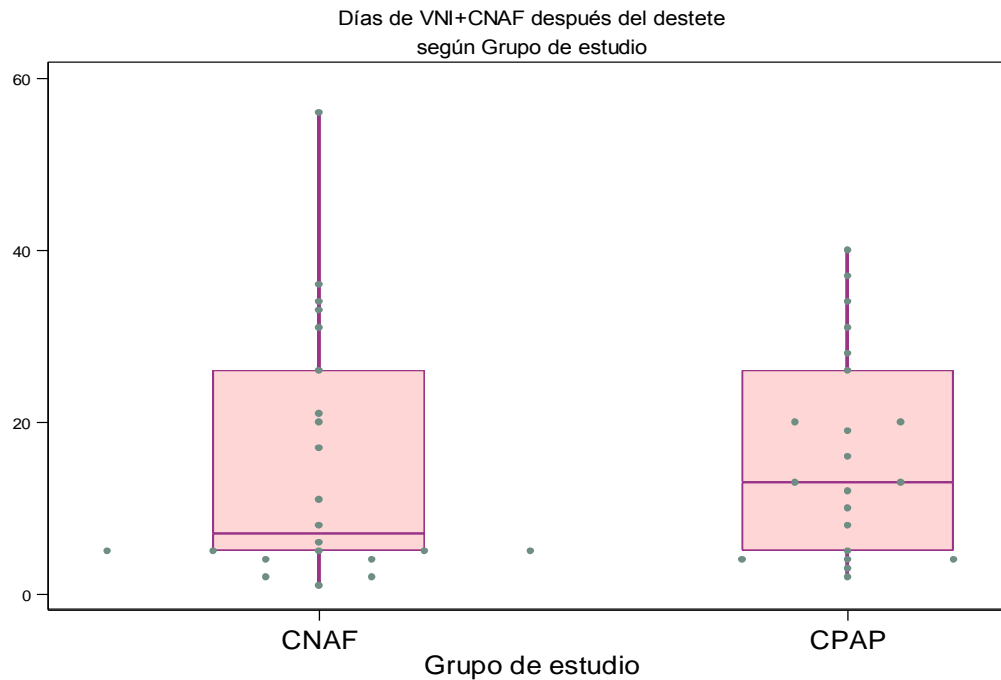
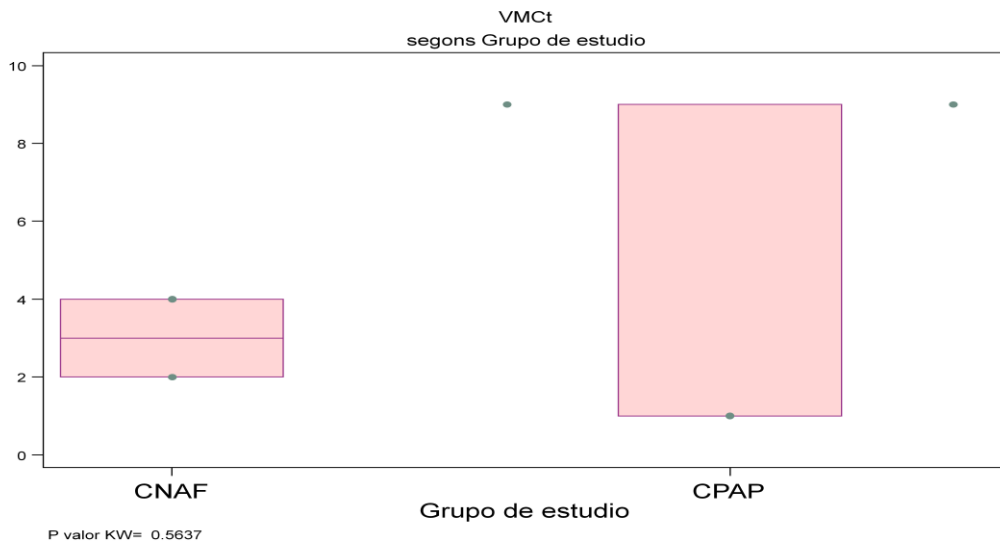


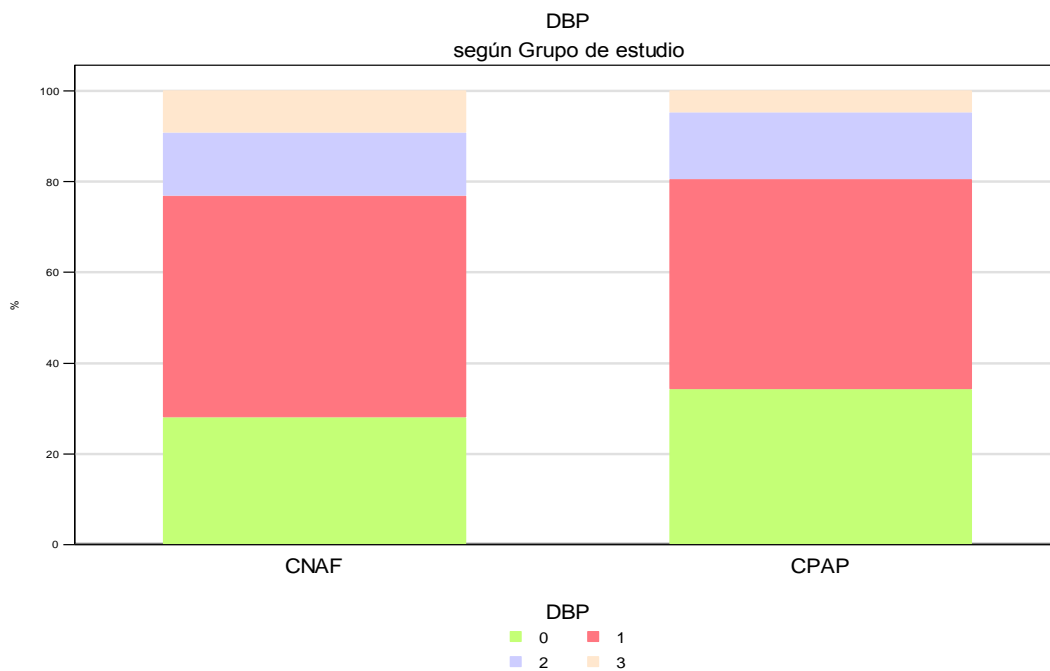
Fig. 21. Días de VM post- destete



2. Variables de resultado secundarias.

La incidencia de **displasia broncopulmonar** moderada-grave, según la clasificación actual, fue similar en ambos grupos (23,25% en el grupo de CNAF vs. 19,55% en el grupo de CPAP-N; $p=0.87$).

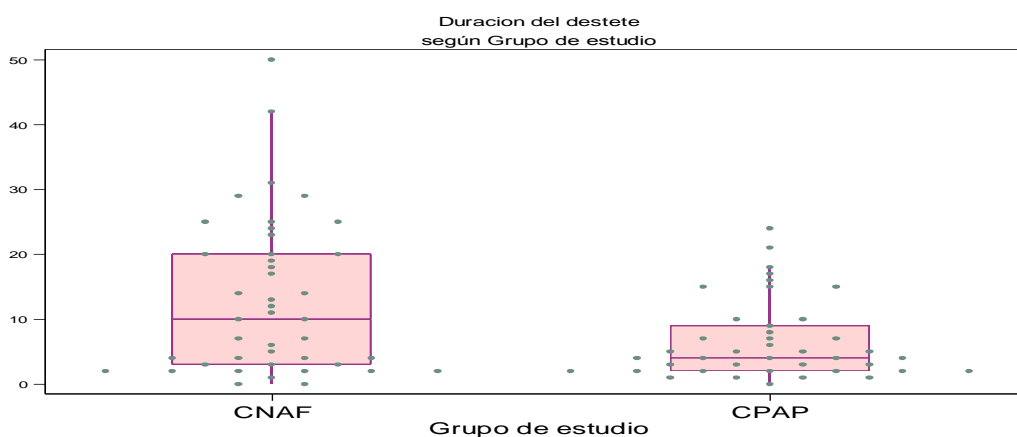
Figura 22. Incidencia de DBP



DBP: 0=ausencia; 1) leve; 2) moderada; 3) grave

Respecto al **destete del CPAP-N**, la **duración** del mismo fue significativamente menor en el grupo NCPAP [mediana (IQR): 4 (2-9) días vs. 10 (3-20) días en el grupo de CNAF; $p=0.02$], sin embargo encontramos que la **tasa de fracaso** de la retirada del soporte respiratorio también fue ligeramente mayor en este mismo grupo (41.46% vs 30.23% en el grupo de CNAF; $p=0.28$).

Figura 23. Duración del destete



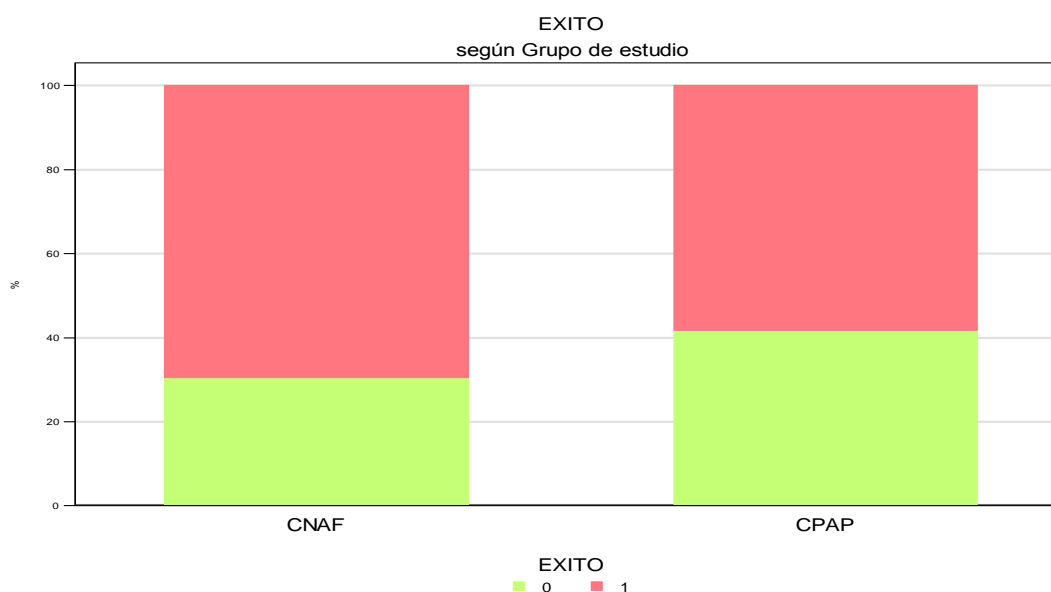
En todos ellos el fracaso acaeció antes de las 48 horas de la retirada del soporte. De los 17 pacientes que, estando en el grupo CPAP-N, fracasaron en el destete, observamos que sólo en dos de ellos la causa fue una sepsis nosocomial. La principal causa de fracaso fue el aumento del trabajo respiratorio, asociado a: 1) aumento de las necesidades de oxígeno en cinco de ellos; 2) el aumento de las apneas en otros cinco; 3) ambas cosas en dos prematuros; 4) acidosis respiratoria en uno. Finalmente, en dos casos únicamente se especifica que aumenta el esfuerzo respiratorio. La media de duración del destete fue de 6,7 días, igual que la duración media del destete en el grupo CPAP-N total (6.71 ± 6.11). De los 17 fracasos en el grupo CPAP, la mayoría (11 pacientes) fueron rescatados con CNAF, siempre a criterio del equipo médico responsable en cada caso.

De los 13 pacientes que estando en grupo de CNAF fracasaron en el destete, sólo uno lo fue por una sepsis nosocomial. En el resto de casos la principal causa de fracaso fue también aquí la polipnea, asociada a: 1) el aumento de las necesidades de oxígeno en siete de ellos; 2) el aumento de las apneas en cinco pacientes. También aquí, la mayoría de los pacientes (7) son rescatados nuevamente con la terapia de alto flujo. La duración media del destete fue de 8.4 días, menor que la media general de duración de destete del

grupo CNAF (13.12±11.92). El flujo máximo empleado durante la estrategia de destete fue de 6lpm, y únicamente se empleó en tres de los 43 pacientes.

Analizando los cinco pacientes del grupo CNAF que fracasaron y que volvieron a requerir CPAP-N tras el destete, observamos que en dos de ellos el destete había durado <24h y en un tercero < 3 días. En los otros dos casos, los factores no parecen predecibles (uno fue el que tuvo la sepsis y el otro fracasó tras 24 días de destete).

Figura 24. Éxito de destete

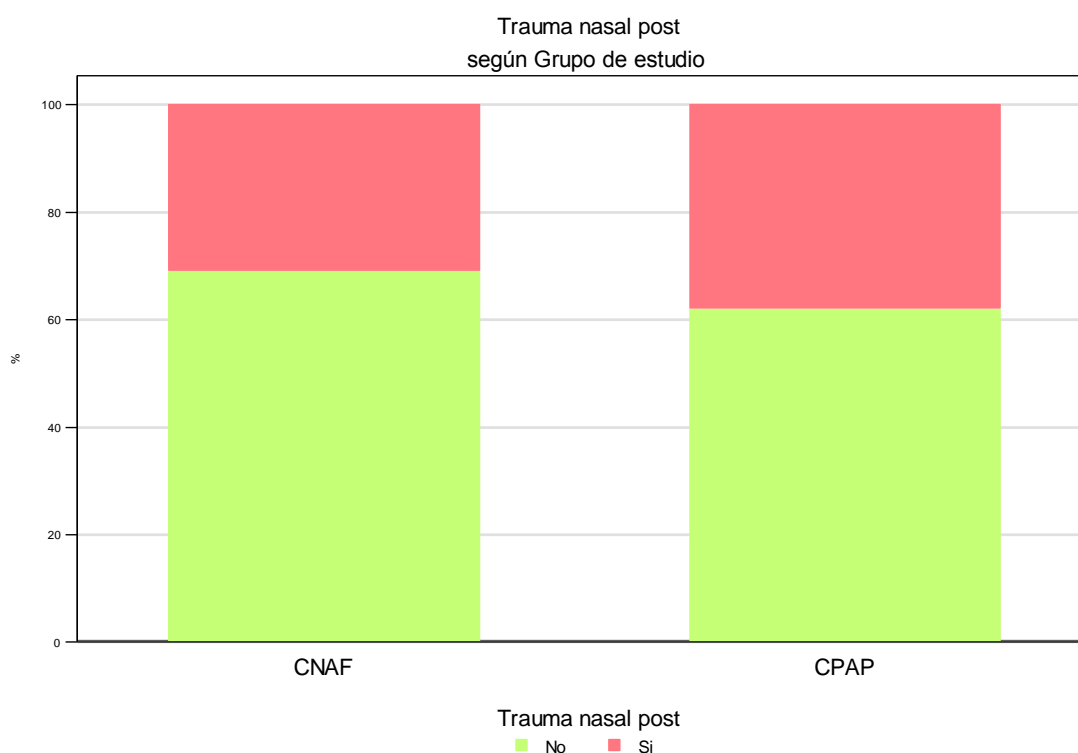


No se registró **ningún efecto indeseable** en ninguno de los dos grupos durante la intervención. No se objetivó ningún caso de neumotórax o neumomediastino en ninguno de los grupos en ningún momento del ingreso. Respecto a la ECN, hubo 6 casos en total: uno de estadio I, uno de estadio II, y 4 de estadio 3. Salvo el caso estadio II, que se diagnosticó 4 días tras haber finalizado con éxito el destete, todos los demás tuvieron lugar antes del inicio del destete (>1mes antes). Sólo uno de los de estadio III, que estaba en grupo CPAP-N, coincide que fracasa el destete, sin que se objetive ninguna relación entre los dos hechos. Respecto al DAP únicamente se diagnostican tres nuevos casos: dos durante la intervención (uno en cada grupo) y el tercero 24h tras finalizar el destete en un prematuro del grupo CPAP-N. En ningún caso fueron tributarios de tratamiento. No se evidenciaron casos de HIV grave (III-IV). En el grupo CPAP-N se objetivaron dos casos de ROP3. Finalmente 11 pacientes (13% del total)

desarrollan alguna nueva sepsis tras la intervención, siete del grupo CPAP-N y cuatro del grupo CNAF.

Respecto al **trauma nasal**, si bien no hubo diferencias en la incidencia de trauma nasal en general entre los dos grupos durante la fase de destete (31.03% en el grupo de CNAF vs. 38.1% en el grupo de CPAP-N, $p=0.6$), tres pacientes que fueron aleatorizados al grupo CPAP-N desarrollaron lesión nasal grave, teniendo dos de ellos que salir del estudio antes de completar el destete por cambio de interfase (TET nasofaríngeo) y dispositivo (respirador de flujo continuo). El desarrollo de dicha lesión fue entre las 48h y 72h del inicio del destete. Dado que unos de los criterios de inclusión es la necesidad de CPAP-N prolongada (≥ 7 días), encontramos que el 79% de los prematuros al inicio del destete ya tenían lesión nasal leve ($\text{score} \geq 4$). En el grupo CPAP-N dos casos acaban evolucionando a lesión moderada (≥ 8) y tres a grave (≥ 10), mientras que en grupo CNAF sólo uno evolucionó a moderada. Ningún paciente en el grupo CNAF presentó trauma nasal grave.

Figura 25. Trauma Nasal post aleatorización



La percepción de **confort** del bebé por parte de los padres fue también significativamente mayor en el grupo de CNAF (score de $24,35 \pm 4,65$ en el grupo de CNAF Vs $19,84 \pm 5,69$; $p=0,0004$). La estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos (mediana de 73 (62-87) días Vs 74 (59-89) días; $p=0,8$), así como los días hasta alcanzar la nutrición enteral por succión (mediana de 63,5 (51-80) días Vs 65,5 (50-81,5) días; $p=0,95$). El análisis de las variables no varió cuando se repitió estratificado por subgrupos en función de la edad gestacional (<28SG).

Figura 26. Percepción de confort por parte de los padres

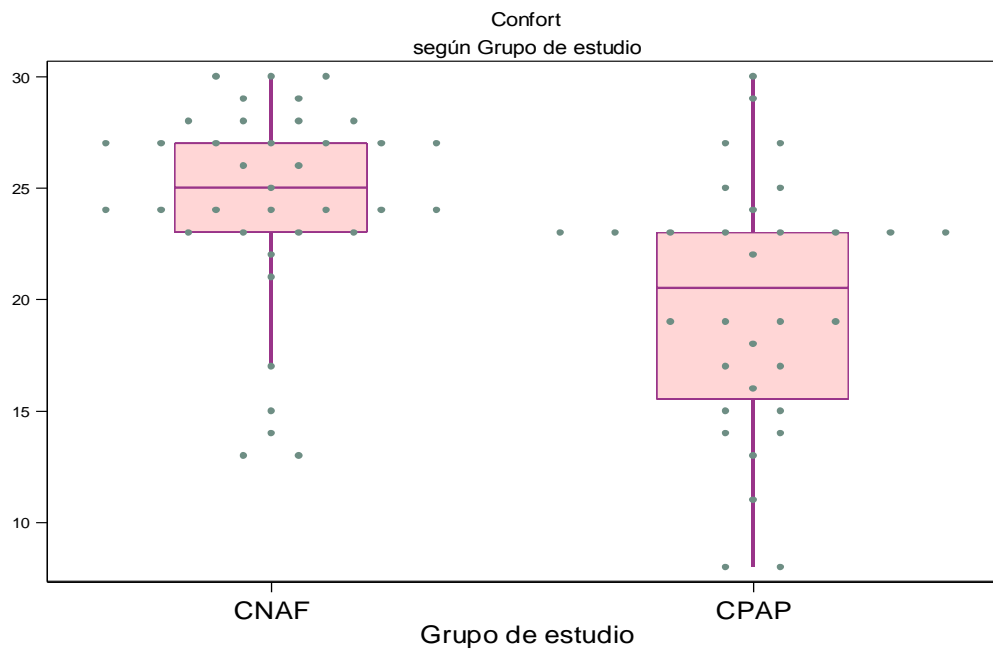


Tabla XVII Resultados principales y secundarios

Variable		Grupo de estudio		Total	p-value
		CNAF	CPAP-N		
Días de Oxigenoterapia post aleatorización ¹		43	41	84	
		33.07 (22.39)	26.39 (16.62)	29.81 (19.95)	0.1667 ²
		33.00 (14.00;48.00)	28.00 (15.00;37.00)	29.00 (15.00;42.00)	
EXITO ³	SI	30 (69.77%)	24 (58.54%)	54 (64.29%)	0.2829 ⁴
Duración del destete ¹		43	41	84	
		13.12 (11.92)	6.71 (6.11)	9.99 (10.01)	0.0184 ²
		10.00 (3.00;20.00)	4.00 (2.00; 9.00)	5.50 (2.50;15.50)	
Días de CPAP-N después del destete ¹		5	10	15	
		11.60 (7.80)	5.40 (4.97)	7.47 (6.51)	0.1072 ²
		15.00 (4.00;21.00)	3.50 (2.00; 7.00)	4.00 (2.00;15.00)	
Días de CNAF post destete ¹		22	19	41	
		12.68 (11.02)	15.53 (8.87)	14.00 (10.06)	0.2711 ²
		7.00 (5.00;21.00)	14.00 (8.00;24.00)	13.00 (5.00;21.00)	
Días de VNI después del destete ¹ (CPAP-N+CNAF)		22	21	43	
		15.32 (14.91)	16.62 (12.03)	15.95 (13.44)	0.5506 ²
		7.00 (5.00;26.00)	13.00 (5.00;26.00)	12.00 (5.00;26.00)	
VMCt ¹		2	3	5	
		3.00 (1.41)	6.33 (4.62)	5.00 (3.81)	0.5536 ²
		3.00 (2.00; 4.00)	9.00 (1.00; 9.00)	4.00 (2.00; 9.00)	
DBP	moderada-grave	10 (23,25%)	8 (19,55%)		0.8717 ⁵
Corticoides postnatales ³		2 (4,65%)	1 (2,44%)	3 (3,57%)	1.0000 ⁵
ECN ≥ estadio II ³		2 (4,65%)	3 (7,32%)	5 (5,95%)	0.7062 ⁵
DAPe ³		0 (0%)	1 (2,44%)	1 (1,19%)	0.4881 ⁵
HIV ³	III-IV	2 (4,65%)	2 (4,88%)	4 (4,76%)	0.3493 ⁵
SEPSIS		4 (9,3%)	7 (17,08%)	11 (13,09%)	0.5186 ⁵
ROP ³		10 (23,26%)	16 (39,03%)	26 (30,95%)	0.3204 ⁵
Trauma nasal post ³	Si	9 (31,03%)	8 (38,1%)	17 (34%)	0.6029 ⁴
CONFORTs ¹		37	32	69	
		24.35 (4.65)	19.84 (5.69)	22.26 (5.60)	0.0004 ²
		25.00 (23.00;27.00)	20.50 (15.50;23.00)	23.00 (19.00;27.00)	
Días hasta alcanzar la NE total por succión ¹		42	40	82	
		71.19 (40.20)	55.88 (61.68)	63.72 (52.04)	0.9593 ²
		63.50 (51.00;80.00)	65.50 (50.00;81.50)	64.50 (51.00;81.00)	
Estancia ¹		43	41	84	
		81.07 (39.38)	73.59 (22.73)	77.42 (32.37)	0.7952 ²
		73.00 (62.00;87.00)	74.00 (59.00;89.00)	73.50 (61.00;87.50)	
PESoa ¹		43	41	84	
		3050.81 (641.51)	2920.39 (574.93)	2987.15 (609.79)	0.5913 ²
		2930.00 (2650.00;3500.00)	2830.00 (2580.00;3230.00)	2930.00 (2635.00;3295.00)	
MORT ³	0	0	0	0	

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo partía de la hipótesis de que el uso de la terapia de alto flujo puede ser una estrategia igual de válida que la CPAP-N en el destete del soporte respiratorio no invasivo en prematuros con patología pulmonar que condicione la necesidad de presión positiva al menos durante una semana. Los resultados obtenidos apoyan esta hipótesis y además muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la duración del soporte respiratorio invasivo, no invasivo y de oxigenoterapia.

En los últimos 10 años se han publicado >70 artículos relacionados con el papel del alto flujo en Neonatología. Sin embargo, son muy pocos los relacionados con el destete de CPAP-N en prematuros, a pesar de ser éste un tema no resuelto en el manejo respiratorio de esta población. En el momento que diseñamos nuestro estudio, sólo habían sido publicados dos (Abdel-Hady et al. 2011 y Fernández-Álvarez et al. 2013). El primero con resultados en contra y el segundo a favor del uso del alto flujo en el destete de la VNI. A día de hoy son cinco los estudios publicados: 4 prospectivos y randomizados y 1 retrospectivo. Nuestro trabajo es el primer estudio a nivel nacional que trata el rol del alto flujo en el destete de la CPAP-N.

Nuestros resultados concuerdan en líneas generales con lo encontrado en la literatura, en cuanto apoya el uso del alto flujo como estrategia de destete igualmente eficaz al descenso progresivo de la PEEP de la CPAP-N en el destete de la VNI. Sin embargo, también encontramos algunas divergencias. Por ejemplo, respecto a la **duración de la oxigenoterapia**, que ha sido nuestra variable resultado principal, como la de los demás estudios salvo en Soonsawad et al, que miraron la duración de destete. Nosotros no encontramos diferencias entre los dos grupos, al igual que tampoco las encuentra Tang et al. (2015) ni Fernández-Álvarez (2013). Sin embargo Badiee et al. (2015) describen que el destete con alto flujo se asocia a una menor duración de las necesidades de O₂. Estas discrepancias podrían deberse a las diferencias tanto en la población estudiada, como en el protocolo de destete empleado o incluso en la definición misma de la variable principal. Respecto a la población estudiada, la de Badiee et al. es claramente mayor que la nuestra (EG media 31). Respecto a la metodología, Badiee et al. utilizan flujos más bajos <2lpm así como pequeñas variaciones en los criterios de estabilidad, lo que dificulta la comparación de resultados entre estudios (por ejemplo, rangos de SaO₂ más bajos que los nuestros, descenso de la PEEP hasta 5cmH₂O antes del inicio del destete en los dos grupos). Por último la definición de oxigenoterapia: Badiee et al

incluyen únicamente las horas de $FiO_2 >21\%$, que son llamativamente muy bajas en ambos grupos, pero significativamente mayores en el grupo CPAP-N; sin embargo no analizan la duración del soporte respiratorio entre ambos grupos. Por último, mencionar los resultados opuestos de Abdel-Hady que, aunque también concluye que el destete de la VNI se puede realizar con éxito utilizando el alto flujo, encuentra que éste último aumenta la duración de la oxigenoterapia, tanto entendida como horas de $FiO_2 >21\%$ como de soporte respiratorio. De nuevo aquí la población es diferente (EG media de 31y peso al nacimiento medio 1600g), así como la metodología: flujos $<2lpm$, menores rangos de SaO_2 tolerados, descenso de FiO_2 hasta 21% en el grupo CPAP-N manteniendo PEEP de 5cmH₂O durante toda la intervención.

Tang et al. (2015) al igual que Fernández –Álvarez (2013), además de inclinarse por el alto flujo como mejor estrategia de destete, encuentran que las CNAF reducen los **días en CPAP-N** posterior al destete ($p = 0,002$ y $p=0,001$ respectivamente), diferencia que nosotros no hayamos en nuestro trabajo. Aunque su tamaño muestral es muy bajo porque compara cuatro diferentes estrategias de destete, la población del estudio de Tang. et al es similar a la nuestra (EG media 27), al igual que sucede con Fernández –Álvarez cuya población tiene una EG media de 27 SG vs 28 en nuestro trabajo. Sin embargo la media de CRIB II en el estudio de Fernández –Álvarez es de 2 Vs 7.8 en nuestra población, y además se trata de un estudio retrospectivo con las limitaciones que ello conlleva. Tang et al. no valora el CRIB II ni otro score similar en su población. Respecto la metodología, ambos utilizaron flujos iniciales más altos, 6lpm Tang y 8lpm Fernández-Álvarez, independientemente de la EG o peso. En nuestro trabajo, como hemos comentado previamente sólo cinco pacientes del grupo CNAF vuelven a requerir CPAP-N (en comparación con los 10 en el grupo CPAP-N) y lo precisan porque fracasan en el destete. Excluyendo el caso que desarrolló una sepsis nosocomial, ya hemos visto como en el resto de los casos quizás sí que hubieron factores que influyeron en el fracaso del destete: duración del destete < 3 días y flujo empleado máximo 3lpm.

Respecto a la **duración del destete** nosotros encontramos que es menor en el grupo de CPAP-N ($p<0.02$), resultado que no concuerda con lo descrito en la literatura, donde no encuentran diferencias al respecto o, en todo caso, parece que la tendencia es a que la duración del destete sea mayor con CPAP. Soonsawad es el único que menciona esta variable explícitamente, dado que era la variable principal del estudio, obteniendo una mediana de duración de 11 días (4-21) en el grupo CNAF vs 11 (4-29) en el grupo

CPAP-N, $p=0.12$. En el estudio de Badiee et al. no se considera la duración de destete entre las variables resultado, pero parece que es mayor en el grupo CPAP. Abdel-Hady sí que la incluye y refiere que no encuentra diferencias aunque no aporta datos. De nuestros resultados destaca la duración más baja del destete en el grupo CPAP-N (4 días de mediana, rango 2-9) respecto a la duración con CNAF, que sí es comparable a la de resto de estudios (10 días de mediana, rango 3-20). Por otro lado, la tasa de fracasos del destete es ligeramente mayor también en el grupo CPAP-N (41,46% vs 30,23%), aunque no resulta estadísticamente significativo. En cualquier caso, el hecho de que la duración del destete haya sido mayor en un grupo u otro no ha influido en la variable principal, es decir no hemos encontrado que el destete con la oxigenoterapia de alto flujo aumente el número de días de terapia respiratoria.

Respecto al **trauma nasal** cabe destacar que, dado que los pacientes que fueron incluidos debían llevar al menos 7 días con VNI, al inicio de la intervención el 79% ya presentaban algún tipo de lesión. Sin embargo ninguno de ellos evolucionó a lesión grave en el grupo de alto flujo, y sí lo hicieron tres en el grupo CPAP-N. Con todo ello, nuestros resultados son bastante acordes a lo descrito en la literatura, dado que también encontramos que el alto flujo disminuye la tasa de lesión nasal grave (si bien seguramente debido al tamaño muestral no encontramos diferencias estadísticamente significativas), y mejora significativamente la **percepción de confort** del paciente por parte de las familias.

Cuando repetimos el análisis estratificado por edad gestacional (EG), a diferencia de Soonsawad, seguimos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la variable principal ni en las secundarias, aunque sí observamos una tendencia a necesitar más oxigenoterapia y más días de destete a menor EG. Quizás esto se deba al tamaño muestral de nuestra población, que resulta insuficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Llegados a este punto, ¿cuáles son las **fortalezas** y debilidades de este estudio? Ante todo se trata de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y randomizado, cuya aleatorización y análisis se realiza estratificada por EG en dos grupos (<28 y ≥ 28 SG). La población estudiada es una población de prematuros muy seleccionada proveniente de un Hospital de III nivel con unos 150 RN < 1500 g anuales, cuyo riesgo de desarrollar patología pulmonar crónica es alto, solamente por las características basales de la

misma y por los criterios de inclusión especificados en la metodología (duración mínima de VNI previa a la aleatorización de 7 días). El fungible utilizado para la aplicación de CPAP-N y de alto flujo, de uso habitual en nuestra Unidad, ha sido también cuidadosamente seleccionado y homogéneo entre los dos grupos para evitar sesgos, teniendo en cuenta las interfases apropiadas para cada paciente (tamaños, diámetros, tipo de narinas, peso). Durante el estudio se han aplicado cuidados individualizado de la piel y del desarrollo en ambos grupos. En este sentido, y velando por la seguridad del paciente, excluimos del estudio a los prematuros <1000g, en cuanto que las características anatómicas de esta subpoblación de prematuros dificultaba e incluso contraindicaba en ocasiones el uso de las cánulas disponibles en el mercado en el momento de la realización del estudio. La inclusión de los pacientes en el estudio tampoco ha supuesto la realización de estudios o procedimientos adicionales o inseguros. La estrategia de destete está claramente especificada en el estudio y divulgada entre el personal sanitario de la Unidad. Se especifica también la escala nasal aplicada para la valoración del trauma nasal, fácil e intuitiva de rellenar. Todo ello hace que el protocolo propuesto sea fácilmente aplicable en la práctica clínica habitual. El equipo investigador está integrado por dos enfermeras, tres médicos y un estadístico; este carácter multidisciplinar ha enriquecido la elaboración, divulgación y puesta en marcha del trabajo así como la valoración global de los pacientes incluidos en el estudio. Finalmente el tipo de cuidado centrado en el paciente y la familia que se aplica en nuestra Unidad, ha permitido implicar también a los padres en la valoración del confort de su bebé con ambos dispositivos. En los cinco años que han seguido al inicio de este trabajo se ha seguido publicando mucho sobre el alto flujo, sin embargo siguen siendo pocos los artículos que han intentado profundizar o dilucidar más el papel de la oxigenoterapia de alto flujo en el destete de la VNI. A día de hoy sigue habiendo sólo 5 artículos, uno de los cuales retrospectivo. El nuestro será el sexto, y el primero a nivel nacional.

Las principales **limitaciones** del estudio son: el tamaño muestral que, aunque suficiente para el propósito principal del estudio, podría dificultar la extrapolación de los resultados en cuanto a las variables secundarias; la imposibilidad de hacer un doble ciego por el tipo de intervención aplicada a la población y los sesgos que podrían derivarse de ello. Finalmente, aunque se ha intentado establecer criterios de estabilidad y fracaso de destete lo más objetivos posibles, somos conscientes de que algunos de

ellos pueden ser susceptibles de interpretación subjetiva del médico que finalmente tome la decisión, lo que podría haber influido en alguna de las variables secundarias.

Para estudios futuros consideramos interesante la posibilidad de estudiar: 1) el papel del alto flujo en la población de prematuros más pequeños <1000g, ahora que ya está disponible el fungible apto para dicha subpoblación; 2) la utilización de flujos más elevados de inicio, como cada vez más está respaldando la literatura; 3) la validación de escalas adecuadas para valorar el confort, así como de otros indicadores apropiados, como las observaciones NIDCAP, la valoración de la calidad del sueño mediante EEG y observaciones, la valoración del ruido, etc.

CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados obtenidos en este estudio evidencian que:

1. Se confirma la hipótesis principal, es decir, que las CNAF son igual de eficaces que el descenso gradual de la PEEP en CPAP-N en el destete del soporte respiratorio no invasivo.
2. En concordancia con lo publicado en la literatura, se encuentra además que la terapia de alto flujo reduce la tasa de lesión nasal grave en aquellos prematuros que necesitan ventilación no invasiva prolongada.
3. La oxigenoterapia de alto flujo mejora significativamente la percepción de confort del paciente por parte de los padres.

El estudio se realizó en una población muy común en las Unidades neonatales de nivel III, prematuros <32 SG que requieren soporte respiratorio no invasivo más de una semana, sin excluir a los pacientes con patología respiratoria grave. La estrategia de destete propuesta utiliza dos herramientas ya ampliamente integradas en el manejo respiratorio de nuestros pacientes. Los criterios planteados de estabilidad clínica y fracaso han pretendido ser lo más claros y objetivos posibles además de lo más cercanos a la práctica clínica habitual, con el fin de interferir lo menos posible en la práctica del Servicio e intentar asegurar una mayor adherencia al mismo. Con todo ello, consideramos que:

1. Los resultados respaldan el uso de una terapia que ya se estaba empezando a utilizar en nuestro Servicio, y que actualmente está cada vez más extendida en nuestra realidad asistencial.
2. La metodología y los resultados obtenidos son perfectamente aplicables a la práctica clínica de nuestro Servicio y Unidades Neonatales similares.
3. Este estudio podría ayudar a definir mejor el papel del alto flujo en las Unidades neonatales (indicaciones, población susceptible de mayor beneficio) así como protocolizar su uso en el destete de la CPAP-N.
4. Es fundamental concienciar sobre la importancia del manejo de la ventilación no invasiva en los prematuros y la prevención del trauma nasal.
5. Si bien es una terapia más fácil de aplicar que la CPAP-N, que exige menos cuidados por parte de enfermería, y que ha demostrado su seguridad si es debidamente utilizada, es fundamental que se elija siempre la interfaz del

tamaño adecuado para cada paciente así como asegurarse de su correcta aplicación de manera periódica.

BIBLIOGRAFIA

Referencias

1. Abdel-Hady H, Shouman B, Aly H. Early weaning from CPAP to high flow nasal cannula in preterm infants is associated with prolonged oxygen requirement: a randomized controlled trial. *Early Hum Dev* 2011;87:205-208
2. Amatya S, Macomber M, Bhutada A, Rastogi D, Rastogi S. Sudden versus gradual pressure wean from nasal CPAP in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2017;37(6):662-667
3. Amatya S, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. Weaning of nasal CPAP in preterm infants: who, when and how? A systematic review of the literature. *World J Pediatr*. 2015;11(1):7-13.
4. American Academy of Pediatrics. Noise: a hazard for the fetus and newborn: Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997;100(4):724-727
5. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, Whyte R. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011190.
6. August DL, Edmonds L, Brown DK, Murphy M, Kandasamy Y. Pressure injuries to the skin in a neonatal unit: fact or fiction. *J Neonatal Nurs*. 2014;20:129-137
7. Badiee Z, Eshghi A, Mohammadzadeh M. High Flow Nasal Cannula as a Method for Rapid Weaning From Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *International Journal of Preventive Medicine*. 2015;6:33
8. Bamat N, Jensen E, Kirpalani H. Duration of continuous positive airway pressure in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21:189-195
9. Bell MJ. Emerging trends in neonatal intestinal disease. *J Perinatol*. 2008;28(5):383.
10. Bhatti a, Khan J, Murki S, Sundaram V, Saini SS, Kumar P. Nasal Jet-CPAP (variable flow) versus Bubble-CPAP in preterm infants with respiratory distress: an open label, randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2015;35(11):935-40
11. BOOST II United Kingdom, Australia and New Zealand Collaborative Groups. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszczak E, Askie L, et al. Oxygen Saturation and Outcomes in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2013;368:2094-2104.
12. Camba F, Hernández S, Sánchez A. Guía manejo dolor en el neonato. 2017
13. Campbell DM, Shah PS, Shah V, Kelly EN. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus Infant Flow for preterm infants. *J Perinatol*. 2006;26:546-549
14. Carlo WA. Gentle ventilation: the new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. *Early Hum Dev*. 2012;88(2):S81-S83
15. Ciuffini F, Pietrasanta C, Lavizzari A, Musumeci S, Gualdi C, Sortino S, et al. Comparison between two different modes of non-invasive ventilatory support in

- preterm newborn infants with respiratory distress syndrome mild to moderate: preliminary data. *Pediatr Med Chir* 2014;36(4):88
16. Collins CL, Holberton JR, Barfiel C, Davis PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Pediatr* 2013; 162(5): 949-954
 17. Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, Violino M, Furlan R. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis. *Neonatology*. 2008;94:52-9
 18. Cummings JJ, Polin RA; Committee on Fetus and Newborn: Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2016;138(2):e20161576
 19. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1):CD002977
 20. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny J-F, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F36-F41
 21. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(1):75-83
 22. Dysart KC. Physiologic Basis for Nasal Continuous Positive Airway Pressure, Heated and Humidified High-Flow Nasal Cannula, and Nasal Ventilation. *Clin Perinatol* 2016;43:621-631
 23. EFCNI, Oude-Reimer M, Frauenfelder O. European Standards of Care for Newborn Health: Support during painful procedures and pain assessment. 2018
 24. Eze N, Murphy D, Dhar V, Rehan VK. Comparison of sprinting vs non-sprinting to wean nasal continuous positive airway pressure off in very preterm infants. *J Perinatol* 2018;38:164-168
 25. Fernández-Alvarez JR, Gandhi RS, Amess P, Mahoney L, Watkins R, Rabe H. Heated Humidified high-flow nasal cannula versus low-flow nasal cannula as weaning mode from nasal CPAP in infants ≤ 28 weeks of gestation. *Eur J Pediatr*. 2015; 173:93-98.
 26. Fisher C, Bertelle V, Hohlfeld J, Forcada-Geux M, Stadelmann-Diaw C, Tolsa JF. Nasal trauma due to continuous positive airway pressure in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F447-F451
 27. Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y, Rojas J, Heseck A, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(1):67-74
 28. Glackin S, O'Sullivan A, George S, Semberova J, Miletin J. High flow nasal cannula versus NCPAP, duration to full oral feeds in preterm infants: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F329-F332.

29. Greenough A, Lingman I. Invasive and non-invasive ventilation for prematurely born infants-current practice in neonatal ventilation. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016;10:2:185-192.
30. Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido. *An Pediatr (Barc)*.2012;77(4):280.e1-280.e9
31. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21: 204-211
32. Gupta S, Donn SM. Continuous positive airway pressure. To bubble or not to bubble?. *Clin Perinatol*. 2016; 43: 647-659
33. Higgins R, Jobe A, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi R, Hartert T, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr* 2018; 197:300-308
34. Hodgson KA, Davis PG and Owen LS. Nasal high flow therapy for neonates: current evidence and future directions. *J Paediatr Child Health* 2019; 55: 285-290
35. Hong Hui, Li Xiai-xia, Li Jing and Zhang Zhi-qun. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory support in preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; DOI:10.1080/14767058.2019.1606193
36. Imbulana D, Manley B, Dawson J, davis P, Owen L. Nasal Injury in preterm infants receiving non-invasive respiratory support: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F29-F35.
37. International Committee for the classification of retinopathy of prematurity: the international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-999.
38. Izquierdo Macián I, López Andre JA, Morcillo Sopena F. Displasia broncopulmonar. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008
39. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Strategies for the withdrawal of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD006979
40. Jatana KR, Oplatek A, stein M, Phillips G, Kang DR, Elmaraghy CA. Effects of nasal continuous positive airway pressure and cannula use in the neonatal intensive care unit setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:287-91
41. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: an evidence based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC
42. Jensen CF, Sellmer A, Ebbessen F, Cipliene R, Johansen A, Hansen RM, Nielsen JP, Nikitina OH, Petersen JP, Henriksen TB. Sudden vs pressure wean from nasal

- continuous positive airway pressure in infants born before 32 weeks of gestation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(9):824-831
43. Karam O, Donatiello C, Van Lancker E, Chritin V, Pfister RE, Rimensberger PC. Noise levels during nCPAP are flow dependent but not device-dependent. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):F132-134
 44. Kayton A, Timoney P, Vargo L, Perez JA. A review of oxygen physiology and appropriate management of oxygen levels in premature neonates. *Adv Neonatal Care.* 2018;18(2):98-104
 45. Klingenberg C, Pettersen M, Hansen EA, Gustavsen LJ, Dahl IA, Leknessund A, et al. Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure: a randomized cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;0:F1-F4.
 46. Kotecha S, Adappa R, Gupta N, Watkins WJ, Kotecha S, Chakraborty M. Safety and Efficacy of High-Flow nasal Cannula Therapy in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(3):542-553.
 47. Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated humidified high flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics* 2008;121:82-8
 48. Kubo T, Nakajima H, Shimoda R, Seo T, Kanno Y, Kondo T, et al. Noise exposure from high-flow nasal cannula oxygen therapy: a bench study on noise reduction. *Respir Care.* 2018;63(3):267-273
 49. Kuhn P, Zores C, Langlet C, Escande B, Astruc D, Dufour A. Moderate acoustic changes can disrupt the sleep of very preterm infants in their incubators. *Acta Paediatr* 2013;102:949-54
 50. 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;154:177-82
 51. Lavizzari A, Veneroni C, Colnaghi M, Ciuffini F, Zannin E, Fumagalli M, Mosca F, Dellaccà RL. Respiratory mechanics during NCPAP and HHHFNC at equal distending pressures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F315-320
 52. Lee M, Nagler J. High flow nasal cannula therapy beyond the perinatal period. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:291-296
 53. Liew Z, Fenton AC, Harigopal S, Gopalakaje S, Brodlie M, O'Brien CJ. Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;0:F1-F7
 54. López de Heredia Goya J., Valls i Soler A. Síndrome de dificultad respiratoria. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología.* 2008
 55. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev.* 2011(12):196-205

56. Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Predicting neonatal mortality among very preterm infants: a comparison of three version of the CRIB score. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(1):F9-F13
57. Manley B. Nasal high flow: going viral? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101(4):F282-F283
58. Manley B. Nasal High-Flow therapy for preterm infants: review of neonatal trial data. *Clin Perinatol* 2016;43:673-691
59. Manley B, Dold S, Davis P, Roehr C. High-Flow Nasal Cannulae for Respiratory Support of Preterm Infants: a Review of the Evidence. *Neonatology.* 2012;102:300-308
60. Manley B, Owen L. High-flow nasal cannula: Mechanism, evidence and recommendations. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21:139-145
61. Manley B, Arnold GRB, Wright I, Owen LS, Foster JP, Huang Li et al. Nasal High-flow therapy for newborn infants in special care nurseries. *N Eng J Med* 2019;380 (21): 2031-2040
62. McCoskey L. Nursing care guidelines for prevention of nasal breakdown in neonates receiving nasal CPAP. *Adv Neonatal Care.*2008;8(2):116-124
63. Moa G, Nillsson K, Zetterstrom H, Jonsson LO. A new device for administration of nasal continuous positive airway pressure in the newborn: an experimental study. *Crit Care Med* 1988;16:1238-42
64. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.*2008;358(7):700-708
65. Murki S, Singh J, Khant C, Dash AK, Oleti TP, Joy P, Kabra NS. High flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for primary respiratory support in preterm infants with respiratory distress: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2018;113:235-241
66. Nasef N, El-Gouhary E, Schurr P, Reilly M, Beck J, Dunn M, Ng E. High flow nasal cannulae are associated with increased diaphragm activation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2015;104:e337-e343
67. Nielsen KR, Ellington LE, Gray AJ, Stanberry LI, Smith LS, DiBlasiRM. Effect of high flow nasal cannula on expiratory pressure and ventilation in infant, pediatric, and adult models. *Respir Care* 2018;63(2):147-157
68. Ojha S, Gridley E, Dorling J. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: a UK wide survey. *Acta Paediatrica.* 2013;102:249-253
69. Orive JP, López Y. Ogixenoterapia de alto flujo. *Protocolos de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP).* 2018
70. Osman M, Elsharkawy A, Abdel-Hady H. Assessment of pain during application of nasal-continuous positive airway pressure and heated, humidified high-flow nasal cannulae in preterm infants. *J Perinatol.* 2015:263-267.

71. Ottinger D, Hicks J, Wilson S, Sperber K, Power K. The Pressure Is On!. *Advances in Neonatal Care*. 2016;16:420-423.
72. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003;361(9371):1789-91
73. Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, Barrio Gómez de Agüero MI, Callejón Callejón A, Cortell Aznar I, et al. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar. *An Pediatr (Barc)*.2015.
74. Pillow JJ. Which continuous positive airway pressure system is best for the preterm infant with respiratory distress syndrome?. *Clin Perinatol*.2012; 39:483-496
75. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary displasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F285-F291
76. Reynold P, Leontiadi S, Lawson T, Otunla T, Ejiwumi O, Holland N. Stabilisation of premature infants in the delivery room with nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F284-F287
77. Roberts CT, Dawson JA, Alquoka E, Carew PJ, Donath SM, Davis PG, et al. Are high flow nasal cannulae noisier than bubble CPAP for preterm infants? *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed*. 2014;0:F1-F5.
78. Roberts CT, Manley BJ, Dawson JA, Davis PG. Nursing perceptions of high flow nasal cannulae treatment for very preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2014;50(10):806-810
79. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Donath SM, Davis PG. HIPSTER trial. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med* 2016;375:1142-51
80. Roehr C, Yoder B, Davis P, Ives K. Evidence Support and Guidelines for Using Heated, Humidified, High-Flow nasal Cannulae in Neonatology. *Clin Perinatol*. 2016;43:693-705
81. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD000510
82. Sánchez AM, Elorza D, Pérez J. Ventilación mecánica no invasiva. Presión positiva continua en la vía aérea y ventilación nasal. *An Pediatr Contin*. 2009;7(1):16-23
83. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)*.2013;79(4):262.e1-262.e6
84. Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, Pyon KH. Work of breathing using high flow nasal cannula in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2006;26:476-480

85. Saugstad OD. Oxygenation of the immature infant: a commentary and recommendations for oxygen saturation targets and alarm limits. *Neonatology* 2018;114:69-75
86. Say B, Kanmaz Kutman HG, Oguz SS, Oncel MY, Arayici S, Canpolat FE, et al. Binasal Prong versus Nasal Mask for Applying CPAP to Preterm Infants: a Randomized Controlled Trial. *Neonatology* 2016;109:258-264
87. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Moddemann D, Poets C, Rabi Y, et al.: Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2111-2120.
88. Shetty S, Greenough A. Reviews finds insufficient evidence to support the routine use of heated, humidified high-flow nasal cannula use in neonates. *Acta Paediatrica*. 2014;103: 898-903
89. Shetty S, Hickey A, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Work of breathing during CPAP and heated humidified high-flow nasal cannula. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 2016;101:F404-F407
90. Shetty S, Hunt K, Douthwaite A, Athanasiou M, Hickey A, Greenough A. High-flow nasal cannula oxygen and nasal continuous positive airway pressure and full oral feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101:F408-F411.
91. Sivieri E, Gerdes J, Abbasi S. Effect of HFNC Flow rate, Cannula Size, and Nares Diameter on Generated Airway Pressure: An In Vitro Study. *Pediatric Pulmonology*. 2013;48:506-514.
92. Sociedad Española de Enfermería Neonatal. Cuidados de la piel en neonatos portadores de ventilación mecánica no invasiva. Documento de consenso. Hache Hache Ediciones 2018
93. Soonsawad S, Swatesutipun B, Limrungsikul A, Nuntnarumit P. Heated humidified high flow nasal cannula for prevention of extubation failure in preterm infants. *Indian J Pediatr* 2017;84(4):262-266
94. Soonsawad S, Tongswang N, Nuntnarumit P. Heated Humidified High-Flow nasal Cannula for Weaning from Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology* 2016;110:204-209.
95. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996;12:13-22
96. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al: Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-1979
97. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network; Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al:

- Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010;362:1959-1969.
98. Surethiran SS, Wilbraham K, May J, Chant T, Emmerson AJ, Newton VE. Noise levels within the ear and post-nasal space in neonates in intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F315-8.
 99. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of respiratory Distress Syndrome- 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115:432-450.
 100. Taha AK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. High flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2016;173:50-5
 101. Tang J, Reid S, Lutz T, Malcolm G, Oliver S, Osborn DA. Randomised controlled trial of weaning strategies for preterm infants on nasal continuous positive airway pressure. *BMC Pediatrics.* 2015;15:147.
 102. Todd DA, Wright A, Broom M, Chauhan M, Meskell S, Cameron C, et al. Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicenter randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F236-F240
 103. Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica* 2009;98:1400-1408.
 104. Vento M. Oxygen Supplementation in the neonatal period: changing the paradigm. *Neonatology.* 2014;105:323-331.
 105. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. *Neurology of the newborn.* 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders 2008;517-88
 106. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity as a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003;23(6):451-6
 107. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact on a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114(5):1305-11
 108. White RD. Recommended NICU design standards and the physical environment of the NICU. *J Perinatol* 2013;33(Suppl 1):S1
 109. Wilkinson D, Andersen CC, O'Donnell CPF, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD006405
 110. Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K, Holberton J. Pharyngeal pressure with high flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol* 2008;28:42-47

111. 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;26:481-485.
112. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dirnberger DR, et al. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula Versus Nasal CPAP for Respiratory Support in Neonates. *Pediatrics.* 2013;131:e1482.
113. Zeballos Serrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, Gómez Robles C, Thió Lluch M, Iriondo Sanz M, y Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Adaptación de las recomendaciones internacionales en estabilización y reanimación neonatal 2015. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(1):51.e1-51.e9

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Proyecto de investigación titulado

ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO SOBRE ELPAPEL DELAS CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO (HHHFNC) EN EL DESTETE DE CPAP EN PREMATUROS CON PATOLOGÍA PULMONAR CRÓNICA Investigador principal
Dr./a. *Angela Gregoraci* Servicio Neonatología del Hospital Vall d'Hebron

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos que puedan ayudar al manejo de la enfermedad pulmonar crónica del prematuro (displasia broncopulmonar).

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevas estrategias relacionadas con el manejo de la patología pulmonar crónica del prematuro podría contribuir a mejorar su pronóstico en el futuro.

Procedimientos del estudio:

En este estudio se pretenden comparar dos estrategias de soporte respiratorio no invasivo empleados habitualmente en el destete respiratorio: el CPAP y las cánulas nasales de alto flujo. La asignación a uno de ellos vendrá determinada por el azar. Su médico no intervendrá en este proceso. Usted tendrá una probabilidad del 50% de recibir cada uno de los procedimientos contemplados en este estudio.

Molestias y posibles riesgos:

De la participación en este estudio no se derivan molestias o riesgos adicionales a los propios de un ingreso hospitalario en una Unidad de Cuidados Intensivos. Su hijo/a no será sometido a exploraciones complementarias extras por estar incluido en el ensayo clínico.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el equipo investigador, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del equipo investigador, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Angela Gregoraci del Servicio de Neonatología del Hospital Vall d'Hebron

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Anexo2. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO SOBRE ELPAPEL DELAS CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO (HHHFNC) EN EL DESTETE DE CPAP EN PREMATUROS CON PATOLOGÍA PULMONAR CRÓNICA**

Yo _____

(nombre y apellidos del padre, madre o representante legal)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que se puede retirar del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que _____,

(nombre y apellidos del participante)

de quien soy representante legal, participe en el estudio.

Fecha y firma

del representante legal

Fecha y firma

del investigador

Anexo 3. Hoja de recogida de valoración del trauma nasal

NOMBRE	NÚMERO CÓDIGO ESTUDIO CPAF				
FECHA					
TURNO	DÍA	NOCHE	DÍA	NOCHE	DÍA
NARINA IZDA					
NARINA DCHA					
FILTRUM*					
TABIQUE**					
PUNTUACIÓN TOTAL					

PUNTUACIÓN	
1	NORMAL
2	ERITEMA
3	ERITEMA Y EDEMA
4	SANGRA O TIENE HERIDA
5	ULCERA

*Filtrum: zona superior del labio donde se encuentra el surco labial subnasal

**Tabique: valorar también zona de presión de mascarilla en su vértice superior

Anexo 4. Cuestionario para padres sobre el confort de su hijo

NOMBRE DEL PACIENTE:

FECHA ENCUESTA:

ALEATORIZACIÓN A:



PERCEPCIÓN CONFORTABILIDAD DEL BEBÉ POR PARTE DE LOS PADRES

(puntuar escala de 1 a 10)

1. ¿Cómo de comfortable ves a tu bebé?

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

2. ¿ Como valorarías la interacción con tu bebé ? (canguro, contacto visual)

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

3. ¿ Como valorarías tu participación en los cuidados de tu bebé? (cambio de pañal, alimentación, aseo)

1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

4. Si tuviese que elegir: ¿CPAP-N o CNAF ?

ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO SOBRE EL PAPEL DE LAS CÁNULAS NASALES DE ALTO FLUJO (HHHFN) EN EL DESTETE DE CPAP EN PREMATUROS CON PATOLOGÍA PULMONAR CRÓNICA.

