

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA**

**“HELIOX Y BRONQUIOLITIS:
APLICACIÓN DE UNA MEZCLA
GASEOSA DE BAJA DENSIDAD
EN EL TRATAMIENTO DE LA
BRONQUIOLITIS AGUDA DEL
LACTANTE”**

**Tesis Doctoral presentada por:
FEDERICO MARTINÓN TORRES**

Santiago de Compostela, Febrero de 2005

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**

**"HELIOX Y BRONQUIOLITIS:
APLICACIÓN DE UNA MEZCLA
GASEOSA DE BAJA DENSIDAD
EN EL TRATAMIENTO DE LA
BRONQUIOLITIS AGUDA DEL
LACTANTE"**

**Tesis Doctoral presentada por:
FEDERICO MARTINÓN TORRES**

Santiago de Compostela, Febrero de 2005

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría

***"HELIOX Y BRONQUIOLITIS: APLICACIÓN DE
UNA MEZCLA GASEOSA DE BAJA DENSIDAD
EN EL TRATAMIENTO DE LA BRONQUIOLITIS
AGUDA DEL LACTANTE"***

**Tesis Doctoral presentada por:
FEDERICO MARTINÓN TORRES**

Santiago de Compostela, Febrero de 2005

Don José María Martínón Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe del Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias Pediátricos del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, y

Don Federico Martínón Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe del Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario de Ourense

CERTIFICAMOS:

Que la presente Tesis Doctoral aborda un aspecto importante en el tratamiento del niño enfermo, utiliza un enfoque original y novedoso, ha sido realizada con el rigor metodológico pertinente y exigible, y las conclusiones que de él se derivan suponen un avance significativo en el manejo terapéutico y en el pronóstico de lactantes afectados por la enfermedad objeto del estudio.

Que el licenciado y graduado en Medicina, D. Federico Martínón Torres, ha realizado la presente Tesis Doctoral bajo nuestra dirección, y consideramos que su trabajo está en condiciones de ser presentado a juicio del Tribunal, para obtener el grado de Doctor en Medicina.

A 1 de febrero de 2005.

Fdo. Jose María Martínón Sánchez
Co-Director

Federico Martínón Sánchez
Co-Director

Federico Martínón Torres
Doctorando

Dedico este trabajo a la memoria de mis abuelos, el doctor en pediatría, D. Federico Martínón León, D. Rafael Torres Carranque, y D^a Eduvigis Sánchez Moreno, de quienes me consta he heredado y aprendido muchas habilidades para ser feliz y tratar de hacer felices a los demás; y a mi abuela D^a Felisa Bescansa Martínez, de quien continúo disfrutando y aprendiendo.

Pocas personas valorarían este pequeño logro personal, tanto y tan sinceramente.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dejar constancia de mi profundo agradecimiento:

- A mi tío, el Dr. Jose María Martínón Sánchez, codirector de esta Tesis. A él debo en gran medida las metas profesionales ya alcanzadas, y otras muchas por lograr. Bueno, amable, desprendido y generoso en extremo, ha sido y es mi consejero y soporte continuo en todas las facetas de la vida. Siempre he creído que el pediatra perfecto, debe reunir una combinación de las cualidades de mi padre, de mi tío y de mi abuelo: ése es mi sueño profesional y personal, y lucho cada día por parecerme un poco a ellos.

- A mi padre, el Dr. Federico Martínón Sánchez, codirector de esta Tesis. Las palabras son muy limitadas a la hora de reflejar lo que significa para mí su ejemplo activo. Al margen de cualquier lógica connotación paterno-filial, constituye para mí el profesional de la pediatría más completo y capacitado que he tenido oportunidad de conocer hasta la fecha. Seguro, incansable, docente y "jefe congénito", es sin duda el maestro que cualquier profesional desea para sí, capaz de recordarme activa y pasivamente lo limitada que es todavía mi formación y experiencia en el campo de la pediatría y la necesidad de no perder nunca de vista esta idea.

- A mi madre, sin la cual ni esto ni nada sería posible. La satisfacción y el orgullo que pudiera suponer para ella que su hijo culmine este trabajo, han sido sin duda uno de los pilares de mi esfuerzo a lo largo de estos años.

- A mi mujer, Cristina, que ha querido y sabido complementarme también durante esta empresa de la manera que sólo ella sabe hacerlo: dulce, eficaz y generosamente.

- A mis hermanos, por todo y por siempre, por ser parte de mi esencia vital, y de forma particular a mis hermanos doctorandos, sin cuya presión activa, creo que nunca hubiese reunido la motivación suficiente para dar este paso, que sólo es equiparable en nombre con el que ellos están dando.

- Al Dr. Jesús Antelo Cortizas, "tío Antelo", a quien quiero como tal desde mi infancia, y al que debo más cosas de las que puedo y debo expresar aquí, y entre ellas también, el que esté presentando esta tesis.

- Al Profesor D. José Peña Guitián, maestro de maestros, padre de la pediatría moderna en España, modelo inexcusable para cualquier pediatra, y hacia quien mi respeto y admiración, más allá de ser heredados, han sido cultivados en el día a día que por suerte he podido y puedo compartir. Sus sabios consejos, su capacidad de escucha y su extraordinario intelecto, me han ayudado en no pocas ocasiones, durante esta empresa y siempre.

- Al Profesor D. Julio Ardura Fernández, que creyendo en mi desde la primera vez que me escuchó, me supuso el mejor estímulo, al tiempo que el ejemplo ideal, dada su capacidad, constancia y fidelidad.

- Al Profesor D. Francisco Ruza Tarrío, que desde el inicio apoyó mi entrada en el campo de los cuidados intensivos pediátricos, e incluso me dio la posibilidad de participar en su magnífico tratado de la especialidad.

- Al Profesor D. Rodrigo Cabanas Gancedo, estudioso incansable de la pediatría, que sabe compartir su ilustración en neumología con los que todavía estamos aprendiendo, y es, siempre, buen amigo y compañero.

- Al Profesor D. Rafael Tojo Sierra, por su ejemplo y su estímulo, y por haber querido apoyarme en esta empresa como en tantas otras.

- Al Dr. Antonio Rodríguez Núñez, compañero y amigo, e imprescindible complemento en mi labor asistencial e investigadora.

- Al Dr. Manuel Paz, el mejor estadista que nadie puede desear a su lado en una empresa como ésta, que ha colaborado de manera eficaz y desinteresada, como en él es habitual.

- A Juan Vicente López de Sande, Ricardo Rodríguez Sande y Jose Luis Rodríguez Cayazo, de Air Liquide Medical®, por su inestimable, desinteresada y "personal" colaboración en los aspectos logísticos de esta tesis, y por tanto, en el "corazón" de la misma, aportando todo el "gas" necesario para culminar esta tarea.

- A mi familia y amigos, que además de apoyarme incondicionalmente, han sabido soportar pacientemente todos los "efectos secundarios" que esta empresa acarreó.

A todos ellos les expreso mi mayor reconocimiento, por su asistencia desinteresada, diligente y eficaz..., y por su estímulo, su presión y su acicate mantenidos a lo largo de estos años.

En Santiago de Compostela, febrero de 2005.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
<i>Agradecimientos.....</i>	i
ÍNDICES.....	v
<i>Índice de Contenidos.....</i>	v
<i>Índice de Figuras.....</i>	xiii
<i>Índice de Tablas.....</i>	xix
<i>Índice de Ilustraciones.....</i>	xxiii
<i>Índice de Abreviaturas.....</i>	xxv
PRÓLOGO.....	1
1. INTRODUCCIÓN	3
2. REVISIÓN DEL PROBLEMA	9
2.1. BRONQUIOLITIS AGUDA.....	11
2.1.1. Concepto.....	11
2.1.2. Etiología.....	12
2.1.3. Epidemiología.....	13
2.1.4. Fisiopatología.....	16
2.1.5. Manifestaciones clínicas.....	19

2.1.6. Pruebas complementarias.....	20
2.1.7. Diagnóstico.....	21
2.1.7.1. Aspectos clínicos.....	21
2.1.7.2. Exploraciones complementarias.....	22
2.1.7.3. Aspectos de monitorización.....	23
2.1.8. Tratamiento.....	24
2.1.8.1. Tratamiento de soporte.....	24
2.1.8.1.1. Oxigenoterapia.....	25
2.1.8.1.2. Fluidoterapia y nutrición.....	27
2.1.8.2. Tratamientos etiológicos.....	28
2.1.8.2.1. Antibióticos.....	28
2.1.8.2.2. Ribavirina.....	28
2.1.8.3. Inmunoterapia.....	30
2.1.8.3.1. Inmunoglobulinas.....	31
2.1.8.3.2. Anticuerpos monoclonales.....	31
2.1.8.4. Terapias anti-obstrucción.....	32
2.1.8.4.1. Antiinflamatorios: Corticosteroides.....	33
2.1.8.4.2. Aclaramiento de moco.....	33
2.1.8.4.2.1. Fisioterapia respiratoria.....	33
2.1.8.4.2.2. Aclaramiento farmacológico.....	34
2.1.8.4.3. Tratamiento broncodilatador.....	35
2.1.8.4.3.1. Beta2-agonistas.....	35
2.1.8.4.3.2. Adrenalina.....	36
2.1.8.4.3.3. Anticolinérgicos.....	37
2.1.8.4.3.4. Xantinas.....	37
2.1.8.4.4. HELIOX.....	38
2.1.8.5. Miscelánea	39
2.1.8.5.1. Interferón.....	39
2.1.8.5.2. Vitamina A.....	40
2.1.8.5.3. Hierbas medicinales chinas.....	40
2.1.8.5.4. Oxido nítrico.....	40

2.1.8.5.5. Surfactante exógeno.....	41
2.1.8.5.6. Otros tratamientos.....	41
2.2. HELIOX.....	42
2.2.1. Concepto.....	42
2.2.2. Principios físicos de su aplicabilidad terapéutica.....	44
2.2.2.1. Características y propiedades del helio.....	44
2.2.2.2. Acción sobre la mecánica pulmonar.....	46
2.2.2.3. Acción sobre el intercambio gaseoso.....	52
2.2.2.4. Mecanismo de protección pulmonar.....	54
2.2.3. Aplicaciones terapéuticas.....	55
2.2.3.1. Obstrucción de la vía aérea superior.....	58
2.2.3.1.1. Estridor post-extubación.....	59
2.2.3.1.2. Crup.....	61
2.2.3.2. Asma.....	61
2.2.3.3. Bronquiolitis aguda.....	65
2.2.3.4. Patología respiratoria neonatal.....	67
2.2.3.5. Fuente de nebulización.....	67
2.2.3.6. Exacerbaciones agudas de la EPOC.....	68
2.2.3.7. Otras aplicaciones terapéuticas.....	69
2.2.3.7.1. Neumotórax.....	69
2.2.3.7.2. Ventilación de alta frecuencia.....	69
2.2.3.7.3. Broncoscopia.....	70
2.2.3.7.4. Insuflación traqueal.....	70
2.2.4. Modos de administración terapéutica.....	70
2.2.4.1. Premisas para su correcta aplicación.....	70
2.2.4.2. Aplicación no invasiva.....	71
2.2.4.2.1. Mediante mascarilla con reservorio.....	71
2.2.4.2.2. Combinado con presión positiva.....	73
2.2.4.2.2.1. Conexión predilucional.....	75
2.2.4.2.2.2. Conexión postdilucional.....	76

2.2.4.2.3. Fuente de nebulización.....	77
2.2.4.3. Aplicación invasiva: Ventilación mecánica.....	78
2.2.5. Efectos secundarios e inconvenientes.....	80
2.2.5.1. Hipoxemia.....	80
2.2.5.2. Hipotermia.....	81
2.2.5.3. Costes.....	81
2.2.5.4. Interferencia con la función de otros dispositivos.	81
2.2.5.5. Otros inconvenientes.....	82
3. INVESTIGACIÓN APLICADA.....	83
3.1. JUSTIFICACIÓN.....	85
3.1.1. Tema seleccionado para la investigación.....	85
3.1.2. Centro, Equipo de investigación y Directores.....	86
3.2. HIPÓTESIS.....	88
3.3. OBJETIVOS.....	89
3.3.1. Objetivos Primarios.....	89
3.3.2. Objetivos Secundarios.....	89
3.4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	91
3.4.1. Fases del estudio.....	91
3.4.1.1. Fase HELIOX – Mascarilla – Electivo.....	92
3.4.1.1.1. Pacientes.....	92
3.4.1.1.2. Diseño del estudio.....	93
3.4.1.1.3. Intervención.....	94
3.4.1.1.4. Mediciones y Resultados evolutivos.....	95
3.4.1.1.5. Análisis estadístico.....	96
3.4.1.2. Fase HELIOX VNI- Rescate.....	97
3.4.1.2.1. Pacientes.....	97

3.4.1.2.2. Definiciones.....	97
3.4.1.2.3. Diseño del estudio.....	97
3.4.1.2.4. Intervención.....	98
3.4.1.2.5. Mediciones y Resultados evolutivos.....	99
3.4.1.2.6. Análisis estadístico.....	99
3.4.1.3. Fase HELIOX VNI – Comparativo cruzado.....	101
3.4.1.3.1. Pacientes.....	101
3.4.1.3.2. Definiciones.....	101
3.4.1.3.3. Diseño del estudio.....	101
3.4.1.3.4. Intervención.....	102
3.4.1.3.4.1. Suministro de gas HELIOX.....	102
3.4.1.3.4.2. Aparato de ventilación no invasiva.....	103
3.4.1.3.4.3. Interfase.....	103
3.4.1.3.4.4. Estrategia de programación.....	103
3.4.1.3.5. Mediciones y Resultados evolutivos.....	104
3.4.1.3.6. Análisis estadístico.....	105
3.4.2. Gases empleados en el estudio.....	107
3.4.2.1. Cumplimentación de reglamentación nacional...	107
3.4.2.2. Botellas de gas HELIOX empleadas (Oxhel ®)..	109
3.4.2.2.1. Características técnicas.....	109
3.4.2.2.2. Manorreductor / Caudalímetro.....	109
3.4.2.2.3. Especificaciones de montaje y uso.....	110
3.4.2.3. Sistema centralizado.....	115
3.4.3. Modalidades de administración de HELIOX.....	115
3.4.3.1. Mascarillas con reservorio sin reinhalación	115
3.4.3.1.1. Modelos de mascarillas	115
3.4.3.1.2. Adecuación del gas	118
3.4.3.1.3. Montaje del sistema	119
3.4.3.1.4. Pauta de utilización	122
3.4.3.2. Administración con presión positiva nasal	123
3.4.3.2.1. Características del Ventilador	126

3.4.3.2.2. Características del Generador	126
3.4.3.2.3. Características de la Interfase	129
3.4.3.2.4. Bases físicas de su funcionamiento.....	130
3.4.3.2.5. Diferencias IF Driver® vs IF Advance®.....	133
3.4.3.2.6. Modalidad de ventilación aplicada.....	135
3.4.3.2.7. Adaptación para su uso con HELIOX.....	135
3.4.3.2.8. Programación del aparato.....	137
3.4.3.2.9. Normas de precaución y seguridad.....	138
3.5. RESULTADOS.....	140
3.5.1. Fase HELIOX – Mascarilla – Electivo.....	140
3.5.2. Fase HELIOX VNI- Rescate.....	144
3.5.3. Fase HELIOX VNI – Comparativo cruzado.....	148
3.6. DISCUSIÓN.....	156
3.6.1. Eficacia del tratamiento con HELIOX.....	156
3.6.2. Mecanismo de actuación del HELIOX.....	158
3.6.3. Características de la respuesta terapéutica.....	162
3.6.4. Antecedentes de la utilización de HELIOX.....	167
3.6.5. Logística y Metodología de aplicación.....	169
3.6.5.1. Gas empleado.....	169
3.6.5.2. Metodología de aplicación.....	170
3.6.5.2.1. Adecuación del gas.....	170
3.6.5.2.2. Mascarilla con reservorio.....	171
3.6.5.2.3. Presión positiva continua nasal.....	173
3.6.6. Tolerancia y seguridad del tratamiento.....	177
3.6.7. Limitaciones del estudio.....	178
3.6.8. Discusión y actualización de la bibliografía.....	182
3.6.8.1. Etiología de la bronquiolitis: metapneumovirus.	183
3.6.8.2. Tratamiento de soporte: espesantes.....	183
3.6.8.3. Tratamientos etiológicos: sin cambios.....	184

3.6.8.4. Inmunoterapia: el futuro.....	185
3.6.8.5. Corticosteroides: se confirma su inutilidad.....	186
3.6.8.6. Broncodilatadores: tampoco la adrenalina.....	187
3.6.8.7. Aclaramiento moco: más estudios necesarios...	198
3.6.8.8. Surfactantes exógeno: más evidencias a favor.	200
3.6.8.9. Nuevos tratamientos ensayados.....	200
3.6.8.9.1. Antileucotrienos: montelukast.....	200
3.6.8.9.2. Salino hipertónico.....	201
3.6.9. Propuesta de protocolo práctico terapéutico.....	202
3.6.9.1. Evaluación inicial del paciente.....	204
3.6.9.2. Estratificación del paciente.....	209
3.6.9.3. Tratamiento.....	213
3.7. CONCLUSIONES.....	217
3.8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	222
BIBLIOGRAFÍA.....	227
A. Por orden de aparición en el texto.....	229
B. Por orden alfabético.....	274
ANEXO: Relación de principales publicaciones y actividades científicas derivadas de la realización de la tesis doctoral y de sus resultados.....	319

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Publicaciones originales cuatrienales sobre bronquiolitis aguda del lactante recogidas en Pubmed® (National Library of Medicine) desde 1965 hasta 1999.....	6
Figura 2. Densidad comparativa de HELIOX con diferentes concentraciones de helio, frente a oxígeno y nitrógeno puros, y aire.....	45
Figura 3. Densidad y viscosidad de diferentes mezclas de HELIOX y aire-oxígeno con diferentes fracciones de oxígeno inspirado, expresados como la proporción de la densidad o la viscosidad de cada mezcla frente a la del aire.....	47
Figura 4. Coeficiente de flujo HELIOX versus aire-oxígeno...	50
Figura 5. Efecto del HELIOX en la vía aérea estrechada (bucle presión-volumen en modelo experimental con pulmón artificial y ventilación controlada por volumen a través de orificio de 0.3 x 25 mm).....	51
Figura 6. Interacción de fuerzas de convección y difusión en el pulmón normal, con patología obstructiva y respirando HELIOX.....	53
Figura 7. Relación de leyendas que deben figurar en una botella de gas comprimido medicinal de acuerdo a la legislación vigente.....	107

Figura 8. Relación de marcas grabadas en una botella de gas comprimido medicinal de acuerdo a la legislación vigente.....	108
Figura 9. Especificaciones técnicas de la botella de Oxhel® (Air Liquide Medicinal®), continente de la mezcla gaseosa predeterminada con un 70% de helio y un 30% de oxígeno, empleada en nuestro estudio.....	109
Figura 10. Especificaciones técnicas del caudalímetro-manorreductor Selectaflo PR ® (Air Liquide Medicinal®).....	110
Figura 11. Procedimiento de montaje de reductor en la botella de HELIOX.....	111
Figura 12. Central automática de regulación y distribución de gas HELIOX que abastece la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Clínico Universitario de Santiago.....	112
Figura 13. Esquema de la Central automática de regulación y distribución de gas HELIOX que abastece la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Clínico Universitario de Santiago.....	113
Figura 14. Conectividad a pie de cama del sistema centralizado de HELIOX.....	114
Figura 15. Mascarilla clásica pediátrica con reservorio y sin re-inhalación.....	115
Figura 16. Mascarilla pediátrica con reservorio sin re-inhalación y con válvulas de baja resistencia, empleada en la fase 1 del estudio y distribuida en nuestro país por Intersurgical® (Madrid).....	116

Figura 17. Mascarilla pediátrica con reservorio y nebulizador conectados en "Y" sin re-inhalación. Adaptación realizada en la mascarilla convencional para permitir nebulización de medicación y terapia con HELIOX simultáneas.....	117
Figura 18. HELIOX 21 nebuliser kit ®.....	118
Figura 19. Sistema de humidificación y calentamiento.....	119
Figura 20. Anulación transitoria de conector para nebulización.....	121
Figura 21. Sistema Infant Flow®.....	124
Figura 22. Sistema Infant Flow Advance®.....	125
Figura 23. Esquema de la estructura y funcionamiento del generador de presión del sistema Infant Flow Driver e Infant Flow Advance®.....	127
Figura 24. Conexión generador-interfase en el sistema Infant Flow®.....	129
Figura 25. Mascarilla nasal. Detalle de la interfase mascarilla nasal adaptada al generador del Sistema Infant Flow®.....	131
Figura 26. Adaptación del aparato de ventilación no invasiva Infant Flow Advance de EME ® para su utilización con HELIOX.....	133
Figura 27. Comparación del M-CWAS medio entre el grupo tratado con HELIOX y el grupo control a lo largo del periodo de estudio.....	142
Figura 28. Comparación de la frecuencia cardíaca media entre el grupo tratado con HELIOX y el grupo control a lo largo del periodo de estudio.....	143

- Figura 29.** Comparación de la frecuencia respiratoria media entre el grupo tratado con HELIOX y el grupo control a lo largo del periodo de estudio..... 143
- Figura 30.** Evolución del puntaje clínico (M-CWAS) durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP)... 146
- Figura 31.** Evolución de la tcpCO₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP)..... 146
- Figura 32.** Evolución de la frecuencia respiratoria durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP)... 147
- Figura 33.** Evolución de la satO₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP)..... 147
- Figura 34.** Puntaje clínico según la escala modificada de asma de Wood (M-CWAS) expresado como media + error estándar de la media, antes de iniciarse el tratamiento (Basal), tras el tratamiento con CPAPn con aire/oxígeno (Aire-Oxígeno) y tras el tratamiento con CPAPn con HELIOX (Heliox)..... 149
- Figura 35.** Presión parcial de CO₂ transcutánea (tcpCO₂) expresada como media + error estándar de la media, antes de iniciarse el tratamiento (Basal), tras el tratamiento con CPAPn con aire/oxígeno (Aire-Oxígeno) y tras el tratamiento con CPAPn con HELIOX (Heliox)..... 149
- Figura 36.** Saturación arterial de oxígeno (SatO₂) expresada como media + error estándar de la media, antes

de iniciarse el tratamiento (Basal), tras el tratamiento con CPAPn con aire/oxígeno (Aire-Oxígeno) y tras el tratamiento con CPAPn con HELIOX (Heliox).....	150
Figura 37. Evolución del puntaje clínico (M-CWAS) durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX.....	153
Figura 38. Evolución de la tcpCO ₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX.....	155
Figura 39. Evolución de la satO ₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX.....	155
Figura 40. Montaje de la administración pre-dilucional de HELIOX con la BiPAP Vision de Resironics®.....	176
Figura 41. Esquema práctico de actuación ante un paciente con sospecha de bronquiolitis aguda.....	207
Figura 42. Grupo B: Tratamiento y Observación en Urgencias	212
Figura 43. Escalera terapéutica de la bronquiolitis aguda del lactante - 2005.....	224

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Agentes causales más frecuentes de la bronquiolitis aguda.....	12
Tabla 2. Criterios considerados de riesgo en la bronquiolitis aguda.....	15
Tabla 3. Clasificación de los tratamientos aplicados en la bronquiolitis aguda en función de su principal mecanismo de acción.....	25
Tabla 4. Tratamientos antiobstructivos aplicados en la bronquiolitis aguda, clasificados en función de su principal mecanismo de acción.....	32
Tabla 5. Principales estudios sobre adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis aguda: Diseño de los estudios.....	38
Tabla 6. Principales estudios sobre adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis aguda: Resultados..	39
Tabla 7. Principales características físicas del helio, el nitrógeno, el oxígeno y el aire a 20°C.....	46
Tabla 8. Principales aplicaciones clínicas pediátricas del HELIOX.....	57
Tabla 9. Factores de conversión para los flujos seleccionados en caudalímetros de aire/oxígeno	

cuando se administra HELIOX con ellos.....	72
Tabla 10. Ventilación mecánica con HELIOX (80%He:20%O ₂) en modo controlado por volumen. Factores de corrección para FiO ₂ y volumen tidal para los aparatos de ventilación mecánica más comúnmente utilizados.....	79
Tabla 11. Escala de Wood-Downes modificada o modified Wood's Clinical Asthma Score (M-CWAS), que será el instrumento de valoración clínica del estado respiratorio de los pacientes.....	93
Tabla 12. Relación de componentes de la central de botellas de HELIOX.....	111
Tabla 13. Elementos necesarios para el montaje del sistema de administración no invasiva de HELIOX a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación.....	120
Tabla 14. Resumen del procedimiento de administración de HELIOX a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación desglosado en pasos secuenciales.....	122
Tabla 15. Resumen del procedimiento de administración no invasiva con presión positiva nasal de HELIOX mediante ventilador adaptado.....	136
Tabla 16. Características basales de los pacientes del grupo tratado con HELIOX y de los pacientes del grupo control.....	141
Tabla 17. Resumen de los datos de los pacientes durante las primeras horas de tratamiento con Hx-nCPAP.....	145

Tabla 18. Características basales de los 12 pacientes incluidos en el estudio y parámetros programados inicialmente en el ventilador.....	148
Tabla 19. Comparación de las mediciones realizadas después de aplicar el tratamiento con CPAPn con HELIOX o con aire-oxígeno.....	150
Tabla 20. Diferencias entre grupos, en función del orden de administración de tratamientos, en el momento basal y una vez administrados ambos tratamientos (a los 60 minutos).....	151
Tabla 21. Comparación entre las mediciones realizadas en el puntaje clínico (MCWAS), los niveles transcutáneos de $p\text{CO}_2$ ($t\text{cpCO}_2$) y la saturación arterial de oxígeno (satO_2) para cada uno de los tratamientos (ventilación no invasiva con aire-oxígeno o con HELIOX), según el tratamiento se administrase en primero o segundo lugar.....	153
Tabla 22. Temas esenciales en la información e instrucción de los padres de niños con bronquiolitis aguda.....	203
Tabla 23. Grados de recomendación: clasificación según el nivel de evidencia, significación e implicaciones prácticas.....	204
Tabla 24. Resumen de los grados de recomendación general de los diferentes tratamientos teóricamente aplicables en la bronquiolitis aguda (parte A).....	205
Tabla 25. Resumen de los grados de recomendación general de los diferentes tratamientos teóricamente aplicables en la bronquiolitis aguda (y parte B: Tratamientos anti-obstrucción).....	206

Tabla 26. Escala objetiva de valoración del grado de afectación del paciente con bronquiolitis aguda.....	208
Tabla 27. Grupo A: Alta y Tratamiento ambulatorio.....	210
Tabla 28. Grupo C: Ingreso y Tratamiento en planta hospitalaria.....	211

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Portada

Adaptada de imagen espectral solar originada por átomos de helio ionizados emitidos en la cromosfera solar y obtenida mediante el Telescopio de Imagen Ultravioleta Extrema (EIT) del Observatorio Solar y Heliosférico (SOHO), utilizando longitud de onda Helio II (304 Å), tomada a las 19:19 horas del 28 de Febrero de 1999. *"Ese mismo día, yo paseaba por las calles de Santiago de Compostela, bajo un paraguas, icómo no!, pensando que me estaba haciendo "mayor", que todavía no había presentado la tesis, y que se me estaban acabando las excusas."*

Introducción..... 3

Adaptada de imagen espectral solar originada por átomos de helio ionizados emitidos en la cromosfera solar y obtenida mediante el Telescopio de Imagen Ultravioleta Extrema (EIT) del Observatorio Solar y Heliosférico (SOHO), utilizando longitud de onda Fe XV (284 Å), tomada a las 19:06 horas del 28 de Febrero de 2000. *"Todo estaba en marcha. El HELIOX parecía que funcionaba. No hay quien nos pare, -pensaba-."*

Revisión del problema..... 9

Adaptada de imagen espectral solar originada por átomos de helio ionizados emitidos en la cromosfera solar y obtenida mediante el Telescopio de Imagen Ultravioleta Extrema (EIT) del Observatorio Solar y Heliosférico (SOHO), utilizando longitud de onda Fe IX/X (171 Å), tomada a las 19:00 horas del 28 de Febrero

de 2001. *"Los primeros frutos del trabajo se plasman en publicaciones; el estímulo es fuerte, y la gente empieza a creer que lo que hacemos sirve de verdad para algo"*.

Investigación aplicada..... 83

Adaptada de imagen espectral solar originada por átomos de helio ionizados emitidos en la cromosfera solar y obtenida mediante el Telescopio de Imagen Ultravioleta Extrema (EIT) del Observatorio Solar y Heliosférico (SOHO), utilizando longitud de onda Fe XII (195 Å), tomada a las 19:36 horas del 28 de Febrero de 2002. *"El HELIOX está llegando más lejos de lo que podía imaginar. BOC muestra un interés desmedido. Recibo un e-mail semanal con preguntas sobre HELIOX de todo el mundo."*

Bibliografía..... 227

Adaptada y modificada de imagen espectral solar (espectroscopia plasmática) originada por átomos de helio ionizados emitidos en la cromosfera solar y obtenida mediante el Telescopio de Imagen Ultravioleta Extrema (EIT) del Observatorio Solar y Heliosférico (SOHO), utilizando longitud de onda Helio II (304 Å), tomada a las 21:15 horas del 20 de Mayo de 2003. *"Ese día sólo pensaba en este otro, que no sospechaba que llegaría tan tarde, y como mi padre dice que Cela decía, "es una gran mentira lo de que inunca es tarde si la dicha es buena!"..."*

Anexos..... 319

Composición realizada con las ilustraciones previamente utilizadas en esta tesis, y arriba especificadas. No se corresponde con ninguna fecha, así que supongamos que es el día antes de leer la tesis. *"A partir de mañana, si Dios (y el tribunal) quieren, me podrán llamar doctor sin que me sonroje ni me sienta falso"*.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CPAPn	Presión positiva continua en vía aérea nasal
EAC	Estudio aleatorizado controlado
EtCO₂	End-tidal CO ₂ o CO ₂ tele-espiratorio
FiO₂	Fracción de oxígeno inspirado
Hx-CPAPn	CPAPn con HELIOX.
IF	Infant Flow
IFD	Infant Flow Driver®
IFDA	Infant Flow Driver Advance®
IVRS	Inmunoglobulina intravenosa frente a VRS
OR	Odds ratio
pCO₂	Presión parcial de dióxido de carbono
rpm	Respiraciones por minuto
RS	Revisión sistemática
SatO₂	Saturación arterial de oxígeno
SDRA	Síndrome de distress respiratorio agudo
tcpCO₂	pCO ₂ transcutánea
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
VAFO	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
VNI	Ventilación no invasiva
VRS	Virus respiratorio sincitial.

PRÓLOGO

La realización de la tesis doctoral y la obtención del grado de doctor, siempre han tenido para mí connotaciones singulares, asimiladas en el entorno en el que me he ido formando como persona y como pediatra, y que me gustaría dejar patentes.

En primer lugar, esta empresa exige madurez personal e investigadora, motivo por el que he ido retrasando su ejecución, y por el que aún he dudado repetidas veces estar a la altura. El haber realizado con éxito los cursos de doctorado obteniendo la máxima calificación en todos los créditos matriculados, y el haber publicado hasta la fecha *más de 100 artículos en revistas nacionales e internacionales, y 50 capítulos en libros*, me han proporcionado la suficiente confianza como para atreverme a acometer la presente tarea, no sin humildad y temor.

En segundo lugar, el tema de la investigación debe ser necesariamente original y el resultado de la misma aportar algo nuevo al campo del conocimiento teórico y/o práctico de la disciplina que se aborda; esto ha sido algo que me ha obsesionado, quizás por haber sido testigo de una pérdida progresiva de esta máxima en favor de un pragmatismo por parte del doctorando, y una tolerancia por parte de los directores y jueces de las tesis, por veces excesivos, máxime si lo comparamos con los criterios aplicados en otras disciplinas no médicas. La relevancia del tema escogido, el enfoque novedoso del mismo, el potencial impacto sanitario de los resultados alcanzados y el entorno donde se ha llevado a cabo la investigación, garantizan en gran medida esta segunda máxima, así como el éxito en la tarea de obtener el grado

de doctor, a pesar de las limitaciones personales y académicas del autor que suscribe este trabajo.

Por todo ello, aun siendo consciente de que son muchas las lagunas e imperfecciones, pero confiando en la benevolencia de los Ilustres Miembros del Tribunal que lo enjuiciarán en el marco de las condiciones subjetivas y materiales de su realización, y que con sus aportaciones, críticas, adiciones y correcciones contribuirán a enriquecerlo y mejorarlo, someto mi persona y mi trabajo a su elevada consideración y juicio crítico, esperando cumplir todos los requisitos exigidos para alcanzar la distinción de doctor en medicina.



1.- INTRODUCCIÓN

*“El mundo es de quien nace para conquistarlo
y no de quien sueña que puede conquistarlo.”*

Fernando Pessoa

1.- INTRODUCCIÓN

*“El mundo es de quien nace para conquistarlo
y no de quien sueña que puede conquistarlo.”*

Fernando Pessoa

La bronquiolitis aguda es la infección respiratoria de vías aéreas inferiores más frecuente durante los dos primeros años de vida.¹⁻³ Esta elevada incidencia, unida a su significativa morbilidad, y a la falta actual de tratamientos farmacológicos capaces de modificar el curso natural de la enfermedad, genera un elevado coste sanitario y justifica además el interés generalizado que despierta entre los pediatras tanto en el ámbito práctico como de investigación.¹⁻³

El tratamiento de la bronquiolitis ha cambiado poco a lo largo de los años, no existen tratamientos farmacológicos cuya efectividad se haya demostrado y por lo tanto, en muchos casos, la estrategia terapéutica empleada carece de evidencias científicas que sustenten su aplicación.⁴⁻⁷ Baste con analizar con cierto detalle el trabajo de Shay y colaboradores en el que se revisan los aspectos epidemiológicos recientes de la bronquiolitis aguda en los lactantes americanos, concretamente en el periodo comprendido entre 1979 y 1997.⁸ De forma sorprendente, a lo largo de estas dos décadas, el número de muertes asociadas con la bronquiolitis y las tasas de mortalidad permanecían estables (2.4 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos en 1979 vs. 2.2 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos en 1997).⁸ De estos datos, se desprende que el uso de los nuevos tratamientos descritos durante estas dos décadas no ha tenido efecto en el número global de muertes asociadas con esta enfermedad.⁸ Además detectan un incremento significativo en el porcentaje de hospitalizaciones durante el periodo de estudio, lo que asociado a la ausencia de cambios en las tasas de mortalidad, probablemente sólo refleja variaciones en los criterios de ingreso hospitalario y las consecuencias de la presión familiar, la medicina defensiva y la

ausencia de recursos verdaderamente eficaces en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad, con el consiguiente incremento en los costes asociados.⁸

Actualmente, la mayoría de autores coinciden en señalar que el tratamiento de soporte, entendido como las medidas encaminadas a garantizar la adecuada oxigenación e hidratación del paciente, constituye el tratamiento de elección de los lactantes con bronquiolitis aguda.⁴⁻⁷ Ningún otro tratamiento ha demostrado hasta la fecha una eficacia objetiva que justifique su aplicación rutinaria.⁴⁻⁷ Cualquier tratamiento diferente de la terapia de soporte debería ser aplicado de forma racional e individualizada en

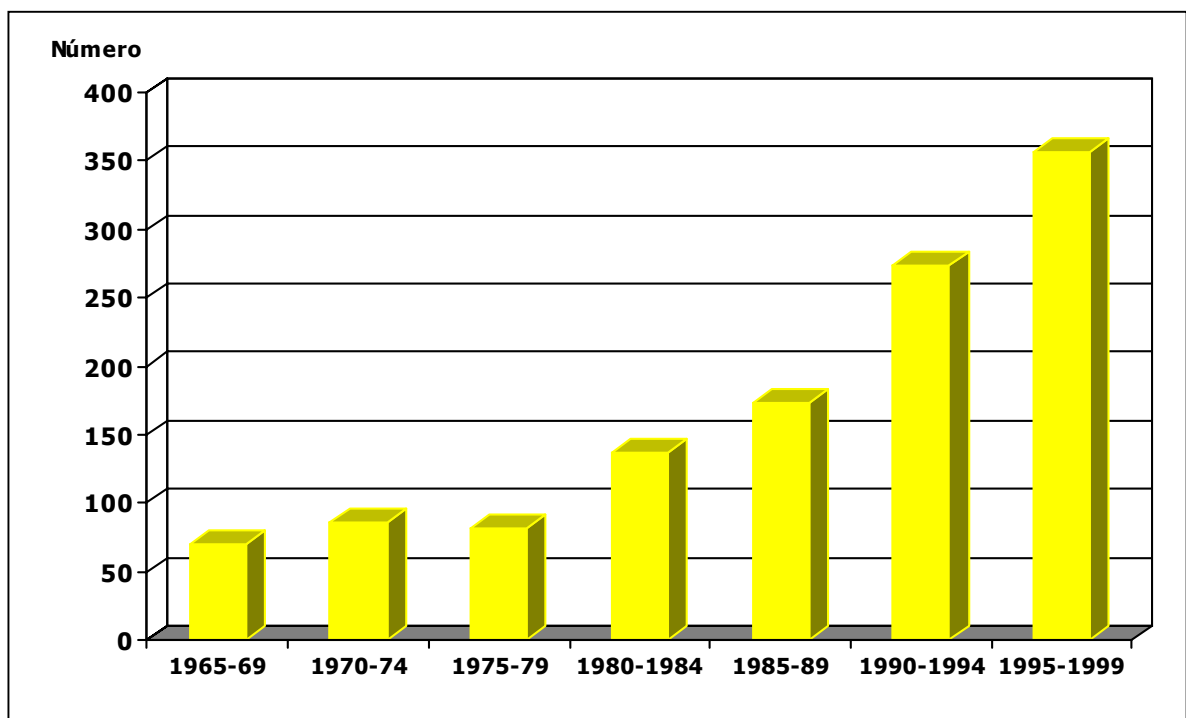


Figura 1. Publicaciones originales cuatrienales sobre bronquiolitis aguda del lactante recogidas en Pubmed® (Nacional Library of Medicine) desde 1965 hasta 1999. Datos obtenidos aplicando estrategia de búsqueda estándar con los términos "bronquiolitis aguda" y limitado hasta los 2 años de edad. Nótese el aumento significativo y progresivo en el número de publicaciones a lo largo del tiempo, de naturaleza multifactorial, pero relacionado también con la relevancia y el interés científico crecientes del tema.

función de las características particulares de cada paciente.⁴⁻⁷ Por todo ello, y mientras no se demuestre la eficacia de nuevos tratamientos, resulta necesario racionalizar la atención de estos pacientes aplicando guías diagnóstico-terapéuticas fundamentadas en las evidencias actualmente existentes, tratando de optimizar la aplicación de los recursos actualmente disponibles y evitando el uso indiscriminado de terapias con efectos nulos o incluso deletéreos.⁹ Pero además, este contexto hace necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, capaces de modificar la evolución natural y el pronóstico de la enfermedad, necesidad que está avalada por el interés científico que este tema suscita y que se refleja en el número creciente de estudios originales publicados sobre la materia (Figura 1).

Este trabajo pretende evaluar *una nueva alternativa terapéutica* en el manejo de los lactantes con bronquiolitis aguda: el HELIOX. Esta mezcla gaseosa, que ya ha sido con anterioridad utilizada con fines terapéuticos en pacientes adultos con procesos respiratorios predominantemente obstructivos,¹⁰⁻¹² apenas ha sido ensayada en pacientes pediátricos,¹³ y menos aún en el contexto de la bronquiolitis aguda,^{14,15} paradigma de la enfermedad respiratoria obstructiva del lactante.

Para ello, de forma preliminar, revisaremos el cuerpo de conocimiento existente, por un lado, sobre las características y el tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante, y por otro, sobre el HELIOX y su aplicación terapéutica en pacientes pediátricos.



2.- REVISIÓN DEL PROBLEMA

*"La inspiración existe,
pero tiene que encontrarte trabajando"*

Pablo Picasso

2.- REVISIÓN DEL PROBLEMA

*“La inspiración existe,
pero tiene que encontrarte trabajando”*

Pablo Picasso

2.1. BRONQUIOLITIS AGUDA

2.1.1. Concepto

El término bronquiolitis aguda, fue acuñado por primera vez en 1901, y su uso se generalizó a partir de los años 40.¹⁶ Dentro de las múltiples definiciones existentes de bronquiolitis aguda, quizás la más aceptada la precisa como un primer episodio agudo de dificultad respiratoria espiratoria con/sin aumento del trabajo respiratorio en el contexto de un cuadro respiratorio de vías altas en un niño de menos de 2 años.^{1-3, 6,17}

Las principales variantes de esta definición radican en la inclusión/exclusión en la misma de pacientes con segundos y ulteriores cuadros agudos de sibilancias (denominados lactantes sibilantes recurrentes, sibilancias tempranas recidivantes, hiperreactividad bronquial recidivante o persistente, o bronquitis obstructiva recidivante, entre otros) y/o con datos exploratorios como la presencia de taquipnea, utilización de musculatura respiratoria accesoria, hiperinsuflación o signos auscultatorios característicos (sibilancias y/o roncus y/o crepitantes finos y/o disminución del murmullo vesicular y/o espiración alargada).^{1-3,6,16}

En esta revisión, y por ende en el resto del presente trabajo, emplearemos el término *bronquiolitis aguda* para designar un cuadro agudo de dificultad respiratoria con sibilancias en el contexto de un proceso catarral de vías aéreas superiores que ocurre en un paciente menor de 2 años, diferenciando el primer episodio (bronquiolitis aguda típica), del segundo o ulteriores (lactantes sibilantes recurrentes).

2.1.2. Etiología

La bronquiolitis aguda es una enfermedad de etiología infecciosa, predominantemente de origen viral.^{1-3,18-22} Aunque habitualmente utilizados como sinónimos, infección por virus respiratorio sincitial (VRS) y bronquiolitis no son tales; etiológicamente, el VRS está presente en el 75% de los casos menores de 2 años hospitalizados por bronquiolitis, pero globalmente sólo supone el 20-40% de todos los casos de bronquiolitis aguda.^{18,19} El resto de los casos está comprendido en un 15-30% por virus parainfluenza, 5-10% por adenovirus (3, 7 y 21 principalmente), 10-20% por virus influenza (sobre todo tipo A) y 5-10% por micoplasma pneumoniae (Tabla 1).²⁰⁻²²

Tabla 1. Agentes causales más frecuentes de la bronquiolitis aguda: porcentaje aproximado sobre el total de los casos e incidencia epidemiológica.

<i>Agente</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Epidemiología</i>
Virus respiratorio sincitial	45-75	Epidemias anuales, de invierno a primavera.
Virus parainfluenza		
Tipo 1	8-15	Predominantemente primavera a otoño.
Tipo 2	5-12	Epidémico, años alternos, otoño.
Tipo 3	1-5	Otoño
Rinovirus	3-8	Endémico, todas las estaciones.
Adenovirus	3-10	Endémico, todas las estaciones.
Virus influenza	8-15	Epidémico, invierno a primavera.
Micoplasma pneumoniae	1-7	Endémico, todas las estaciones.
Enterovirus	1-5	Verano a otoño.

2.1.3. Epidemiología

La bronquiolitis es la infección respiratoria aguda de vías aéreas inferiores más frecuente durante los dos primeros años de vida, estimándose que un 11-12% de los lactantes padece la enfermedad y hasta un 2% de los mismos requiere hospitalización.^{1-3,8,23-30} La mortalidad de los niños hospitalizados se estima que es del 1-2 %.^{1-3,8,23-30} Estos hechos convierten a la bronquiolitis en un problema de salud pública mundial, condicionando millones de muertes en lactantes, así como el consumo de ingentes cantidades de recursos de la sanidad pública.^{1-3,8,23-30}

La bronquiolitis afecta preferentemente a niños de menos de 1 año, siendo máxima la incidencia entre los 3 y 6 meses.¹⁸⁻²² Existe un ligero predominio en los varones respecto a las niñas (1.5:1).¹⁸⁻²² Las infecciones por VRS tienen una tendencia estacional y son especialmente frecuentes durante el invierno y el comienzo de la primavera.¹⁸⁻²² En España, se considera que se distribuye entre noviembre y marzo, con un máximo en el primer trimestre del año; durante el resto del año pueden observarse casos esporádicos.^{23,24} La fuente de infección viral es un niño o adulto con una infección respiratoria banal o asintomática o bien la existencia de fómites contaminados.¹⁸⁻²⁴

El grado de afectación originado por el VRS, que causa la bronquiolitis aguda con mayor morbi-mortalidad, es el resultado de una compleja interacción entre la agresión inducida directamente por el virus y el daño causado por la respuesta inmune, considerando además el papel que el propio virus tiene en la modulación de la respuesta inmunopatológica.¹⁻³ Desde un punto de vista práctico, el espectro clínico-patológico de esta afectación

oscilará entre dos patrones diferenciables: la enfermedad obstructiva (bronquiolitis aguda por VRS)³¹⁻³³ y la enfermedad restrictiva (neumonía por VRS),³¹⁻³³ con importantes implicaciones en la respuesta al tratamiento.

Respecto al VRS, existen dos cadenas identificadas diferentes: tipo A, hallada más habitualmente en las epidemias de los Estados Unidos y el Reino Unido; y tipo B, habitualmente dominante en Europa.^{18,19,23} Ambos pueden aislarse en pacientes de la misma área geográfica, y ambos son infecciosos, si bien se ha sugerido que el tipo A podría ser más virulento que el tipo B.^{18,19,23} Prácticamente todos los niños padecerán una infección por VRS dentro de las dos primeras estaciones de VRS de su vida.^{1-3,23-30} Sin embargo, la mayoría resultarán en infecciones banales, con sintomatología respiratoria superior predominante; únicamente el 20-30% de todos los lactantes que sufren una infección por VRS, padecerán afectación de las vías aéreas inferiores.^{1-3,23-30} Hay que reseñar además, que la infección primaria en niños no origina inmunidad efectiva contra el VRS, con lo que existe la posibilidad de reinfección.^{1-3,23-30}

La variabilidad en la presentación de la enfermedad y en el grado de severidad no está bien aclarada, aunque se cree que es debida a la combinación de factores genéticos, virales, ambientales, socioeconómicos y del huésped.^{18,23-30} De manera concreta, los lactantes sanos menores de 3 meses de edad o aquellos con condiciones patológicas subyacentes (antecedente de prematuridad, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica e inmunodeficiencia) tienen más probabilidad de contraer la infección por VRS y de que su afectación sea más severa que el resto de los lactantes (Tabla 2).^{18,23-30}

El humo de tabaco, el contacto con otros niños y la asistencia a guardería son también factores importantes en el desarrollo de

bronquiolitis.^{18,23-30} Adicionalmente, existen otros factores de riesgo que influyen en la probabilidad y la severidad de la afectación por VRS como son: el medio urbano, la vivienda desfavorable y el hacinamiento.^{18,23-30}

Tabla 2. Criterios considerados de riesgo en la bronquiolitis aguda.

A.- Absolutos

1. Afectación importante del estado general, aspecto “tóxico”
2. Intolerancia alimentaria oral y/o deshidratación >5%
3. Hipoxia (Saturación arterial de oxígeno <91% con aire ambiente)
4. Apnea

B.- Relativos

1. Frecuencia respiratoria > 60/min
2. Edad menor de 6 semanas
3. Prematuridad < 34 sem de edad gest., edad corregida < 3 meses
4. Patología cardiológica subyacente (con shunt izquierda-derecha e hipertensión pulmonar)
5. Patología pulmonar crónica grave
 - Displasia broncopulmonar
 - Hipoplasia pulmonar
 - Enfisema lobar
 - Fibrosis quística
6. Inmunodepresión
 - Inmunodeficiencia congénita
 - Inmunodeficiencia adquirida (fármaco, transplantados...)
7. Rechazo y/o intolerancia parcial de la alimentación
8. Dificultades socio-familiares y/o logísticas
 - Distancia al centro de atención
 - Cuidados familiares poco confiables
 - Rechazo del alta por parte de la familia

2.1.4. Fisiopatología

Engle y Newns fueron los primeros en describir cuidadosamente los hallazgos patológicos de los lactantes que fallecían por bronquiolitis, los cuales han sido confirmados y expandidos a lo largo de las siguientes décadas.^{16,34-40}

Los síntomas y signos de la bronquiolitis aguda resultan esencialmente de la combinación de los efectos virales citopáticos directos con la respuesta inflamatoria del huésped.¹⁻³ Fisiopatológicamente, la bronquiolitis aguda puede definirse como una inflamación aguda de la vía aérea bronquiolar secundaria a la infección viral, que origina obstrucción de la vía aérea y dificultad respiratoria mediante el edema y espasmo de la pared bronquiolar, y la producción de moco dentro de la luz bronquiolar³⁴⁻⁴⁰. La *necrosis del epitelio ciliado respiratorio* constituye un hallazgo único y característico de la bronquiolitis.³⁴⁻⁴⁰

Los hallazgos patológicos en la bronquiolitis están característicamente ubicados en el epitelio respiratorio.³⁴⁻⁴⁰ El virus se replica inicialmente en el epitelio del tracto respiratorio superior, pero en los niños pequeños, tiene a expandirse rápidamente al tracto inferior.³⁴⁻⁴⁰ La inflamación precoz del epitelio bronquial y bronquiolar progresa rápidamente a necrosis.³⁴⁻⁴⁰ Consecuentemente, el epitelio puede proliferar y originar células cuboideas sin cilios, y además se observa la infiltración peribronquiolar, mayoritariamente con células mononucleares, y el edema de submucosa y adventicia.³⁴⁻⁴⁰

Los hallazgos patológicos en la bronquiolitis aguda son también característicamente generalizados.³⁴⁻⁴⁰ Los cambios inflamatorios, de severidad variable, se observan en la mayoría de bronquios pequeños y bronquiolos.³⁴⁻⁴⁰ Dado que la resistencia al

flujo del aire que respiramos es inversamente proporcional al cubo del radio de la vía aérea, esta inflamación y edema originados en la bronquiolitis, hacen que las ya de por sí pequeñas luces de las vías aéreas de los lactantes sean particularmente vulnerables a la obstrucción, y originan dificultad respiratoria.⁴¹⁻⁴⁴ Las vías aéreas pequeñas pueden estar parcial o totalmente obstruidas por tapones de material necrótico y fibrina.³⁴⁻⁴⁰ En definitiva, *la obstrucción multifactorial de la vía respiratoria constituye el elemento fisiopatológico central* de la bronquiolitis aguda.³⁴⁻⁴⁰ Esta obstrucción origina un *aumento en las resistencias inspiratorias y espiratorias de la vía aérea*; en estas circunstancias, el paciente trata de compensar el marcado aumento en las resistencias de la vía aérea y mantener el intercambio gaseoso mediante el aumento del esfuerzo y la frecuencia respiratoria, es decir, a través del aumento del trabajo respiratorio.⁴¹⁻⁴⁴ Por tanto, la correlación fisiológica de la resistencia aumentada al flujo de gas en la vía aérea es la disnea, la taquipnea y la disminución del volumen corriente.^{1-3,17-19,26-28} Esta respuesta puede acabar originando fatiga muscular y finalmente fracaso respiratorio.^{1-3,17-19,26-28} La hipoxemia será la consecuencia inmediata más significativa y peligrosa.^{1-3,17-19,26-28} Más aún, la distribución de la ventilación dentro del pulmón del lactante con bronquiolitis también está marcadamente alterada y existen áreas significativas del parénquima pulmonar en las que la relación ventilación perfusión es baja, lo que potencia aun más la aparición de hipoxemia.^{1-3,17-19,26-28} La incapacidad del lactante para alimentarse adecuadamente y/o la deshidratación secundaria motivarán con frecuencia el ingreso del lactante en el hospital.^{1-3,17-19,26-28}

La constricción del músculo liso no parece ser importante en la contribución al cuadro de obstrucción.^{34-40,45,46} En las áreas periféricas a los lugares de obstrucción parcial se produce

atrapamiento de aire por un proceso de características similares al denominado mecanismo valvular.^{1-3,17,39-46} La presión intrapleural negativa realizada durante la inspiración permite al aire fluir más allá del punto de la obstrucción parcial. Sin embargo, durante la espiración, el tamaño de la luz disminuye con la presión positiva, resultando por tanto en aumento de la obstrucción e hiperinsufación.^{1-3,17,39-46} Por lo tanto, aunque el flujo aéreo está impedido tanto durante la inspiración como la espiración, esta última está más afectada y prolongada.^{1-3,17,39-46} En las áreas periféricas a la obstrucción completa, el aire atrapado puede ser absorbido, originando múltiples áreas de atelectasias.^{1-3,17,39-46} El grado de atelectasias o hiperinsuflación que se desarrollan puede ser mayor en lactantes debido al desarrollo incompleto de los mecanismos de ventilación colateral.^{47,48}

También se han involucrado factores inmunológicos como una hiperrespuesta proliferativa linfocitaria ante el VRS y elevación de IgE e IgG4 VRS-específicas.⁴⁹⁻⁵³ Se ha afirmado incluso que los niveles de IgE anti-VRS durante la fase aguda de la bronquiolitis guardan relación con el desarrollo subsiguiente de episodios de hiperreactividad bronquial, si bien no existen evidencias que demuestren definitivamente esta asociación.⁴⁹⁻⁵³ Alternativamente, existen autores que caracterizan la respuesta inflamatoria inmediata al VRS a través de las vías citoquímicas tanto Th2 (atópica) como Th1 (no-atópica), lo que parece actualmente más aceptado.^{49,54-56} Igualmente, el papel de los virus y la bronquiolitis en el riesgo subsiguiente incrementado de enfermedad pulmonar y asma es poco claro y no está confirmado, si bien, los lactantes que desarrollan sibilancias y bronquiolitis con su infección inicial por VRS u otras infecciones virales respiratorias en etapas tempranas de la vida, es más probable que tengan alguna forma de enfermedad respiratoria inferior recurrente.⁵⁷⁻⁶⁷ Estas líneas de

investigación resultan esenciales no sólo en una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, sino en el desarrollo futuro de vacunas frente al VRS.

2.1.5. Manifestaciones clínicas

La bronquiolitis aguda suele debutar con sintomatología predominante de la vía aérea superior, especialmente coriza y tos.^{1-3,17-19,39} Es habitual que vaya precedida de un periodo prodrómico de 1 a 7 días de duración marcado por fiebre, generalmente leve.^{1-3,17-19,39} Las manifestaciones derivadas de la afectación del tracto respiratorio inferior no suelen aparecer hasta 2 o 3 días después del inicio de la enfermedad.^{1-3,17-19,39} La progresión de la enfermedad puede reflejarse inicialmente por el desarrollo de una tos prominente y la presencia de un incremento en la frecuencia respiratoria, así como sintomatología sistémica inespecífica como irritabilidad, letargia y anorexia.^{1-3,17-19,39} Con la progresión del proceso, la taquipnea y la taquicardia pueden ser más marcadas, a pesar de que incluso la fiebre ya haya remitido. Aparecen retracciones de la pared torácica, aleteo nasal y quejido como evidencias de un trabajo respiratorio aumentado.^{1-3,17-19,26-28,39} La cianosis, es un signo tardío y no muy habitual, que se manifiesta cuando la hipoxemia es severa.^{1-3,17-19,26-28,39} Los hallazgos auscultatorios, muy cambiantes, entre pacientes e intrapaciente, incluyen roncus y sibilancias con o sin crepitantes.^{1-3,17-19,39} El incremento en la disnea, con disminución del murmullo vesicular y de la entrada de aire, puede indicar obstrucción progresiva y fracaso respiratorio inminente.^{1-3,17-19,39}

La deshidratación es un signo que acompaña con frecuencia a la bronquiolitis aguda, como consecuencia de la intolerancia parcial o total alimentaria relacionada con la dificultad respiratoria y/o la

letargia acompañantes, la disminución de ingesta oral, o bien por vómitos desencadenados por paroxismos tusígenos.^{1-3,17-19,26-28} La taquipnea incrementa además las necesidades líquidas.^{1-3,17-19,26-28} Igualmente, la otitis media aguda puede estar presente hasta en el 30% de los casos, así como la conjuntivitis aguda, o con menos frecuencia, la diarrea.^{68,69}

La fase aguda dura típicamente de 3 a 7 días.^{1-3,17-19,26-28} La mayoría de los lactantes muestran mejoría en 3-4 días, con recuperación gradual que abarca al menos 1-2 semanas, si bien puede ser mucho más prolongada.^{1-3,17-19,26-28}

2.1.6. Pruebas complementarias

El hemograma puede mostrar un conteaje leucocitario normal o ligeramente elevado.^{1-3,17-19,26-28} En niños hospitalizados con bronquiolitis aguda, que tienen afectación grave e hipoxemia, el recuento leucocitario puede ser más elevado, y mostrar desviación izquierda.^{1-3,17-19,26-28,69,70} La mayoría de los lactantes hospitalizados con bronquiolitis van a estar hipoxémicos, pero el grado de hipoxemia es difícil de evaluar clínicamente, siendo la cianosis un marcador tardío.^{17,70-74} El grado de sibilancias y retracciones no puede asumirse como indicativo fiable del nivel de oxigenación; su correlación es deficiente, con un kappa menor de 0,4.⁷⁴ Existe sin embargo una buena correlación con la frecuencia respiratoria y la saturación arterial de oxígeno.^{17,70,74}

Radiológicamente, la bronquiolitis aguda se caracteriza por la presencia de hiperinsuflación con diafragmas aplanados, hiperlucencia parenquimatosa, y disminución en los ángulos costofrénicos.^{1-3,17,75-79} Las marcas broncovasculares son habitualmente prominentes, mostrando infiltración predominantemente peribronquial y perihiliar.^{1-3,17,75-79} Se

encuentran con frecuencia múltiples atelectasias subsegmentarias, que son difíciles de diferenciar de infiltrados neumónicos.^{1-3,17,75-78} De hecho, tanto signos de bronquiolitis como de neumonía pueden coexistir en la radiología de la bronquiolitis, especialmente en la originada por VRS.^{1-3,17,75-79}

Desde el punto de vista etiológico se realizan pruebas de detección viral en secreciones respiratorias, habitualmente pruebas de inmunofluorescencia y enzimoimmunoanálisis, para VRS principalmente, pero también para otros agentes virales que pueden encontrarse involucrados.^{1-3,17,80-87} Algunos de los preparados comerciales actualmente disponibles, son de fácil manejo y poseen una elevada especificidad y sensibilidad.⁸²⁻⁸⁴

2.1.7. Diagnóstico

2.1.7.1. Aspectos clínicos

Aunque ninguno de los hallazgos clínicos que caracterizan la bronquiolitis es específico, en general, *anamnesis, epidemiología (edad y estación) y examen físico congruentes son suficientes para realizar el diagnóstico.*^{1-3,17,71-74,88-90}

La hipoxia es el mejor predictor de severidad.^{17,71-74,88-90} Clínicamente, se correlaciona bien con la taquipnea, pero no así con las sibilancias o las retracciones/utilización de musculatura accesoria.^{17,71-74} La cianosis, un signo específico de hipoxia severa, es poco sensible en caso de hipoxia leve.^{17,71-74} La combinación de hallazgos clínicos (coloración, esfuerzo respiratorio, estado general del niño, movimientos, atención, consolabilidad) permite detectar con bastante fiabilidad la existencia de hipoxia.^{1-3,88-90} La medición de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, constituye el método más fiable en la evaluación no invasiva de la presencia y grado de hipoxia.⁹¹⁻⁹³

Los episodios de apnea, presentes hasta en el 18-20% de los niños hospitalizados, son más frecuentes en los lactantes menores de 2 meses de edad, prematuros de menos de 32 semanas, aquellos con menos de 44 semanas desde la concepción, en los pacientes con antecedentes de apnea neonatal, y en los que desarrollan atelectasias en el contexto de la enfermedad; aparecen precozmente en el curso de la enfermedad, pudiendo ser incluso el síntoma de presentación.^{39,94-97}

2.1.7.2. Exploraciones complementarias.

De forma general, puede decirse que *no está justificada la realización rutinaria de exploraciones complementarias* (pruebas rápidas de VRS en aspirado nasofaríngeo, radiografía de tórax, cultivos, gases) en la evaluación inicial de pacientes con bronquiolitis aguda.^{1-3,17,71-74,88-90}

El estudio rutinario de aspirado nasofaríngeo para la detección del antígeno del VRS (por inmunofluorescencia o ELISA) en niños previamente sanos con un primer episodio de bronquiolitis es innecesario, con la excepción de los lactantes más pequeños (menores de 2 meses), en los que esta prueba rápida podría obviar los gastos e inconvenientes derivados del despistaje de una sepsis, puesto que la probabilidad de una infección bacteriana concomitante en este grupo de pacientes es menor del 2%.⁸⁰⁻⁸⁷ Sí puede ser recomendable su realización en pacientes inmunodeprimidos, pacientes graves con enfermedad moderada-severa, o en el control de brotes hospitalarios.⁸⁰⁻⁸⁷

Tampoco existen evidencias que justifiquen la realización rutinaria de radiografías de tórax en los pacientes con bronquiolitis aguda, restringiéndose ésta a pacientes en los que existan dudas diagnósticas, sospecha clínica de complicaciones pulmonares, deterioro agudo de su situación clínica, necesidad de ingreso en

cuidados intensivos y/o patología cardiopulmonar grave crónica subyacente.^{75-79, 98-100}

Tampoco está justificada la realización rutinaria de gasometría arterial o capilar, hemograma, hemocultivo y determinación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR), estando indicadas únicamente en función de las características particulares del caso.^{17,69,70,98-100}

2.1.7.3. Aspectos de monitorización

La evaluación clínica repetida, aplicando diferentes escalas de puntuación que agrupan simultáneamente distintos parámetros clínicos y/o constantes vitales (escala de Wood-Downes modificada, escala de observación de Yales, Respiratory Distress Assessment Instrument...), constituye el método más rentable en la valoración de la gravedad de la afectación del paciente con bronquiolitis y en la detección de un posible deterioro de la situación respiratoria del paciente.^{1-3,17,71-74,88-90} El cambio en la puntuación de estas escalas clínicas, servirá no sólo para la evaluación objetiva del grado de afectación clínica del paciente, sino también para determinar la respuesta al tratamiento.^{1-3,17,71-74,88-90}

La medición de la saturación arterial de oxígeno transcutánea mediante pulsioximetría, constituye el método más sencillo, rápido y fiable en la evaluación del estado de oxigenación del paciente, permitiendo además ajustar los niveles precisos de oxígeno suplementario, y evitando la realización de pruebas más invasivas como la gasometría; en el medio hospitalario se recomienda su uso rutinario y sistemático.^{91-93,101}

En pacientes hospitalizados por bronquiolitis con sospecha de apneas, debería realizarse la monitorización adicional de frecuencia cardíaca y frecuencia respiratorias.^{39,94-97}

2.1.8. Tratamiento

El conocimiento del patrón viral y la respuesta del huésped parecen los elementos esenciales en el diseño del tratamiento perfecto de la bronquiolitis. Consecuentemente, las opciones terapéuticas actualmente existentes para la bronquiolitis han sido diseñadas para tratar el agente etiológico, modular la respuesta inmune del huésped o resolver la obstrucción resultante en la vía aérea (Tablas 3 y 4). Hasta la fecha, ningún tratamiento distinto del de soporte, ha demostrado beneficios concluyentes.^{1-3, 102-106}

2.1.8.1. Tratamiento de soporte

El manejo terapéutico básico de una bronquiolitis aguda típica se centra en asegurar la oxigenación e hidratación del paciente, administrando oxígeno suplementario en los pacientes hipóxicos (saturación arterial de oxígeno <92%) y garantizando una adecuada hidratación, si es posible por vía oral/enteral o en su defecto por vía parenteral.^{1-6,17,102-104} Estas medidas, junto con una monitorización adecuada, constituyen el tratamiento de soporte de uso generalizado y uniformemente aceptado.^{1-6,17} Las evidencias directas en que se apoya esta terapia son escasas,¹⁰²⁻¹⁰⁴ siendo la mayoría extrapolaciones de datos obtenidos en otras patologías, perpetuadas en sucesivas revisiones y consensos de expertos.^{1-6,17} Sin embargo, la imposibilidad ética de realizar actualmente estudios aleatorios controlados (EACs) sobre estas medidas terapéuticas, mantiene de forma consensuada por todos los grupos, el grado de recomendación de tratamiento de elección en la bronquiolitis aguda.

Se detallan a continuación los principales argumentos que sustentan esta aseveración:

Tabla 3. Clasificación de tratamientos aplicados en la bronquiolitis aguda en función de su principal mecanismo de acción.

1. Tratamiento de soporte

1.1. Oxigenoterapia

1.1.1. Oxigenoterapia simple (cánula nasal, mascarilla facial, carpa)

1.1.2. Oxigenoterapia con presión positiva

1.1.2.1. No invasiva (mediante interfases nasales o faciales)

1.1.2.2. Invasivamente

1.1.2.2.1. Ventilación mecánica convencional

1.1.2.2.2. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria

1.1.3. Técnicas de oxigenación de membrana extracorpórea

1.2. Hidratación y nutrición : Parenteral, Enteral, Oral

2. Tratamientos etiológicos (agentes antiinfecciosos): Antibióticos y Ribavirina.

3. Inmunoterapia: Inmunoglobulina intravenosa VRS y anticuerpos monoclonales humanizados (palivizumab)

4. Tratamientos anti-obstrucción en la vía aérea (véase Tabla 4)

4.1. Antiinflamatorio

4.2. Aclaramiento de moco: Mecánico o Farmacológico.

4.3. Tratamientos broncodilatadores

4.4.- HELIOX

5. Otros tratamientos: Interferón, Vitamina A, Hierbas medicinales chinas, Ketamina, Oxido nítrico, Surfactante exógeno

2.1.8.1.1. Oxigenoterapia

Cuando la saturación arterial de oxígeno esté por debajo de 92% en aire ambiente, será necesaria la administración de oxigenoterapia.^{1-6,17-18,102-106} El método de administración de oxígeno (gafas nasales, carpa, mascarilla simple/con reservorio, etc.) se determinará según la tolerancia del paciente y/o la fracción

inspiratoria de oxígeno requerida para mantener la saturación arterial de oxígeno por encima del 95%.^{1-6,17-18,102-106} Una vez que la saturación esté de forma mantenida por encima de estos niveles, puede comenzarse el destete progresivo.^{1-6,17-18,102-106}

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) a través de interfases nasales o faciales, podría ser útil en este contexto, particularmente en aquellos lactantes con bronquiolitis que cursan con apneas frecuentes.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ De hecho, la ventilación no invasiva podría considerarse como el puente terapéutico entre la oxigenoterapia simple y la ventilación mecánica invasiva.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ A pesar de su aplicación común y generalizada en muchos centros, existen pocas evidencias directas que soporten esta indicación, y son necesarios más estudios que evalúen este tratamiento.

La ventilación mecánica de lactantes con fracaso respiratorio y/o condiciones de riesgo vital concurrentes, se ha demostrado eficaz en la disminución de la mortalidad; en aquellos pacientes con hipoxia y/o hipercapnia refractarias y secundarias a una bronquiolitis aguda severa, está indicada la realización de ventilación asistida.^{105,110-115} No existe consenso sobre qué estrategia ventilatoria concreta es mejor en estos pacientes y ningún estudio ha demostrado la superioridad de una modalidad sobre otra.^{105,110-116} No obstante, cuando se requiere ventilación mecánica, la mayoría de autores prefieren modos ventilatorios controlados por presión, con frecuencias bajas, tiempos inspiratorios cortos, espiración prolongada y picos de presión lo más bajos posible, para tratar de minimizar el riesgo de atrapamiento y prevenir el barotrauma, aún a expensas de provocar una hipercapnia (hipercapnia permisiva)^{105,110-115}

En aquellos casos refractarios a la ventilación convencional invasiva optimizada, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria puede ser útil y debería realizarse un ensayo terapéutico con ella

antes de establecerse técnicas de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).¹¹⁷⁻¹¹⁹

Las técnicas de oxigenación de membrana extracorpórea constituyen el último escalón terapéutico en el tratamiento del fracaso respiratorio agudo secundario a la bronquiolitis aguda y refractario a todas las modalidades terapéuticas previamente mencionadas. Con esta técnica, la supervivencia de los paciente oscila entre un 49 y un 96%, si bien con una morbilidad asociada significativa.¹²⁰⁻¹²²

2.1.8.1.2. Fluidoterapia y nutrición

Debemos garantizar el aporte de los requerimientos hídricos basales más las pérdidas extraordinarias (taquipnea, fiebre, grado de deshidratación en el momento de la asistencia), evitando la sobrecarga líquida y la congestión pulmonar potenciales.^{1-3,17-18,106,123,124} De hecho, no podemos obviar el riesgo que estos pacientes tienen, y de forma particular aquellos con obstrucción más severa, de desarrollar un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.^{123,124} La ruta de administración varía según las circunstancias del paciente y los protocolos de las distintas unidades terapéuticas; no obstante, si las circunstancias del paciente lo permiten, se realizará electivamente por vía oral, tratando de facilitarla mediante el fraccionamiento de las tomas y la desobstrucción de la vía aérea superior previa a la administración de las mismas; alternativamente, en aquellos casos con intolerancia oral, se empleará la vía parenteral.^{1-3,17-18,106,123,124}

Se ha descrito además en estos pacientes un riesgo transitorio elevado de disfunción deglutoria y aspiración, que podrían alterar la historia natural de su enfermedad, e incluso se ha sugerido su relación con el riesgo de desarrollar hiperreactividad bronquial persistente.¹²⁵

2.1.8.2. Tratamientos etiológicos (agentes antiinfecciosos)

2.1.8.2.1. Antibióticos

Aunque existen evidencias de que la infección por virus respiratorio sincitial no predispone a la sobreinfección bacteriana,^{27,126-128} se ha estimado que entre un 57 y un 81% de los lactantes diagnosticados de bronquiolitis reciben antibióticos.^{26,129-131} Sin embargo, el uso rutinario de antibióticos carece de efectos beneficiosos, no sólo en la bronquiolitis sino también en la neumonía por VRS.^{100,132} Por tanto no está recomendado su uso sistemático en estos pacientes, estando su indicación únicamente justificada ante la presencia de un foco bacteriano documentado: otitis media aguda (miringitis con/sin abombamiento con/sin otorrea), sinusitis (descarga nasal purulenta prolongada con/sin corroboración radiológica), o neumonía (hallazgos radiológicos positivos con negatividad de estudios virales).^{127,128,131}

2.1.8.2.2. Ribavirina

La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina con un amplio espectro de actividad antiviral in vitro, que incluye el VRS, influenza A y B, virus parainfluenza, adenovirus, hepatitis y otros.¹³³ La ribavirina aerosolizada es el único agente antiviral que cuenta en la actualidad con la aprobación para su utilización como tratamiento en lactantes hospitalizados con bronquiolitis por VRS.^{133,134}

Los primeros ensayos con ribavirina fueron esperanzadores, sugiriendo que la ribavirina podía ser eficaz en el tratamiento de la bronquiolitis aguda por VRS, no sólo en lactantes previamente sanos,¹³⁵ sino en aquellos con enfermedad cardiopulmonar subyacente,¹³⁶ o severamente afectados como para requerir

ventilación mecánica.^{133,137} Sin embargo, estudios posteriores comenzaron a cuestionar su efectividad por su posible teratogenicidad, los elevados costes asociados, los problemas logísticos relacionados con su administración y los efectos clínicos menos persuasivos.^{133,138} De hecho, en 1996, la Academia Americana de Pediatría corrigió sus recomendaciones sobre el uso de ribavirina en pacientes con bronquiolitis aguda, aconsejando su indicación a discreción del médico, en aquellos casos con alto riesgo de enfermedad severa, es decir, aquellos lactantes con enfermedad cardíaca congénita compleja, displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar crónica, u otras condiciones inmunodepresoras; aquellos lactantes con antecedente de prematuridad; y aquellos lactantes menores de 6 semanas, y aquellos con afectación severa.¹³⁴

No existen actualmente pruebas definitivas de que la utilización de ribavirina pueda mejorar clínicamente y/o reducir la mortalidad de los lactantes con bronquiolitis aguda, tal como se deduce de la revisión sistemática (RS) de 8 EACs realizada por Randolph y col., si bien ésta es una RS heterogénea de EACs con muestras pequeñas y regular/baja calidad.¹³³ Más aún, el principal estudio cualitativa y cuantitativamente positivo en la revisión, utiliza agua en vez de placebo, que en sí misma puede inducir broncoespasmo y deteriorar al paciente.^{133,137} Un EAC posterior demostró que la ribavirina era también ineficaz para disminuir la duración de la ventilación mecánica y/o el tiempo de estancia de pacientes con bronquiolitis grave que requieren intubación.¹³⁹ Estos resultados estaban en consonancia con estudios previos que demostraban que la administración de ribavirina aerosolizada puede incluso aumentar la duración del tiempo de hospitalización, la estancia en la unidad de cuidados intensivos y la duración de la ventilación mecánica.¹⁴⁰⁻¹⁴²

Menos claro está su papel sobre la morbilidad a largo plazo: un estudio llevado a cabo por Edell y cols. muestra que su administración versus placebo en lactantes previamente sanos con bronquiolitis reduce significativamente la incidencia y frecuencia de episodios posteriores de hiperreactividad bronquial aguda, aunque se trata de un trabajo con muestra pequeña y seguimiento menor del 80%, por tanto de valor muy limitado.¹⁴³ Por otro lado existen trabajos de potencia metodológica cuando menos similar, y periodos de seguimiento mucho más prolongados (5 años), que no han corroborado estos resultados.^{144,145}

Es necesario recordar también los problemas de administración, efectos secundarios, costes económicos y teratogenicidad asociados a la administración de la ribavirina.^{133,138,146} Por tanto, en función del cuerpo de evidencia existente, no parece recomendable la utilización rutinaria de ribavirina aerosolizada en lactantes previamente sanos con bronquiolitis aguda. Su administración en aquellos lactantes con afectación grave o con criterios de riesgo o comorbilidades importantes asociadas, está basada en evidencias escasas e inconsistentes, por lo que su uso debe ser particularizado.¹³⁴ En aquellas circunstancias excepcionales en las que se decidiese su aplicación, ésta debería iniciarse lo más precozmente posible, y aplicando el régimen de alta dosis-corta duración.¹⁴⁷

2.1.8.3. Inmunoterapia

A pesar de su reconocida eficacia en la profilaxis de la infección por VRS en lactantes de alto riesgo, la inmunoterapia ha sido poco explorada como tratamiento en la infección ya establecida por VRS.¹⁴⁸

2.1.8.3.1. Inmunoglobulinas estándar y específicas enriquecidas frente a VRS

Diversos EACs muestran como tanto la inmunoglobulina intravenosa frente a VRS (IVRS, RespiGam®, MedImmune Inc),^{149,150} como la gammaglobulina inespecífica intravenosa¹⁵¹ o en aerosol¹⁵² carecen de eficacia en el tratamiento de la bronquiolitis aguda de lactantes previamente sanos, cuantificada en términos de duración de estancia hospitalaria, duración de tiempo de ventilación mecánica o duración del tratamiento con oxígeno suplementario, no estando por lo tanto recomendadas en la actualidad como tratamiento de la bronquiolitis aguda.

Existen algunos datos acerca de la utilidad de la IVRS en los pacientes con bronquiolitis grave que precisan ventilación mecánica, con una discreta tendencia a disminuir el tiempo de estancia en UCIP.¹⁵⁰ En el momento actual, la administración de IVRS en este grupo de pacientes no está claramente justificada, por lo que debería realizarse de forma particular e individualizada.

2.1.8.3.2. Anticuerpos monoclonales: Palivizumab

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, genéticamente sintetizado, que se ha estudiado ampliamente en la profilaxis del VRS, pero no en su tratamiento. Existe un estudio aleatorizado controlado de muestra pequeña en niños ventilados mecánicamente por infección por VRS en el que se observa una disminución en la concentración de VRS en el aspirado traqueal frente al grupo placebo, sin diferencias en la evolución clínica, tiempo de ventilación y estancia.¹⁵³ Son por tanto necesarios más EACs con palivizumab en la infección activa por VRS, antes de que se pueda recomendar su aplicación, si bien parece una línea de investigación terapéutica lógica y prometedora.

2.1.8.4. Terapias anti-obstrucción en la vía aérea

Dado que el elemento fisiopatológico central de la bronquiolitis aguda es la obstrucción de la vía aérea (véase 2.1.4.), se han ensayado diferentes metodologías terapéuticas sintomáticas orientadas a evitar o paliar la obstrucción presente, a través de diferentes mecanismos de acción (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamientos antiobstructivos aplicados en la bronquiolitis aguda, clasificados en función de su principal mecanismo de acción. Véase texto para explicación detallada.

1. Antiinflamatorio: Corticosteroides

2. Aclaramiento de moco

2.1. Mecánico: Fisioterapia respiratoria.

2.1.1. Desobstrucción de la vía aérea superior

2.1.2. Fisioterapia pulmonar

2.2. Farmacológico

2.2.1. Derivados de la cisteína

2.2.2. Deoxirribonucleasa

2.2.3. Salino hipertónico

2.2.4. Humidificación

2.2.5. Descongestionantes nasales

2.2.6. Antihistamínicos

3. Tratamientos broncodilatadores

3.1. β 2 agonistas

3.2. Adrenalina

3.3. Anticolinérgicos

3.4. Xantinas

4. HELIOX

2.1.8.4.1. Antiinflamatorios: Corticosteroides

Teóricamente, la acción anti-inflamatoria de los esteroides debería ser útil para aliviar el edema de la vía aérea y reducir la intensidad y la duración de los síntomas de la bronquiolitis, sin embargo, ningún estudio hasta la fecha, ha demostrado beneficios concluyentes de esta práctica en este contexto.¹⁵⁴⁻¹⁶²

Existen múltiples EACs de alta calidad que demuestran que los corticoides, administrados por vía sistémica o inhalados, no proporcionan beneficios clínicos, ni durante la fase aguda, ni en la evolución posterior, de los lactantes previamente sanos con un primer episodio de bronquiolitis aguda, presentando además efectos adversos bien documentados tales como hiperglucemia y/o inmunosupresión, entre otros.¹⁵⁴⁻¹⁶⁴ Por tanto, en el momento actual no está recomendado el uso de corticosteroides en niños previamente sanos con un primer episodio típico de bronquiolitis aguda. A pesar de ello, en el año 1997 todavía se administraban corticoides hasta en un 80% de los casos⁷, y en estimaciones más recientes el porcentaje aún se sitúa por encima del 50%.⁴

2.1.8.4.2. Aclaramiento de moco

2.1.8.4.2.1. Fisioterapia respiratoria

Parece recomendable la aplicación de maniobras de desobstrucción de las vías aéreas superiores, antes de las tomas, a demanda y antes de cada terapia inhalatoria, pudiendo ayudarse de la administración previa de gotas nasales de suero fisiológico.^{1-3,165,166} La técnica recomendada, denominada "aclaramiento rinofaríngeo retrógrado", consiste en una maniobra de inspiración forzada facilitada por la oclusión simultánea de la boca.¹⁶⁵ Esta maniobra puede mejorar por sí misma el estado respiratorio del paciente, facilitar su nutrición y hacer innecesaria la administración de medicación o bien aumentar la cantidad de fármaco inhalado

que llega a las vías aéreas inferiores.^{1-3,165,166} La aspiración instrumental de secreciones nasofaríngeas debería reservarse al medio hospitalario.^{1-3,165,166} La educación adecuada de los padres en el por qué, cuándo, y cómo de este tratamiento será un pilar esencial en el manejo de estos niños.¹⁶⁵ En cualquier caso, son muy escasas las evidencias directas que justifiquen esta recomendación.

Aunque se emplea de forma rutinaria, no existen evidencias directas que demuestren que la fisioterapia respiratoria pulmonar sea beneficiosa en estos pacientes.^{165,167-170} Sin embargo, existen grupos francófonos que promueven y apoyan su utilización, si bien diferencian la fisioterapia pulmonar convencional de las técnicas específicas aplicables a lactantes tales como las técnicas de provocación de tos o espiratorias pasivas lentas, entre otras.¹⁶⁵ Por tanto, no se puede recomendar en el momento actual la realización indiscriminada y rutinaria de fisioterapia pulmonar, si bien parecen necesarios más estudios que puedan aclarar su papel y sus indicaciones concretas dentro de la bronquiolitis aguda.

2.1.8.4.2.2. Aclaramiento farmacológico

No existen trabajos que sustenten la utilidad de la nebulización y humidificación templada o la administración de antihistamínicos, derivados de la cisteína, descongestionantes nasales y/o vasoconstrictores nasales en pacientes con bronquiolitis.^{1-3,5-7,166,172-181}

A pesar de su uso prácticamente generalizado, sorprende que existan muy pocos estudios que evalúen el papel de la nebulización / humidificación templada en el tratamiento de la bronquiolitis aguda.^{1-3,166,175-181} En ellos, no se ha demostrado que la nebulización / humidificación templada sea beneficiosa, y tampoco existen evidencias de que la humidificación en sí misma tenga

efecto positivo alguno para estos pacientes, entre otras razones porque son pocas las gotas de vapor que alcanzan el tracto respiratorio inferior, donde se espera actúe licuando las secreciones.^{1-3,166,175-181} Por otra parte la humidificación no es totalmente inocua en estos pacientes, pudiendo originar incluso sobrehidratación e infecciones nosocomiales, entre otros efectos adversos.^{175,179,181} La escasez de evidencias, la eventual posibilidad de efectos adversos, hacen que a pesar de su inclusión repetida en revisiones y consensos de expertos, no se pueda generalizar la recomendación de su uso, a la espera de nuevos EACs que definan con mayor precisión su utilidad. Mientras tanto, debería ser empleado de forma particular e individualizada.

2.1.8.4.3. Tratamiento broncodilatador

A pesar del papel escaso o nulo que la broncoconstricción juega dentro de la fisiopatología de la bronquiolitis aguda (véase 2.1.4), pocos tratamientos han sido tan extensiva y profundamente evaluados en el manejo terapéutico de la bronquiolitis aguda como los broncodilatadores.^{1-7,175,182-217}

2.1.8.4.3.1. Beta2- agonistas

Se ha postulado que el efecto broncodilatador de los beta2-agonistas podría ser beneficioso en el tratamiento sintomático de la bronquiolitis.¹⁻⁷ Flores y col.¹⁸² en una revisión sistemática que incluye 5 EACs con un total de 251 niños, y Kellner y col.¹⁸³ con un meta-análisis que incluye 8 EACs con un total de 485 niños, demuestran que los broncodilatadores mejoran discretamente los "scores" clínicos de niños con bronquiolitis leve y moderada, aunque no producen una mejoría significativa en la saturación de oxígeno ni disminuyen el porcentaje y duración de los ingresos. La RS de Flores únicamente incluye beta-2 agonistas y sólo detecta

una mejoría mínima en la saturación de oxígeno y en la frecuencia cardíaca, sin cambios en la frecuencia respiratoria y la tasa y duración de la hospitalización.¹⁸² Un estudio posterior no incluido en estas revisiones, tampoco objetivó mejoría alguna.¹⁹⁷ Por otro lado, el score clínico podría verse afectado por la acción que los broncodilatadores pueden tener sobre la "apariencia" clínica del niño a través de un efecto estimulante general no relacionado con sus efectos sobre la función respiratoria,¹⁹⁸ ni tampoco podemos olvidar las evidencias existentes que demuestran la existencia de múltiples posibles efectos adversos derivados del uso de beta-2 agonistas en estos pacientes, incluyendo crisis hipóxicas.^{183,199-202}

Por todo ello, los beta-2 agonistas no deberían ser utilizados de forma rutinaria en el tratamiento de un primer episodio de bronquiolitis aguda de lactantes previamente sanos. Su posible utilidad en una subpoblación específica de pacientes, mayores de 6 meses, con marcada hiperreactividad bronquial y/o sibilancias recurrentes y/o riesgo de desarrollo de asma, está por determinar, máxime cuando se trata de una población de difícil identificación pre-tratamiento. En cualquier caso, si se utiliza un beta-2 agonista, éste debería ser suspendido si en el plazo de 60 minutos de su aplicación no se objetiva mejoría alguna.^{1-7,182,183}

A pesar de las evidencias señaladas, el uso de beta-2 agonistas en este contexto clínico continúa siendo una práctica muy extendida, que llega a ser utilizado hasta en el 80% de los pacientes, y además, una vez iniciado el tratamiento, rara vez se retira aunque se haya comprobado la ausencia de efectos positivos para el paciente.²⁰³

2.1.8.4.3.2. Adrenalina

La justificación del uso de adrenérgicos no selectivos en la bronquiolitis sería su potencial efecto vasoconstrictor mediado por

los receptores alfa del árbol bronquial, que se sumaría al efecto beta (broncodilatador) en el alivio de la obstrucción al flujo aéreo.^{1-7,204-210} Las evidencias existentes sugieren que la adrenalina es superior a los Beta2-agonistas puros y/o placebo en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, sin presentar efectos secundarios relevantes, según resultados basados en la mejoría del score clínico y de la oxigenación,²⁰⁵⁻²⁰⁹ su beneficio sobre la función respiratoria,²⁰⁴ y la disminución en el porcentaje de ingresos (Tablas 5 y 6).²⁰⁶ Aunque es posible que sean necesarios estudios con mayor número de pacientes y que evalúen más claramente su papel a medio y largo plazo, en el momento actual la adrenalina constituye el agente broncodilatador de elección en el tratamiento de la bronquiolitis aguda y una opción terapéutica de primera línea en el tratamiento de estos pacientes.

2.1.8.4.3.3. Anticolinérgicos

Los estudios publicados sobre el uso de agentes anticolinérgicos solos o en combinación con beta2-agonistas en el tratamiento de la bronquiolitis aguda no han demostrado efectos beneficiosos.²¹¹⁻²¹⁷ Mientras no se realicen más estudios específicos, no está recomendada la administración de agentes anticolinérgicos en el tratamiento de lactantes con bronquiolitis aguda.

2.1.8.4.3.4. Xantinas

El papel de la teofilina en lactantes con bronquiolitis aguda está poco explorado a tenor de los datos existentes en la literatura.²¹⁸⁻²²⁰ Teóricamente, las xantinas pueden ofertar beneficios adicionales a la broncodilatación tales como anti-inflamación, estimulación de la respiración o incremento en la contractilidad del diafragma, que podrían ser beneficiosos en estos

pacientes.²¹⁸⁻²²⁰ Sin embargo, no hay pruebas en el momento actual que justifiquen la utilización de teofilina en este contexto.

Tabla 5. Principales estudios sobre adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis aguda: Diseño de los estudios.

Autor, Año	Nº	Edad (Meses)	Calidad	Pauta	Variable estudiada
Lenney, 1978 ²⁰⁴	21	2-17	Regular	Adrenalina vs Fenilefrina	Función pulmonar
Lowell, 1987 ²⁰⁸	30	3,1-14	Alta	Adrenalina vs Placebo	Score
Kristjansson, 1993 ²⁰⁵	21	2-17,5	Regular	Adrenalina vs Placebo	Score pO ₂ SatO ₂
Sánchez, 1993 ²⁰⁹	24	4-10	Alta	Adrenalina vs Salbutamol	Score Función pulmonar
Menon, 1995 ²⁰⁶	42	6-12	Alta	Adrenalina vs Salbutamol	SatO ₂ Tasa ingreso
Reijonen, 1995 ²⁰⁷	100	1-24	Alta	Adrenalina vs Salbutamol vs Placebo	Score
Henderson, 1995 ²¹⁰	11	10-18	Regular	Adrenalina	Función pulmonar

Nº= número de pacientes estudiados. Nivel: Nivel de evidencia del estudio. Calidad: Valoración global del trabajo en función de metodología, validez de resultados y aplicabilidad.

2.1.8.4.4. HELIOX (Véase 2.2. y 2.2.4)

El HELIOX, una mezcla gaseosa de helio y oxígeno de menor densidad que el aire, se ha empleado con éxito en el tratamiento sintomático de múltiples enfermedades respiratorias de tipo obstructivo.¹⁰⁻¹³ Hasta la fecha, al margen de Paret,¹⁴ que lo ha empleado anecdóticamente con éxito en el tratamiento de un lactante con bronquiolitis aguda, sólo un trabajo ha evaluado prospectivamente la utilidad de este tratamiento en la bronquiolitis aguda.¹⁵ En este estudio, Hollman y col. observaron que su aplicación mejoraba el estado respiratorio de pacientes con

bronquiolitis aguda leve o moderada, y de forma más marcada en los niños con mayor compromiso respiratorio; sin embargo, la muestra es pequeña e inhomogénea, y parte de los pacientes no fueron randomizados.¹⁵ Por tanto, no existen datos suficientes nos permitan establecer una recomendación concreta sobre su uso, pero sí para garantizar la necesidad de realizar nuevos estudios que clarifiquen el potencial de este tratamiento.

Tabla 6. Principales estudios sobre adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis aguda: Resultados.

Autor, Año	Variable estudiada	Resultado	Comentario
Lenney, 1978 ²⁰⁴	Función pulmonar	No diferencias	Estudio en lactantes sibilantes recurrentes. Grupo heterogéneo.
Lowell, 1987 ²⁰⁸	Score	+++	Utiliza adrenalina subcutánea
Kristjansson, 1993 ²⁰⁵	Score	+	Un 38% tenía antecedentes asmáticos. No repercusión en frecuencia cardíaca.
	PO ₂	+++	
	SatO ₂	++	
Sánchez, 1993 ²⁰⁹	Score	+++	Mejoría de un 20% en el score, y en las resistencias pulmonares vs salbutamol.
	Función pulmonar	+++	
Menon, 1995 ²⁰⁶	SatO ₂	+	Disminuye riesgo absoluto de hospitalización un 48% vs salbutamol.
	Tasa ingreso	+++	
Reijonen, 1995 ²⁰⁷	Score	+++	A la hora, no diferencias en SatO ₂ entre grupos.
Henderson, 1995 ²¹⁰	Función pulmonar	No efecto	Sólo incluye lactantes mayores sibilantes recurrentes.

Resultado: +++ muy positivo con significación estadística; ++ positivo con significación estadística; + positivo sin significación estadística.

*tPFE/tTE = relación tiempo de pico de flujo espiratorio / tiempo espiratorio total.

2.1.8.5. Miscelánea

2.1.8.5.1. Interferón

La producción de interferón está disminuida durante la infección por VRS,²²¹ sin embargo, la evidencia actual indica que no

se obtiene beneficio de su administración intramuscular o en aerosol.²²²⁻²²⁵

2.1.8.5.2. Vitamina A

La detección de niveles séricos anormalmente bajos de vitamina A en lactantes con bronquiolitis por VRS y su correlación con la severidad del proceso,²²⁶⁻²²⁸ originó diversos EACs sobre su suplementación terapéutica, que sin embargo, demostraron una ausencia total de beneficios,²²⁶⁻²³¹ e incluso una prolongación del tiempo de estancia media.²³¹

Por tanto, la vitamina A no tiene lugar en el esquema terapéutico de la bronquiolitis aguda.

2.1.8.5.3. Hierbas medicinales chinas

Se dispone de algunas evidencias aisladas de poca calidad metodológica, que sostienen que la administración oral, parenteral y sobre todo en aerosol, del tratamiento herbal chino *ShuangHuangLian*, mejora sintomáticamente a los pacientes con bronquiolitis aguda y disminuye su estancia media hospitalaria, basándose en las propiedades virostáticas e inductoras de producción de interferón de estas sustancias.²³²⁻²³⁵

En el momento actual, a la espera de nuevas evidencias que delimiten mejor su papel y clarifiquen su potencial, debemos ser cautos a la hora de valorar su posible aplicación.

2.1.8.5.4. Óxido nítrico

Teóricamente, el óxido nítrico inhalado tiene propiedades vasodilatadoras pulmonares y broncodilatadoras, que podrían ser de utilidad en pacientes con bronquiolitis, especialmente aquellos con bronquiolitis severa y/o hipertensión pulmonar asociada.^{117,236,237} Sin embargo, el efecto broncodilatador del óxido

nítrico es débil y la incidencia de hipertensión pulmonar en estos pacientes es baja.^{117,236,237} Existen dos series de casos que describen una respuesta positiva en la oxigenación cuando se añadió óxido nítrico a la ventilación convencional,²³⁶ y a la ventilación de alta frecuencia oscilatoria.¹¹⁷ Además, de estos casos, sólo hay un estudio prospectivo evaluando el papel del óxido nítrico inhalado este contexto, que no fue capaz de demostrar beneficio alguno.²³⁷ Por todo ello, no existen actualmente estudios que sustenten la utilidad del óxido nítrico en estos pacientes.

2.1.8.5.5. Surfactante exógeno

La detección de alteraciones cualitativas y cuantitativas en el surfactante de lactantes con bronquiolitis severa, constituye la base racional para la suplementación terapéutica de surfactante exógeno.²³⁸⁻²⁴⁰ Las evidencias existentes, aunque limitadas, sugieren un efecto beneficioso clínico y gasométrico, así como una mejoría de la función pulmonar, en las primeras 60 horas de su aplicación²⁴¹. En el momento actual, el surfactante tendría su indicación en pacientes con bronquiolitis grave por VRS que precisen ventilación mecánica, y más específicamente, en el subgrupo de pacientes que presentan SDRA inducido por VRS.

2.1.8.5.7. Otros tratamientos

Existen otros tratamientos para los que las evidencias existentes son anecdóticas o claramente insuficientes para establecer una recomendación en el momento actual, pero en las que nuevos estudios podrían aclarar su papel, aunque parecen poco justificados. Entre ellos destacaríamos: furosemida nebulizada,²⁴² ketamina,²⁴³ dimetil sulfóxido,²⁴⁴ o heparina.²⁴⁵

2.2. HELIOX

2.2.1. Concepto

El helio es un elemento químico del grupo de los gases nobles de la tabla periódica.²⁴⁶⁻²⁴⁹ Después del hidrógeno, es el elemento más ligero y más abundante del universo.²⁴⁶⁻²⁴⁹ El helio es un gas incoloro, inodoro e insípido que se vuelve líquido sólo si alcanza los -268.9°C (-452°F), y se transforma en sólido únicamente si se somete a más de 25 atmósferas de presión.²⁴⁶⁻²⁴⁹

El helio se descubrió mediante la observación de la atmósfera gaseosa alrededor del sol, y fue un astrónomo francés llamado Pierre Janssen, que detectó una línea amarilla brillante en el espectro de la cromosfera solar durante un eclipse en 1868.²⁴⁶⁻²⁴⁹ Esta línea, que inicialmente se pensó era debida al sodio, fue identificada ese mismo año por el astrónomo inglés Joseph Norman Lockyer, que la denominó primeramente línea D3, y posteriormente, con la colaboración del químico Edward Frankland, concluyó que estaba originada por un elemento desconocido en la tierra y que denominaron helio, término que proviene del término griego *Helios*, que significa sol.²⁴⁶⁻²⁴⁹

Sería el químico británico Sir William Ramsay el que descubriese la existencia de helio en la tierra, al detectar que mediante el calentamiento de un mineral del uranio (uraninita), se producía una línea similar a la D3 solar.²⁴⁶⁻²⁴⁹ En 1903 Ramsay y Frederick Soddy determinaron que el helio era el producto de la desintegración espontánea de sustancias radiactivas.²⁴⁶⁻²⁴⁹

El helio constituye el 23% de la masa del universo.²⁴⁶⁻²⁴⁹ Se concentra en las estrellas, donde se sintetiza a partir del hidrógeno mediante fusión nuclear.²⁴⁶⁻²⁴⁹ Aunque la cantidad de helio en la atmósfera terrestre es de solo una parte en 200.000 (0.0005%) y que sólo hay pequeñas cantidades en minerales radiactivos y hierro procedente de meteoritos, en la tierra se aísla mayoritariamente en las bolsas de gas natural principalmente en los Estados Unidos, y en menor medida en Canadá, Sudáfrica y el desierto del Sahara.²⁴⁶⁻²⁴⁹

Las aplicaciones no médicas del helio son múltiples: es utilizado para elevar globos y zeppelines, presurizar el combustible de los cohetes, enfriar reactores nucleares, como gas para buceo o como protector de materiales superconductores, entre otras.²⁴⁶⁻²⁴⁹ Su introducción en la escena médica data de los años 30.²⁵⁰⁻²⁵³ Barach demostró que *su combinación con el oxígeno, mezcla a la que denominó HELIOX*, mejoraba el flujo aéreo en pacientes con lesiones obstructivas de laringe, tráquea y vías aéreas inferiores.²⁵⁰⁻²⁵³ Sin embargo, la menor disponibilidad de helio con la llegada de la 2ª Guerra Mundial y su utilización y regulación con fines bélicos, y la aparición en los años 40 de agentes broncodilatadores y mucolíticos, relegó un segundo plano el interés terapéutico del HELIOX.¹⁰⁻¹² Desde entonces los estudios sobre su aplicación clínica han sido escasos, pero han puesto de relieve sus posibilidades terapéuticas en múltiples cuadros como la obstrucción de la vía aérea de diferente etiología,²⁵⁴⁻²⁶⁷ el asma,^{11,12,268-272} la prevención de la enfermedad por descompresión,^{273,274} o incluso las exacerbaciones agudas de pacientes con enfermedad obstructiva pulmonar crónica.²⁷⁵⁻²⁷⁸ Desde el punto de vista pediátrico, las referencias sobre el HELIOX son todavía más limitadas; aunque sus perspectivas terapéuticas teóricas son múltiples.^{14,15,279-290}

Dentro de la patología respiratoria, existen numerosas situaciones clínicas de diferentes etiologías en las que desde un punto de vista teórico podría ser beneficiosa la utilización de una mezcla gaseosa de muy baja densidad: el nexo entre estas distintas entidades sería un sustrato clínico-patológico predominantemente obstructivo.^{10-13,291,292} El HELIOX, aunque carece de efectos terapéuticos intrínsecos dada su naturaleza inerte, puede servir como un “puente terapéutico” o medida temporizadora, hasta que se produzca el efecto de otras terapias específicas administradas concomitantemente o bien se alcance la resolución espontánea del cuadro, manteniendo mientras tanto al paciente en mejores condiciones, y postergando e incluso evitando la necesidad de medidas terapéuticas más agresivas.^{10-13,291,292}

A continuación se revisan los principios físicos determinantes de su aplicabilidad terapéutica, los datos existentes sobre su utilidad clínica, y los aspectos fundamentales de su logística de aplicación.

2.2.2. Principios físicos de su aplicabilidad terapéutica

2.2.2.1. Características y propiedades del helio

El helio es un gas noble, inerte, no inflamable, inodoro, e incoloro, que posee el menor peso específico de todos los gases con la excepción del hidrógeno, altamente inflamable (Tabla 7).^{10-13,246-249,291-293} Si sustituimos el nitrógeno del aire inspirado (78% del mismo) por helio, que es siete veces menos denso, obtenemos una mezcla gaseosa, HELIOX, que tiene una viscosidad similar, pero una densidad sustancialmente menor: un tercio la del aire (Figura 2).^{10-13,246-249,291-293} Según aumente la fracción de oxígeno de la mezcla, la densidad de la mezcla también se incrementará, aunque en cualquier caso, siempre será menos densa que una

mezcla equivalente de oxígeno y aire (Figura 3).^{10-13,246-249,291-293} Si bien la viscosidad del helio es ligeramente mayor que la de otros gases, la repercusión de esta pequeña diferencia en las propiedades de la mezcla helio-oxígeno es cuantitativamente insignificante en comparación con el efecto de su menor densidad (Figura 3).^{10-13,246-249,291-293}

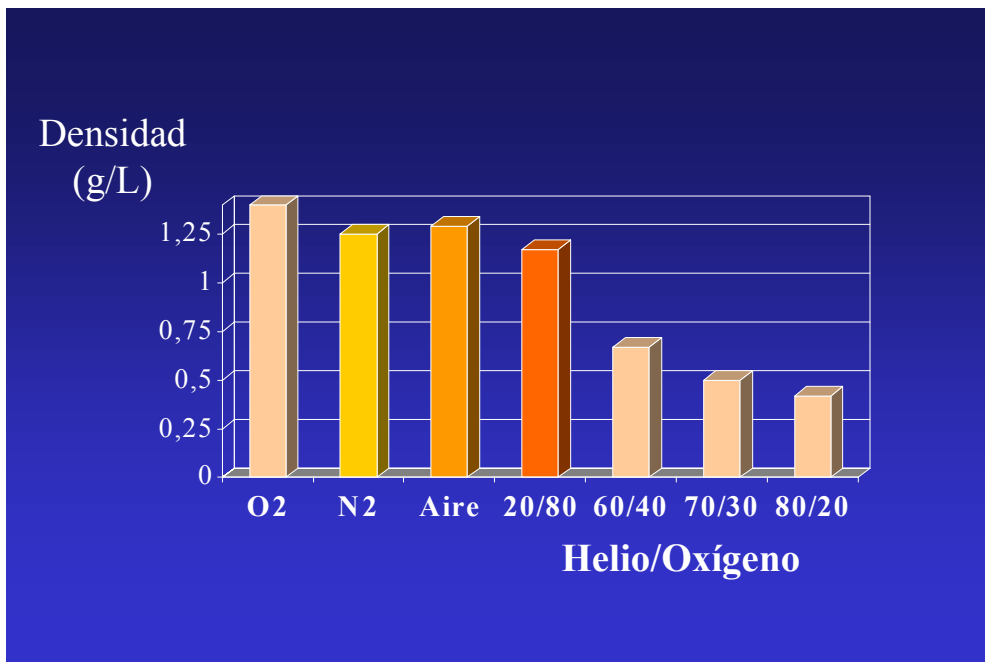


Figura 2. Densidad comparativa de HELIOX con diferentes concentraciones de helio, frente a oxígeno y nitrógeno puros, y aire. Nótese como con helio al 80% la densidad es aproximadamente un tercio la del aire.

El helio es un gas inerte, y por lo tanto incapaz de interaccionar biológicamente; ésta propiedad nos previene de poder esperar alguna acción biológica directa, cuando se administra con fines terapéuticos, pero también minimiza la probabilidad de que se produzcan efectos adversos.^{10-13,246-249,291-293}

El helio tiene una elevada conductividad térmica, unas siete veces la del nitrógeno, el aire o el oxígeno.^{246-249,293} Esta característica, fundamental en la aplicación del helio en investigación y desarrollo criogénicos, puede condicionar la aparición

de hipotermia cuando se aplica con fines médicos, si la mezcla gaseosa no se calienta adecuadamente.¹⁰⁻¹³

La baja densidad, la naturaleza inerte, y la alta conductividad térmica del helio constituyen las características físicas esenciales determinantes de su aplicabilidad práctica.

Tabla 7. Principales características físicas del helio, el nitrógeno, el oxígeno y el aire a 20°C.

GAS	Densidad (g/L)	Viscosidad (micropoises)	Conductividad térmica (μcal/cm/sec/°K)
Helio	0.1785	188.7	352.0
Nitrógeno	1.251	167.4	58.0
Oxígeno	1.429	192.6	58.5
Aire	1.293	170.8	58.0

2.2.2.2. Mecanismos de acción sobre la mecánica pulmonar

Desde el punto de vista de la dinámica de fluidos, el flujo a través de un tubo puede ser de tipo laminar, turbulento o transicional.^{41,294-299} El tipo de flujo viene determinado por el número de Reynolds (R), valor que depende de la velocidad, el diámetro de la vía aérea y el cociente entre la densidad del gas y su viscosidad. (117,119):

$$R = 2 \times \underline{V} \times \rho / \pi \times r \times \mu \quad (1)$$

donde: \underline{V} es la velocidad de flujo (ml/s), ρ es la densidad del gas (g/ml), r es el radio, y μ es la viscosidad del gas (g/cm/s).^{41,294-299}

En la vía aérea, un número de Reynolds menor o igual a 2000 predice un flujo laminar, un número de Reynolds mayor o igual a 4000 predice un flujo turbulento, y un número de Reynolds entre 2000 y 4000 predice un flujo transicional.^{41,294-299} El flujo es normalmente turbulento en la laringe y la tráquea, incluso durante la respiración en reposo, y laminar desde la vía aérea de

conducción proximal en adelante.^{41,294-299} El flujo transicional se encuentra entre la primera y la segunda generación de bronquios durante la respiración en reposo (velocidad de flujo de 0,5 l/s).^{41,294-299} En caso de velocidades de flujo superiores (a partir de 2 l/s), los flujos permanecen turbulentos hasta la quinta generación de bronquios.^{41,294-299} El flujo de gas en la periferia pulmonar es laminar.^{41,294-299}

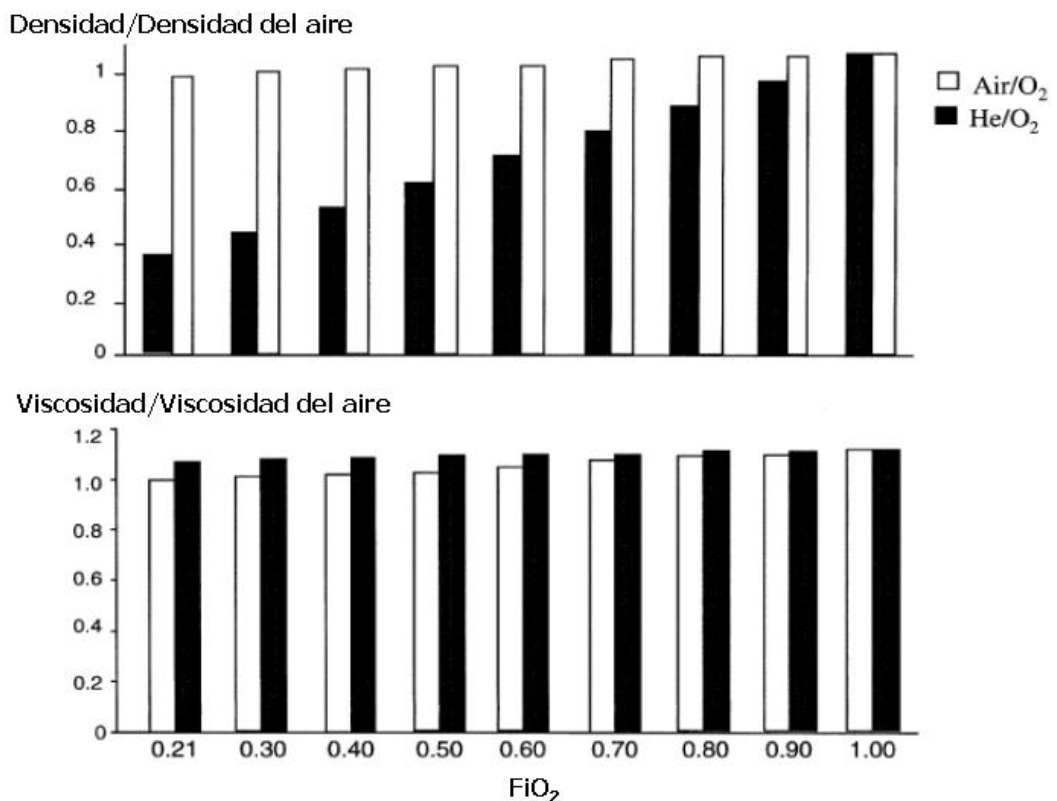


Figura 3. Densidad (parte superior) y Viscosidad (parte inferior) de diferentes mezclas de HELIOX (He/O₂) y aire-oxígeno (Air/O₂) con diferentes fracciones de oxígeno inspirado (FiO₂), expresados como la proporción de la densidad o la viscosidad de cada mezcla frente a la del aire (es decir, FiO₂=0.21). [adaptado de figura cedida por Phillippe Jolliet]

La resistencia que ofrece la vía aérea al flujo de un gas depende por tanto, entre otros factores, del tipo de flujo.^{41,294-299} Cuando el flujo de un gas es turbulento, la resistencia a dicho flujo está aumentada y el gradiente de presión necesario para

mantenerlo es directamente proporcional a la densidad del gas; sin embargo, si el flujo es laminar, la resistencia ofrecida por la vía aérea es menor y el gradiente de presión ya no depende de la densidad del gas, sino que es simplemente proporcional al flujo.^{41-44,298} Traducido en términos de trabajo respiratorio, en situación de flujo laminar, la diferencia de presión necesaria para mantener dicho flujo, será mucho menor que en condiciones turbulentas, donde esta presión es proporcional al cuadrado del flujo y a la densidad; esto significa que el trabajo respiratorio que el paciente realiza para vencer las resistencias de la vía aérea es mucho mayor en condiciones turbulentas que laminares.^{41-44,298} Los flujos turbulentos se producen en situación basal en la vía aérea alta, laringe y tráquea y constituyen aproximadamente un 80% del total de la resistencia en la vía aérea, mientras que los flujos laminares se detectan desde las vías de conducción en adelante, y condicionan menos del 20% de la resistencia total.^{41-44,298}

El gradiente de presión (o presión de conducción) necesario para generar un flujo determinado a través de un tubo depende, entre otras cosas, de las condiciones del flujo y de la relación entre el gradiente de presión (ΔP) y la velocidad del flujo (\underline{V}), tal como se expresa en las siguientes ecuaciones:

- Flujo laminar:
$$\Delta P = C_1 \times \mu \times \underline{V} \quad (2)$$

- Flujo laminar con ramificaciones:
$$\Delta P = C_2 \times \mu^{0.5} \times \rho^{0.5} \times \underline{V}^{1.5} \quad (3)$$

- Flujo turbulento, tubo liso:
$$\Delta P = C_3 \times \mu^{0.25} \times \rho^{0.75} \times \underline{V}^{1.75} \quad (4)$$

- Flujo turbulento, tubo rugoso:
$$\Delta P = C_4 \times \rho \times \underline{V}^2 \quad (5)$$

donde: μ es la viscosidad del gas; ρ es la densidad del gas; y C_1 , C_2 , C_3 , y C_4 son diferentes constantes.^{41,44,297}

Estas ecuaciones nos indican que:

- En condiciones laminares, el gradiente de presión es proporcional al flujo, mientras que en condiciones totalmente turbulentas, es proporcional al cuadrado del flujo.

- La densidad no influye en la relación flujo-presión en condiciones laminares, pero es uno de los determinantes de esta relación en condiciones turbulentas.
- Las condiciones de flujo van a estar condicionadas en gran medida por las características de la superficie interna de la vía aérea, de su calibre y de que sea lisa o rugosa, lo que estará determinado por la inflamación, la secreción mucosa y la inflamación.

Estas mismas ecuaciones nos permiten predecir el efecto que respirar HELIOX en vez de aire tendría sobre el flujo en la vía aérea:

a) Mediante la reducción del número de Reynolds (ecuación 1), se favorece el flujo laminar, en el cual, el gradiente de presión (ΔP) requerido para generar un determinado flujo es mucho menor que en condiciones de flujo turbulento (ecuación 2 versus 5)

b) En condiciones turbulentas, el ΔP necesario para generar un determinado flujo está disminuido. Por el contrario, el flujo para un determinado ΔP será mayor (ecuación 5). De este modo, en condiciones totalmente turbulentas, el incremento en el flujo cuando el aire se sustituye por helio, puede cuantificarse para una FiO_2 y un gradiente de presión conocidos (Figura 4).^{41,44,297,299}

La menor densidad del HELIOX posibilita, por un lado, que la presión requerida bajo condiciones de flujo turbulento sea menor, y por otro, que para tasas de flujo más altas se preserve el flujo laminar, al disminuir el número de Reynolds.^{10-13,41-44,299} Por tanto, al respirar HELIOX conseguimos que para tasas de flujo más altas se preserve el flujo laminar al disminuir el número de Reynolds (es decir, que la probabilidad de que el flujo sea laminar sea mayor), favorecemos la transformación de flujos turbulentos en laminares y además, conseguimos que la presión requerida para mantener el flujo sea menor incluso bajo condiciones turbulentas.^{10-13,41-44,299}

De este modo, respirando HELIOX disminuye la resistencia de la vía aérea, y consiguientemente el trabajo respiratorio a realizar por el paciente. En adultos sanos se ha demostrado que la respiración de HELIOX reduce la resistencia de la vía aérea hasta en un 40%,⁴⁴ y aumenta el flujo espiratorio máximo hasta un 50% (Figura 5).^{300,301}

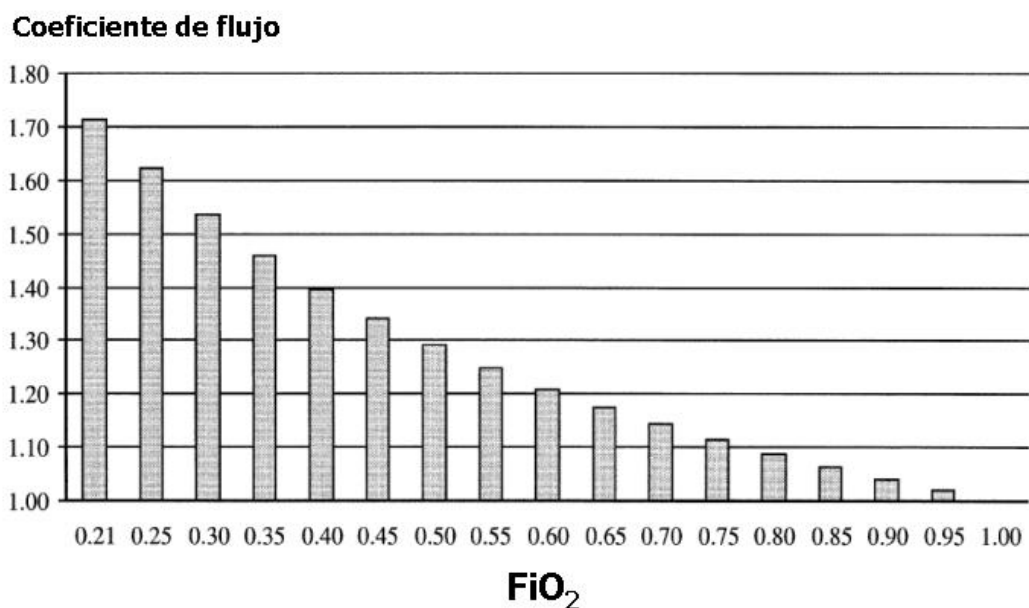


Figura 4. Coeficiente de flujo HELIOX *versus* aire-oxígeno. Efectos de la reducción de la densidad de la mezcla gaseosa inhalada en condiciones turbulentas con diferentes valores de FiO₂, y asumiendo un gradiente de presión constante. En el eje Y se muestra el coeficiente de flujo, esto es, la proporción de flujo con HELIOX *versus* aire-oxígeno para una FiO₂ dada. Cuando la FiO₂ es 1.00, el coeficiente es 1, puesto que no hay helio en la mezcla. Cuando la FiO₂ es de 0.21 (y por tanto la proporción de helio de 0.79), el flujo con HELIOX es 1.71 veces mayor que con aire-oxígeno.

Papamoschou ha validado teóricamente los beneficios clínicos del HELIOX sobre la mecánica respiratoria, utilizando para ello un modelo artificial (Figura 5).³⁰² De su trabajo en el modelo de pulmón normal se desprende que las ventajas del HELIOX sobre el aire, no radican sólo en su capacidad de disminuir el número de Reynolds y permitir flujos laminares a velocidades más altas, sino

que además, mejora la tasa de flujo sin que éste sea necesariamente laminar, por lo que sus efectos favorables persisten incluso en condiciones turbulentas.³⁰² En el modelo de pulmón con obstrucción, observa también como a tasas de flujo de moderadas a altas, en las que por tanto es poco probable que éste sea laminar, el HELIOX sigue siendo beneficioso.³⁰² Aún siendo el flujo transicional o turbulento, la ventilación con HELIOX mejora la tasa de flujo hasta en un 50% y un 30% frente al aire, con helio al 80% y 60% respectivamente.³⁰² Posiblemente, el trabajo de Papamoschou es la clave en la comprensión de la acción del HELIOX sobre la mecánica pulmonar, así como en la predicción de sus efectos.

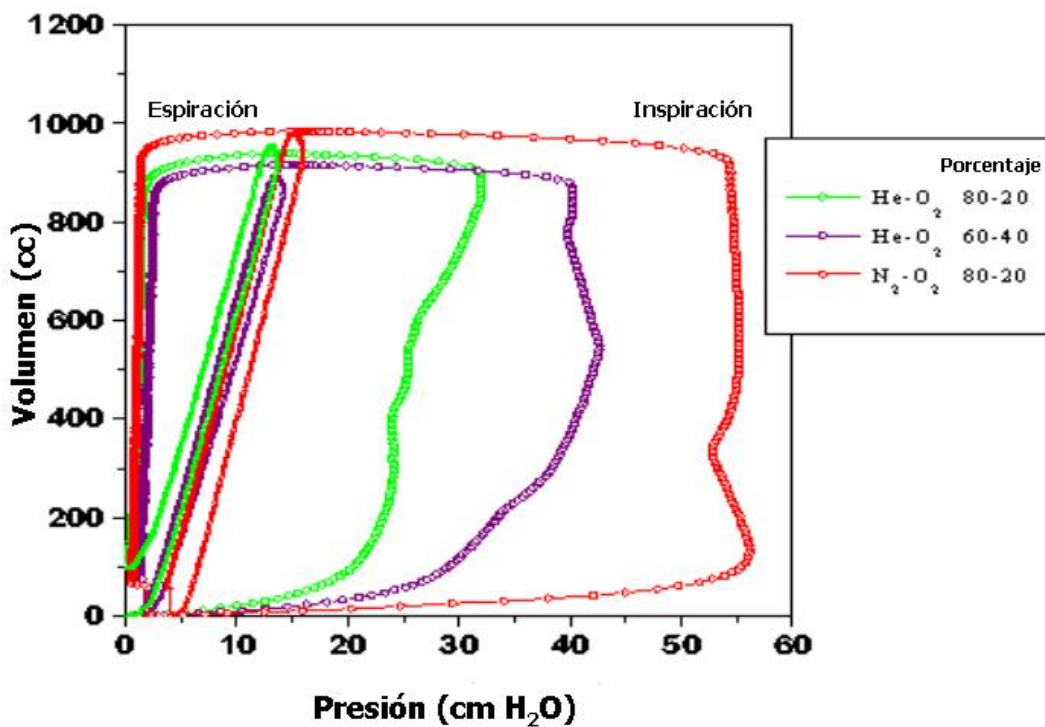


Figura 5. Efecto del HELIOX en la vía aérea estrechada (bucle presión volumen en modelo experimental con pulmón artificial y ventilación controlada por volumen a través de orificio de 0.3 x 25 mm). Obsérvese como el pico de presión necesario para alcanzar un volumen dado, es mucho menor cuanto mayor es la proporción de helio en la mezcla. [generado a partir de los datos del trabajo de Papamoschou (referencia 302)]

2.2.2.3. Mecanismo de acción sobre el intercambio gaseoso

El HELIOX no actúa exclusivamente disminuyendo el trabajo respiratorio sino que también va a ser beneficioso sobre el intercambio gaseoso, especialmente en la ventilación alveolar.¹⁰⁻¹³ Si bien sus efectos sobre la mecánica respiratoria son fácilmente predecibles, su acción sobre el intercambio gaseoso no puede explicarse fácilmente con modelos físicos teóricos, puesto que el intercambio gaseoso depende de la interacción compleja de fuerzas convectivas y difusoras (Figura 6).^{42,295-297,303-309} De hecho, las condiciones del flujo que llega a las unidades alveolares de intercambio gaseoso desde la vía aérea superior está determinada por múltiples factores claves, tales como la forma, el diámetro y la angulación de las ramificaciones de la vía aérea, el grosor relativo de las capas internas que recubren la vía, o la velocidad del flujo en situación basal o de enfermedad.^{42,295-297,303-309} Las fuerzas convectivas predominan en las vías de conducción, mientras que las difusivas lo hacen las vías aéreas pequeñas.^{42,295-297,303-309} En las vías intermedias, el frente de gas se propaga donde las fuerzas convectivas y difusoras convergen, lo que da lugar a un gradiente de concentración agudo en el cual la mezcla de gases inspiratorios y alveolares se producen de forma predominante.^{42,295-297,303-309} La disipación de energía en el frente de la columna de gas, facilitará aun más la difusión.^{42,295-297,303-309} Desde el punto de vista teórico, la interacción de fuerzas convectivas y difusivas en el pulmón con patología heterogénea, se explica en la figura 6.

La eliminación de CO₂ en las vías de conducción pequeñas está facilitada por la difusión.⁴² El helio incrementa el efecto de la difusión sobre la eliminación de CO₂; de manera concreta el CO₂ difunde cuatro a cinco veces más rápido en HELIOX que en aire, lo que hace la ventilación más eficiente.^{42,44,306} Esto es debido a que el helio tiene un coeficiente de difusión binaria muy alto gracias a

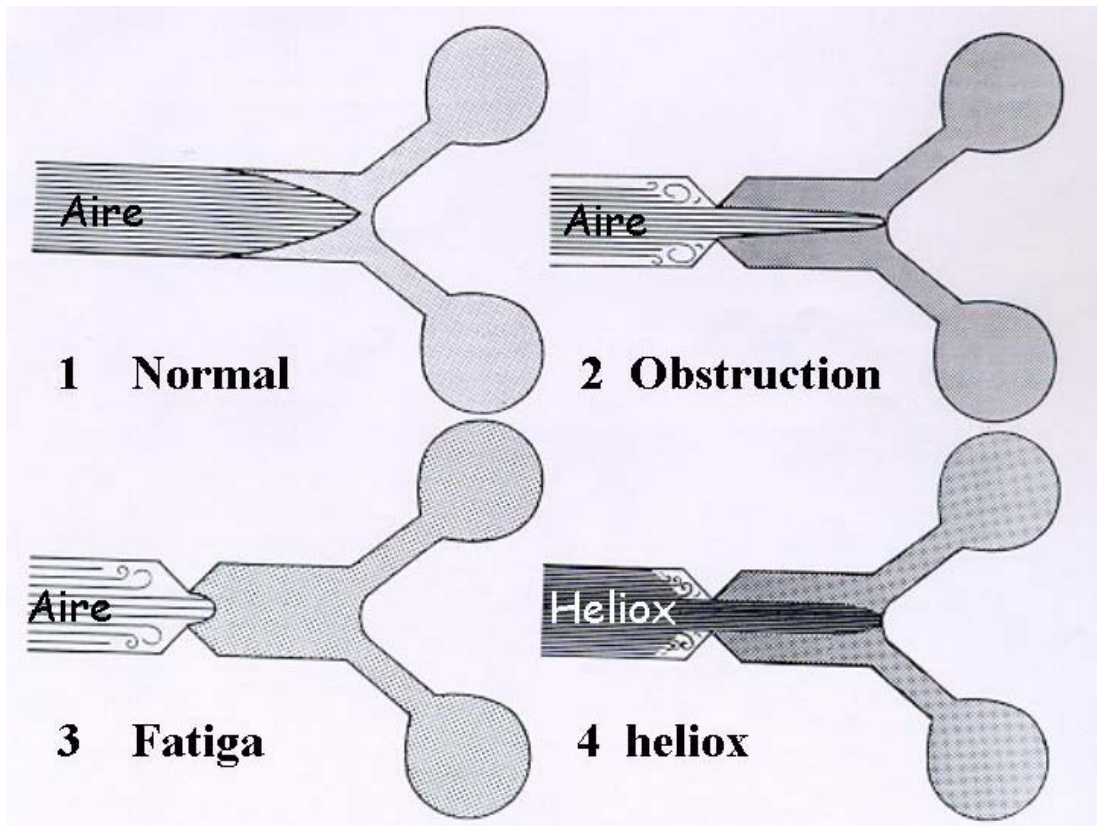


Figura 6. Interacción de fuerzas de convección y difusión en el pulmón normal, con patología obstructiva y respirando HELIOX. 1.- Normal: En condiciones de respiración normal de reposo, la fuerzas convectivas y difusivas están balanceadas. La disipación de energía en la superficie de contacto entre fuerzas convectivas y difusivas aumenta el mezclado de gas. El transporte de gas y el mezclado alveolar de gas dependen igualmente de la difusión y de la convección. 2.- Obstrucción: En situación de broncoconstricción y estrechamiento de la vía aérea, a expensas de un mayor trabajo respiratorio, se consigue acentuar la penetración del frente de gas a los bronquiolos distales, preservando así la difusión facilitada. El mezclado de gas alveolar depende principalmente de la ventilación total. 3.- Fatiga: Con la aparición de fatiga, la ventilación se vuelve menos eficaz, y el transporte de gas y el mezclado alveolar de gas se vuelven dependientes de las fuerzas difusivas. 4.- Heliox: La sustitución de helio por nitrógeno como portador de gas, aumenta el flujo laminar y la penetración del gas en las unidades respiratorias distales, y reduce la distancia de difusión para el dióxido de carbono. Además, se potencia la difusión facilitada.

su bajísimo peso molecular, lo que origina que la adición de helio a una mezcla gaseosa incremente notablemente su difusión.^{42,44,306} De este modo, para una presión parcial de CO₂ dada, la cantidad de CO₂ eliminada por unidad de tiempo es mucho mayor en HELIOX que en aire.^{42,305-309} A este efecto difusor del HELIOX hay que añadir también la menor producción de CO₂ propiciada por su disminución del trabajo respiratorio.^{300,301}

Adicionalmente, en pacientes con cuadros obstructivos de diferente etiología, se ha comprobado que el HELIOX mejora la oxigenación, si bien, los mecanismos exactos mediante los que se produce este efecto no están bien aclarados.^{10,11,310,311} Se han sugerido si embargo diferentes hipótesis, y este efecto sobre la oxigenación podría ser multifactorial, estando en relación con una mejor distribución del gas basada en efectos indirectos sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad subyacente, tales como la homogeneización de la relación ventilación-perfusión, la reducción de las diferencias en las constantes de tiempo vía aérea/pleura, o la disminución de los cortocircuitos intrapulmonares.^{10,11,310,311}

2.2.2.4. Mecanismos de protección pulmonar

La utilización por un lado de bajas concentraciones de oxígeno cuando aplicamos HELIOX y la propia disminución en las necesidades de oxígeno del paciente mediante la utilización de esta mezcla gaseosa, permiten reducir o evitar el daño pulmonar derivado de la exposición a altas concentraciones de oxígeno.³¹²⁻³¹⁴

Por otro lado, la capacidad que el HELIOX tiene de reducir los gradientes de presión necesarios para mantener un determinado flujo, puede trasladarse al contexto de la ventilación con presión positiva. La utilización de HELIOX en vez de aire-oxígeno, permitiría reducir la amplitud de presión necesaria para obtener un

volumen corriente o volumen minuto objetivo, disminuyendo los picos de presión requeridos y minimizando el riesgo de barotrauma y volutrauma.^{10-13,278,315-324} Esta hipótesis se ha empleado en la clínica, aplicando HELIOX con diferentes modalidades de ventilación tanto no invasiva,²⁷⁸ como invasivas (ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia,...).^{10-13,315-324}

La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica no están exentas de efectos secundarios y riesgos.^{325,326} La colocación de un tubo endotraqueal, si bien es el método ideal de aislamiento de la vía aérea, origina localmente inflamación, isquemia de la mucosa, edema subglótico y/o estenosis.^{325,326} Por otro lado la ventilación con presión positiva ocasiona el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica, de manera concreta, barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma.³²⁷⁻³³² La administración de HELIOX puede retrasar o evitar la instauración de una vía aérea artificial y el inicio de la ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria de origen obstructivo, evitando por tanto todos sus riesgos derivados.^{10-13,291,292}

2.2.3. Aplicaciones terapéuticas

El HELIOX, por su naturaleza inerte, carece de efectos terapéuticos intrínsecos, pero puede servir como medida temporizadora, manteniendo al paciente en mejores condiciones, retrasando la instauración de la fatiga muscular y el fracaso respiratorio y evitando la aplicación de otras medidas terapéuticas más agresivas, hasta que se produzca el efecto de otras terapias específicas o la resolución espontánea del cuadro.^{10-13,250-253,291,292}

A tenor de sus propiedades físicas, las principales aplicaciones clínicas del HELIOX se corresponden con cuadros respiratorios de predominio obstructivo, en los que

fisiopatológicamente, por un lado las resistencias en la vía aérea están aumentadas y tratan de ser compensadas con el aumento de trabajo respiratorio por parte del paciente, y por otro lado, la ventilación alveolar está comprometida en mayor o menor medida.^{10-13,250-253,291,292} Además el HELIOX ha sido aplicado ocasionalmente en otros contextos médicos no respiratorios.³³³ En la Tabla 8 se resumen los principales cuadros clínicos pediátricos en los que se aplica o se podría aplicar el HELIOX con fines terapéuticos, en función de las características físicas de la mezcla y de las evidencias clínicas actualmente existentes. Los distintas indicaciones y las pruebas en las que se fundamentan se detallan a continuación.

Los efectos beneficiosos potenciales del HELIOX, serán mayores en cuadros respiratorios con afectación predominante a nivel de la tráquea o las vías aéreas de mayor calibre.^{10-13,41-44,298-302} No está tan bien establecido su papel en otros procesos respiratorios en los que la obstrucción de la vía aérea es difusa, o con afectación predominante de la vía aérea inferior, como por ejemplo el asma.^{10-13,250-253,268-274,287-292,334-338} Resulta necesario considerar las diferencias anatómicas y fisiológicas entre pacientes pediátricos y adultos a la hora de valorar la utilidad clínica del HELIOX.³³⁹⁻³⁴⁵ El menor calibre de las vías aéreas en el paciente pediátrico, hace más probable la incidencia de obstrucción por un lado, y la aparición de flujos turbulentos por otro; por estos motivos, la utilización de HELIOX en niños, podría tener efectos aún más beneficiosos que en adultos.^{13,339-345}

En la práctica habitual, traduciendo la mayoría de estudios existentes sobre la aplicación clínica del HELIOX en pediatría, su administración se realiza en pacientes en respiración espontánea, o bien en pacientes intubados, suministrando el gas mediante la adaptación de sistemas convencionales de ventilación mecánica.¹³⁻

15,279-290,346,347 No obstante, la experiencia clínica acumulada es todavía limitada cuando no anecdótica, y sus posibilidades terapéuticas sólo han sido parcialmente estudiadas.^{13-15,279-290,346,347}

Tabla 8. Principales aplicaciones clínicas pediátricas del HELIOX.

A.- Obstrucción predominante de la vía aérea superior:

A.1.- Etiología infecciosa (Laringitis, Epiglotitis, Traqueitis)

A.2.- Etiología inflamatoria

- 1.- Edema subglótico post-extubación
- 2.- Edema post-radioterapia
- 3.- Angioedema
- 4.- Edema por lesión inhalatoria
- 5.- Crup espasmódico

A.3.- Etiología mecánica

- 1.- Cuerpo extraño
- 2.- Parálisis de cuerdas vocales
- 3.- Estenosis subglótica

A.4.- Laringotraqueomalacia

A.5.- Etiología tumoral

- 1.- Procesos expansivos de laringe y tráquea
- 2.- Compresión extrínseca de vías altas

B.- Obstrucción predominante de la vía aérea inferior

B.1.- Crisis asmática aguda

B.2.- Bronquiolitis

B.3.- Hiperreactividad bronquial

B.4.- Síndrome de distrés respiratorio neonatal

B.5.- Displasia broncopulmonar

C.- Fuente de nebulización de fármacos

D.- Fibrobroncoscopia

E.- Otros cuadros:

D.1.- Hiperamoniemia

D.2.- Neumotórax

2.2.3.1. Obstrucción de la vía aérea superior

La mayor experiencia clínica que existe con el HELIOX es en los cuadros obstructivos de la vía aérea superior.^{250-267,279-286,291,292} Es precisamente en estas vías de mayor calibre en las que ya en situación basal el flujo es turbulento y por tanto densidad-dependiente, donde la menor densidad del HELIOX ejercería su función más importante desde el punto de vista de la mecánica respiratoria.^{298-302,348-351} Cuando se produce una obstrucción a este nivel, la resistencia al flujo de aire se hace todavía mayor y los flujos más turbulentos, lo que incrementa de forma considerable el trabajo respiratorio.^{298-302,348-351} La menor densidad del HELIOX servirá para atenuar en gran medida estos fenómenos; más aún si tenemos en cuenta la dinámica de la porción extratorácica de la traquea flexible del niño, que se estrecha durante la inspiración incluso en condiciones normales.³⁴⁸⁻³⁵¹

Las evidencias existentes señalan la utilidad potencial del HELIOX en cuadros obstructivos de la vía aérea alta de muy distinta etiología (Tabla 8). Se ha comprobado su efecto beneficioso en el manejo agudo de cuadros como el edema subglótico post-extubación,^{254,283-285} edema post-radioterapia,²⁵⁶ parálisis de cuerdas vocales,²⁶¹ procesos expansivos inoperables de laringe y tráquea,^{257,259,352} y para facilitar y aumentar la seguridad de las broncoscopias.³⁵³ Se refieren también efectos positivos en observaciones aisladas de compresión extrínseca tumoral de traquea y/o bronquios principales.^{256,260,267}

Los estudios realizados en pacientes pediátricos, han mostrado su eficacia como medida "temporizadora" en el tratamiento del crup viral o post-extubación.^{254,255} Terregino y col. han mostrado su utilidad clínica en el tratamiento sintomático del crup leve tanto viral como espasmódico.²⁷⁹ También existen en la literatura referencias aisladas de su utilidad en el manejo de

estridor por lesión inhalatoria de la vía aérea superior en pacientes quemados,^{283,284} o el estridor post-extubación en niños traumatizados,²⁸⁵ o la compresión tumoral de vía aérea superior,²⁸⁰ o en niños con laringotraqueomalacia.²⁸⁶ En la mayoría de estos casos, la administración de HELIOX tiene una acción casi inmediata, y permite mantener al paciente en mejores condiciones mientras se realiza la evaluación diagnóstica necesaria, se programa su tratamiento definitivo, o incluso se resuelve el cuadro espontáneamente.²⁷⁹⁻²⁸⁶ Además la disminución de la disnea y sensación de fatiga y esfuerzo respiratorios produce una mejoría subjetiva en el paciente, reflejada por un mayor confort, más tranquilidad, o la conciliación del sueño, que se correlaciona con la mejoría en el score clínico y el equilibrio ácido-básico.^{279,283,284}

La mayoría de los trabajos señalan que los efectos beneficiosos del HELIOX son más significativos en los pacientes más severamente afectados, lo cual puede explicarse por el mayor grado de obstrucción presente, y por tanto la mayor incidencia de flujos turbulentos, subsidiarios de beneficiarse de la menor densidad de la mezcla.^{279,283,284} Por otro lado, también se señala en estos trabajos que cuanto más precozmente se instaura el tratamiento y menor es el tiempo de evolución previa, mejor es el resultado obtenido, si bien no se han aclarado las razones que justifican este condicionamiento de la respuesta.^{279,283,284}

En función de las evidencias existentes, son muchos los autores que coinciden en considerar el HELIOX como un tratamiento de primera línea en la obstrucción de la vía aérea superior, al margen de la etiología particular en cada caso.^{10,13,258}

2.2.3.1.1. Estridor post-extubación

El estridor post-extubación es una situación en la que la obstrucción a nivel de la vía aérea superior se produce por edema a

nivel de la región de las cuerdas vocales secundario a la colocación previa de una vía aérea artificial.¹³ La retirada del tubo endotraqueal, conlleva una obstrucción temporal debida a la inflamación del tejido blando, que puede ocasionar o no cierto grado reversible de obstrucción al flujo de gas.¹³

La administración del gas HELIOX en este contexto ha sido evaluada por Kemper y col. en niños con quemaduras²⁸³ y traumatismos.²⁸⁵ En este último estudio aleatorizado se incluyeron niños menores de 15 años que fueron electivamente extubados y presentaron síntomas de estridor post-extubación con un requerimiento de oxígeno menor del 35%.²⁸⁵ Se administró el gas durante 15 minutos a 13 niños (con un total de 15 extubaciones). El 47% de los pacientes requirió re-intubación o tratamiento con adrenalina, pero se logró una disminución estadísticamente significativa en la escala clínica de estridor con la administración de HELIOX, y la mayoría de los médicos, se sintieron más seguros con la utilización de HELIOX.²⁸⁵

Rodeberg y col. evaluaron la eficacia del HELIOX en el tratamiento del estridor post-extubación de pacientes quemados.²⁸⁴ Se trata de un pequeño estudio que incluye ocho pacientes pediátricos quemados con estridor y retracciones post-extubación refractarios al tratamiento con adrenalina racémica. Los pacientes recibieron tratamiento de rescate con HELIOX durante 28 ± 5 horas, con una concentración de helio entre el 50 y el 70%. En este estudio, dos de los 8 pacientes requirieron re-intubación, pero los 6 restantes presentaron una disminución significativa en el puntaje de distrés respiratorio (6.8 ± 0.7 versus 2.0 ± 0.7), por lo que concluyen que el HELIOX parece eficaz en la disminución del estridor y fue capaz de prevenir la necesidad de re-intubación en la mayoría de los pacientes.²⁸⁴

2.2.3.1.2. Crup

En una serie de casos clínicos, Duncan evalúa a 7 pacientes con obstrucción de la vía aérea, de los que 2 eran debido a crup, y los restantes por efecto masa o edema.²⁵⁴ El puntaje en la escala clínica era de 7.9, y descendió hasta 3.9 con el HELIOX, una diferencia de 4 puntos que era estadísticamente significativa.²⁵⁴ En otra serie de casos, 14 pacientes (de 3 a 21 meses de edad) ingresados en el hospital diagnosticados de crup, presentaron una mejoría inmediata con la administración de HELIOX.²⁵⁵

El estudio de Terregino y col. incluye 15 niños con edad media de 24 meses que acuden a Urgencias con signos y síntomas de crup y recibieron oxígeno al 30% o HELIOX 70:30.²⁷⁹ Los autores concluyen que el HELIOX fue seguro, bien tolerado e igualmente eficaz que el oxígeno en la reducción de la puntuación de la escala de crup.²⁷⁹

2.2.3.2. Asma

Durante una crisis asmática, la broncoconstricción, la inflamación y edema de las vías aéreas y el aumento de la producción de moco originan una importante obstrucción al flujo aéreo.^{316,317} Dicha obstrucción conduce a un aumento de las resistencias inspiratorias y espiratorias, da lugar a una hiperinsuflación dinámica, con disminución de la distensibilidad dinámica, y también modifica el intercambio gaseoso por alteración inhomogéna de la relación ventilación-perfusión, aparición de cortocircuitos por tapones de moco, aumento del espacio muerto, y alteración de las constantes de tiempo pleura/vía aérea.^{316,317} Estos mismos elementos fisiopatológicos, aunque con una contribución relativa diferente, está presentes también en el niño asmático.³³⁹⁻

Desde el punto de vista teórico, mediante la ventilación con HELIOX conseguimos que en las áreas en las que la obstrucción durante la crisis asmática origina o exacerba un flujo turbulento, éste se transforme en laminar, y consiguientemente se reduzca la resistencia de la vía aérea.^{10-12,250-253,291,292} En la medida en que disminuyen las resistencias espiratorias, el HELIOX aumenta proporcionalmente el flujo espiratorio, disminuye el atrapamiento de aire y mejora la distensibilidad dinámica.^{10-12,250-253,291,292} De este modo, se mejora la ventilación, se disminuye el trabajo respiratorio y se previene o retrasa la fatiga muscular que llevaría al fracaso respiratorio.^{10-12,250-253,291,292} Lógicamente, no todos los pacientes se beneficiarán por igual de estos efectos, siendo menos marcados en aquéllos en los que la limitación del flujo aéreo durante la crisis dependa fundamentalmente de las vías aéreas pequeñas, donde el flujo es laminar y por tanto no tan dependiente de su densidad.^{10-12,250-253,291,292,317} No obstante, los efectos del HELIOX en el paciente asmático no se limitan a su acción sobre la mecánica respiratoria, sino que además esta mezcla gaseosa incrementa el efecto de la difusión sobre la eliminación de CO_2 ,^{42,305-309} y además facilita la ventilación alveolar reduciendo la diferencia existente en estos pacientes entre las constantes de tiempo/presión pleurales y las de la vía aérea,^{10-12,250-253} y mejorando la distribución del gas y por tanto la relación ventilación-perfusión, alterada por la broncoconstricción zonal.^{10-12,250-253,308} Aunque los efectos del HELIOX sobre la mejora del gradiente alveolo-arterial de oxígeno no están completamente aclarados, podrían explicarse por la combinación de diferentes mecanismos tales como la disminución de los "shunts" originados tanto por redistribución de flujo sanguíneo como por atelectasias, la mejoría de la relación ventilación-perfusión gracias a la resolución de la hiperinsuflación dinámica regional por su acción

sobre la resistencia de la vía aérea, la potenciación de la ventilación colateral e incluso la mayor biodisponibilidad de los fármacos nebulizados.^{10-12,250-253,272,336-338}

Existen diversos estudios clínicos sobre la acción del HELIOX en pacientes asmáticos adultos.^{11,12,250-253,268-272,318,346,335-337,346} Se ha visto que la administración mediante mascarilla de HELIOX a pacientes adultos con estatus asmático, produce una mejoría en el pico de flujo espiratorio, un descenso en el pulso paradójico y una mejoría gasométrica significativas, especialmente en los pacientes más acidóticos y cuando la aplicación se realizaba precozmente.^{12,250-253,269,270,346} Se ha utilizado con éxito también durante la ventilación mecánica de pacientes asmáticos, en los que la propia intubación, aumenta la resistencia aérea, el broncoespasmo y el flujo turbulento: los beneficios observados son similares a los referidos en pacientes no intubados y además se ha constatado la disminución en las presiones necesarias para la ventilación, así como una mejoría en los flujos espiratorios, lo que haría menor el riesgo de barotrauma.^{11,268,270-272} Más aún, la ventilación mecánica con HELIOX del paciente asmático mejora el gradiente alveolo-arterial de oxígeno, permitiendo el uso de menores FiO_2 y por tanto optimizando los beneficios del helio, al poder utilizarlo a concentraciones mayores.²⁷² Este hecho hace viable la utilización inicial de HELIOX aun en pacientes asmáticos graves en los que las altas FiO_2 que necesitarían, harían a priori inviable la aplicación de helio a las concentraciones óptimas desde el punto de vista clínico.

De manera concreta, Manthous y col. demostraron una mejoría en el pico de flujo espiratorio y un descenso en el pulso paradójico tras la administración de HELIOX (80%Helio-20%Oxígeno) mediante mascarilla a 27 adultos con estado asmático.³⁴⁶ Otros autores refieren una mejoría gasométrica

significativa, especialmente en los pacientes más acidóticos y cuando la aplicación se realizaba precozmente.^{12,270} Gluck y col. administraron el HELIOX durante la ventilación mecánica de adultos con estatus asmático -en los que la propia intubación aumenta la resistencia aérea, el broncoespasmo y el flujo turbulento-,^{316,317,354} y llegaron a las mismas conclusiones que el trabajo previo y además observaron una disminución en las presiones necesarias para la ventilación.¹¹ Existen, sin embargo, autores que ponen en duda estos resultados, achacando su efecto a otras medicaciones administradas de forma concomitante y/o al efecto placebo.³³⁵

En los niños asmáticos, las resistencias de las vías aéreas están más influenciadas por la obstrucción en vías de mayor calibre que en los adultos, lo que haría mucho más probable una respuesta positiva al HELIOX.³³⁹⁻³⁴⁵ Sin embargo, al igual que sucede con los adultos, los resultados sobre su aplicación en niños asmáticos son escasos y controvertidos.²⁸⁷⁻²⁹⁰ Kudukis y col. demostraron un efecto beneficioso del HELIOX (80%Helio-20%Oxígeno) en niños con estatus asmático no intubados, reflejado fundamentalmente en la caída significativa del pulso paradójico, pero también en la mejoría del índice de disnea y el pico de flujo espiratorio.²⁸⁷ Administran HELIOX 80/20 o aire a través de una mascarilla con reservorio además de agonistas beta continuos y metilprednisolona intravenosa.²⁸⁷ Más aun, Kudukis concluye que al menos en 3 de los pacientes se evitó la intubación.²⁸⁷ En cambio Carter y col. en un estudio doble ciego en niños, refieren que su aplicación es ineficaz, basándose en la ausencia de cambios tanto en un índice de disnea como en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo.²⁸⁸ En el trabajo de Carter, 11 pacientes reciben HELIOX (70% helio /30% oxígeno) u oxígeno al 30% de forma aleatoria y cruzada durante periodos de 15 minutos.²⁸⁸ Todos los pacientes

reciben además albuterol (5 mg cada 1-4 horas) y metilprednisolona.²⁸⁸ Además de valorar el índice de disnea, la capacidad vital, y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en donde no encuentran diferencias significativas, también miden el pico de flujo espiratorio y el flujo espiratorio forzado en la mitad media de la capacidad vital forzada, siendo significativamente en los pacientes que recibieron HELIOX ($p=0.04$ y $p=0.006$, respectivamente).²⁸⁸ Las discrepancias entre los resultados, podrían explicarse si tenemos en cuenta que también existen diferencias en las poblaciones estudiadas en ambos trabajos: los pacientes incluidos en el estudio de Kudukis estaban más afectados a juzgar por sus constantes vitales y el índice de disnea pretratamiento, y además la aplicación del HELIOX se realizó en las 6 primeras horas desde su llegada a Urgencias y sin haber recibido otros tratamientos. La controversia existente indica que son necesarios más estudios controlados para valorar con exactitud el papel del HELIOX en las crisis asmáticas agudas, pero parece intuirse que en aquellos niños con un mayor componente obstructivo y en los que la mezcla de helio y oxígeno se aplique más precozmente, se obtendrán los mejores resultados.²⁸⁷ En este sentido sería de utilidad contar con escalas clínicas específicas para HELIOX con el objeto de predecir qué pacientes se beneficiarán más de la aplicación del mismo. También son necesarios otros estudios que comparen la eficacia clínica de las distintas mezclas de helio y oxígeno (60/40, 70/30, 80/20) en términos de trabajo respiratorio y oxigenación adecuada del paciente.

2.2.3.3. Bronquiolitis aguda (Véase 2.1.)

La bronquiolitis aguda constituye una de las patologías pediátricas donde teóricamente, por sus características fisiopatológicas, el HELIOX tendría su efecto más beneficioso. Esta

infección del tracto respiratorio inferior es la más frecuente durante los dos primeros años de vida, carece de un tratamiento específico de efectividad demostrada y lleva a la ventilación asistida hasta a un 2-3% de los lactantes con bronquiolitis hospitalizados.¹⁰⁵ Se caracteriza por una afectación heterogénea de la vía aérea, aunque predominantemente de las vías aéreas pequeñas (75-300 microm. de diámetro), que en el lactante suponen hasta un 50% del total de las resistencias aéreas.³⁴⁻⁴⁴ Como resultado del edema de mucosa, la inflamación peribronquial, la liberación de detritos celulares y la obstrucción de bronquiolos se produce un incremento de las resistencias pulmonares totales, más marcado de las espiratorias, que conlleva un aumento del trabajo respiratorio.³⁴⁻⁴⁴ Estos hechos fisiopatológicos convierten al HELIOX en un tratamiento de sostén potencialmente ideal, que podría reducir por un lado el trabajo respiratorio del paciente y postergar la fatiga muscular, con la subsiguiente necesidad de ventilación asistida, al permitir la acción de otras terapias o la resolución natural del proceso. En esta línea, y con la excepción de una observación aislada realizada por Paret,¹⁴ únicamente existe un estudio prospectivo controlado, realizado por Hollman y col.¹⁵ En este estudio prospectivo doble ciego realizado en 18 lactantes con bronquiolitis por virus respiratorio sincitial a los que administraron HELIOX a través de mascarilla, los resultados muestran que el HELIOX mejora el estado respiratorio de los pacientes, valorado mediante el score de Wood-Downes modificado, de manera más pronunciada en aquéllos con mayor compromiso respiratorio.¹⁵ Al igual que ocurría en los pacientes adultos asmáticos, no todos los lactantes respondieron por igual, lo que refuerza el interés de la selección a priori de los candidatos a una buena respuesta: los pacientes con mayor afectación pre-tratamiento, mostraron una respuesta más significativa al tratamiento con HELIOX.¹⁵

2.2.3.4. Patología respiratoria neonatal

Existen patologías respiratorias neonatales subsidiarias de beneficiarse de los efectos del HELIOX, tales como el síndrome de distrés respiratorio o la displasia broncopulmonar.³⁵⁵⁻³⁵⁷ Elleau y col, estudiaron a 31 pretérminos con síndrome de distrés respiratorio, observando que con HELIOX, las concentraciones de oxígeno y las presiones requeridas para una ventilación mecánica adecuada eran significativamente menores, la duración del tiempo de ventilación mecánica era menor, y los fallecimientos y casos secundarios de displasia broncopulmonar también disminuían.³⁵⁵ A pesar de los efectos llamativamente positivos encontrados por Elleau en estos pacientes, el tratamiento con HELIOX no ha sido evaluado de nuevo en estudios ulteriores en neonatos con síndrome de distrés respiratorio neonatal.³⁵⁵

La administración de HELIOX en respiración espontánea a niños con displasia broncopulmonar disminuye significativamente el trabajo respiratorio, lo que puede tener un valor terapéutico adicional al disminuir el gasto calórico de los músculos respiratorios,³⁵⁶ incrementado hasta en un 25-30% en estos pacientes.³⁵⁷

Los escasos estudios existentes en neonatos, muestran efectos favorables sobre la función respiratoria, siempre que el HELIOX se administre con presión, ya sea mediante ventilación con presión positiva intermitente, continua o BiPAP.^{355,356} Cuando se administra en respiración espontánea y sin presión positiva se han encontrado casos que desarrollan una hipoxia significativa, en probable relación con la disminución del volumen pulmonar.^{358,359}

2.2.3.5. Fuente de nebulización

La aplicación del HELIOX como tratamiento coadyuvante en procesos obstructivos respiratorios, nos permite una "ganancia de

tiempo” que puede ser suficiente para que otras terapias hagan su efecto; pero además, si tenemos en cuenta las propiedades de la mezcla, realizar la nebulización del fármaco con HELIOX podría favorecer su difusión.^{336-338,347} Estudios en esta línea con salbutamol, demuestran que, comparados con la nebulización con aire, el tamaño de las partículas aerosolizadas es menor,³³⁷ la cantidad de fármaco depositado a nivel periférico es mayor,^{338,360} y el total de fármaco que atraviesa hasta las vías aéreas a través de un tubo endotraqueal es mayor,³⁴⁷ cuando se utiliza el HELIOX para su nebulización. Sus inconvenientes prácticos son la necesidad de flujos hasta un 25% más altos de HELIOX para conseguir una aerosolización adecuada y el incremento en el tiempo requerido para la nebulización.^{347,360}

2.2.3.6. Exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Su aplicación mediante mascarilla con presión de soporte o BiPAP en exacerbaciones agudas de pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) permite reducir la disnea y mejorar la eliminación de carbónico, previniendo además la necesidad de intubación.^{275-278,361} En esta modalidad, el efecto beneficioso del HELIOX consiste en mejorar las tasas de flujo tanto inspiratorias como espiratorias y por tanto disminuir la hiperinsuflación dinámica y facilitar el vaciado pulmonar, mejorar el intercambio gaseosos y reducir la disnea.^{275-278,361} Además puede facilitar la adaptación a la ventilación no invasiva disminuyendo el trabajo de los músculos respiratorios a la hora de disparar el respirador.²⁷⁸ Se ha comprobado que el HELIOX mejora el volumen tidal, la relación inspiración/espiración y el pico de flujo inspiratorio, disminuye el trabajo respiratorio hasta un 30%, y que además su efecto sobre la ventilación es más marcado cuanto

mayor es el nivel de retención de anhídrido carbónico pre-tratamiento.^{275-278,361} A tenor de estos datos, y aunque la EPOC es una enfermedad del adulto, el HELIOX podría constituir un nuevo enfoque terapéutico no invasivo y combinable con otras medidas, en niños con exacerbaciones agudas de una enfermedad crónica de la vía aérea de tipo obstructivo.

2.2.3.7. Otras indicaciones

Existen otras situaciones en las que los beneficios del HELIOX parecen prometedores, pero los datos existentes hasta el momento son limitados o anecdóticos, tales como el tratamiento conservador del neumotórax,³⁶² su aplicación en las broncoscopias,³⁵³ o como gas en la ventilación alta frecuencia³²¹⁻³²⁴ o durante la insuflación traqueal.³⁶³

2.2.3.7.1. Neumotórax

Un estudio experimental llevado a cabo en conejos ha mostrado que el HELIOX es más efectivo que el aire e igual de efectivo que el oxígeno en la reducción del volumen de un neumotórax inducido artificialmente.³⁶² El mecanismo de este efecto no está completamente aclarado, pero los autores del trabajo sugieren que podría estar relacionado con la influencia del helio en el mecanismo de denitrogenización.³⁶² Aunque son necesarias más investigaciones para precisar esta aplicación, cuando menos, la efectividad similar de HELIOX y oxígeno al 100% en la terapia conservadora del neumotórax, podría obviar los efectos secundarios del uso de oxígeno a altas concentraciones.

2.2.3.7.2. Ventilación de alta frecuencia

Su papel en la ventilación alta-frecuencia ha sido poco explorado, pero teniendo en cuenta sus propiedades físicas, podría

mejorar el reclutamiento alveolar necesitando menores presiones para conseguir un mismo volumen corriente objetivo, y por tanto, disminuyendo el riesgo de barotrauma.³²¹⁻³²⁴

2.2.3.7.3. Broncoscopia

El HELIOX puede facilitar y aumentar la seguridad en la realización de broncoscopias, sobre todo cuando se realizan a través de tubos endotraqueales de pequeño diámetro.³⁵³ Pingleton y col. documentaron una disminución del pico inspiratorio máximo de presión durante la realización de la broncoscopia en pacientes intubados y ventilados mecánicamente.³⁵³

2.2.3.7.4. Insuflación traqueal

Igualmente, la utilización de HELIOX como gas durante la insuflación traqueal permite reducir el espacio muerto y disminuir la PCO₂ de manera más efectiva que la insuflación traqueal con oxígeno, originando además un menor pico inspiratorio que con oxígeno.³⁶³

2.2.4. Modos de administración terapéutica

La aplicación práctica del HELIOX es sencilla, sin embargo las peculiaridades de la mezcla gaseosa, hacen necesario el establecer una serie de premisas y precauciones para optimizar sus efectos terapéuticos, tanto en su aplicación a pacientes en respiración espontánea, como a pacientes con asistencia ventilatoria.

2.2.4.1. Premisas a considerar para su correcta aplicación

La probabilidad de obtener los efectos respiratorios del HELIOX lógicamente será mayor cuanto mayor sea la concentración de helio que alcance la vía respiratoria del paciente.^{10,291,292,364} La

máxima efectividad clínica demostrada del HELIOX se logra empleando concentraciones de helio entre el 60 y el 80%.^{10,291,292,364}. No obstante, se ha comprobado que puede tener efectos beneficiosos aún utilizado con proporciones de helio menores del 60%, aunque su eficacia disminuye.^{256,263,284} Por ello, aunque a priori las necesidades de oxígeno del paciente sean elevadas, con las precauciones adecuadas y la monitorización pertinente, el HELIOX puede administrarse con seguridad ya que los propios efectos del HELIOX sobre la mecánica respiratoria y el intercambio gaseoso pueden disminuir los requerimientos de FiO_2 del paciente.^{10,272,291,292,364}

Se puede disponer de botellas de helio puro y después combinarlo con el oxígeno mediante un mezclador, o bien de HELIOX ya mezclado a una concentración preestablecida helio-oxígeno (80/20, 70/30, 60/40...).^{10,291,292,364}

No podemos olvidar que el HELIOX, por su naturaleza inerte, carece de efectos terapéuticos intrínsecos, pero puede servir como medida temporizadora, manteniendo al paciente en mejores condiciones, retrasando la instauración de la fatiga muscular y el fracaso respiratorio y evitando la aplicación de otras medidas más agresivas, hasta que se produzca el efecto de otras terapias específicas o la resolución espontánea del cuadro.^{10-12,291,292}

Diferenciaremos entre la administración no invasiva con el paciente en respiración espontánea y través de una mascarilla, la administración no invasiva con presión positiva concomitante, y la administración invasiva mediante ventilación mecánica.

2.2.4.2. Aplicación no invasiva

2.2.4.2.1. Mediante mascarilla con reservorio

Para regular el flujo de HELIOX utilizado, emplearemos idealmente un regulador de flujo específico para helio, aunque en

su defecto, podremos utilizar un regulador de flujo de aire-oxígeno convencional, teniendo en cuenta en este último caso, que el verdadero flujo entregado se obtendrá de multiplicar el flujo señalado en el regulador por el correspondiente factor de conversión (Tabla 10).^{10,291,292,364}

Parece recomendable la utilización de botellas de HELIOX a una concentración predeterminada, ya que así se excluye el riesgo de administrar una mezcla hipóxica, permite una eventual suplementación con oxígeno, y además, facilita el manejo cuando finalmente se requiere su aplicación mediante un aparato de ventilación mecánica.^{10,291,292,364}

Tabla 9. Factores de conversión para los flujos seleccionados en caudalímetros de aire/oxígeno cuando se administra HELIOX con ellos. El flujo realmente administrado será el seleccionado en el caudalímetro, multiplicado por el correspondiente factor de conversión.

Proporción HELIOX	Factor de conversión
80% helio – 20 % oxígeno	2.1
70% helio – 30 % oxígeno	1.7
60% helio – 40% oxígeno	1.4

Para su administración en pacientes no intubados utilizaremos de forma ideal mascarillas con reservorio y válvula unidireccional, o en su defecto, mascarillas con presión positiva continua firmemente sujetas, siendo importante evitar al máximo la entrada de aire ambiente y la "dilución" del gas con pérdida de sus propiedades.³⁶⁵ Las mascarillas de oxígeno convencional facilita la dilución del gas por un lado mediante factores dependientes del paciente tales como las tasas de flujo pico inspiratorio, la duración de la pausa espiratoria, y la variación en el volumen corriente; y por otro mediante factores dependientes de la mascarilla como el

grado de sujeción, la colocación, el espacio muerto del dispositivo, o el flujo de gas fresco.³⁶⁵

En general se administra a flujos entre 10-15 litros/min (mínimo 8 litros/min).^{10,291,292,364,365} Algunos autores administran oxígeno suplementario mediante cánulas nasales cuando es necesario un aporte extra de oxígeno, pero siempre a flujos menores de 2 l/min,^{10,287,291,292,364} puesto que flujos mayores disminuirían demasiado la concentración de helio; en cualquier caso, esta práctica hace difícil el control exacto de las proporciones suministradas de helio y oxígeno. La administración mediante campana no es adecuada, puesto que la mezcla con aire es mayor, y mientras el helio (menos denso) se va a la parte alta, el nitrógeno, más pesado, se deposita en la parte baja, justo donde está la vía aérea del paciente.³⁶⁵

Aunque existen pocas referencias en la literatura, parece importante administrar el HELIOX debidamente calentado y humidificado, sobre todo cuando se administra a lactantes o niños pequeños, para evitar el riesgo potencial de hipotermia; ésto puede lograrse fácilmente adaptando los sistemas convencionales utilizados para aire/oxígeno.^{10,13,291,292,364}

2.2.4.2.2. Combinado con presión positiva

La realización de VNI utilizando HELIOX en vez de aire-oxígeno, se realizó por primera vez y con éxito, en pediatría, a mediados de los 70, en el destete de ventilación mecánica de lactantes post-operados de cirugía cardíaca.³⁶⁶ Sin embargo, esta práctica no se extendió (como tampoco lo hizo la VNI pediátrica en ese momento), y no existe literatura posterior sobre el uso combinado de VNI con HELIOX en niños.

A raíz de los trabajos publicados por el grupo suizo de Jolliet y cols. a finales de los 90 en pacientes adultos, ha comenzado a

proliferar el interés por la combinación de HELIOX y VNI en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de pacientes con enfermedad pulmonar crónica.²⁷⁸

Se ha visto en modelos experimentales y en pacientes adultos en ventilación mecánica, que para un mismo nivel objetivo de presión, los volúmenes minuto obtenidos son mayores con HELIOX que con aire-oxígeno; en otras palabras, para un mismo coste de presión, podemos obtener una ventilación alveolar más eficaz.^{10,278,291,292,318,319}

Al aumentar los flujos espiratorios, disminuimos el atrapamiento respiratorio y la generación de auto-PEEP, de tal modo que aumentamos la distensibilidad pulmonar, devolvemos la ventaja mecánica a la inspiración, y disminuimos el trabajo respiratorio, aumentando a su vez el volumen corriente generado por centímetro de presión empleada.^{10,278,291,292,318,319} Por otro lado, la VNI con HELIOX mejora la eliminación de CO₂ y disminuye la sensación de disnea del paciente.^{10,42, 278,291,292,305-309, 318,319}

No existen actualmente dispositivos comerciales de VNI específicamente diseñados para la realización de VNI con HELIOX. No obstante, algunos de los aparatos existentes pueden utilizarse de forma segura y eficaz para este fin, teniendo en cuenta pequeñas consideraciones y precauciones descritas en la literatura:^{10,278,291,292,318,319}

- 1.- Siempre que se utilice HELIOX, se debe considerar que los flujos / volúmenes medidos no son fiables, salvo que apliquemos un neumotacógrafo externo específico no influenciado por la densidad del gas empleado. Por este motivo, es conveniente programar y manejar la VNI con HELIOX en función de las presiones programadas (que no se afectan por la mezcla) y los parámetros gasométricos (saturación arterial de oxígeno y niveles de dióxido de carbónico).

2.- Cuando se aplique HELIOX en vez de aire/oxígeno a través de VNI, debemos ser conscientes de que para una misma presión, los flujos tanto inspiratorios como espiratorios son mayores, y la difusión de carbónico muy superior. Desde un punto de vista práctico de protección pulmonar, significa, que para un mismo nivel de carbónico objetivo, la presión necesaria es menor aplicando HELIOX que aire/oxígeno.

3.- En caso de utilizarse helio puro, es conveniente establecer al menos controles oximétricos seriados para asegurarnos de no administrar en ningún momento una mezcla hipóxica. En la práctica habitual es más útil y segura la utilización de mezclas de helio y oxígeno a una concentración predeterminada, en general 80/20 o 70/30.

Existen dos alternativas de montaje que permitirían adaptar los dispositivos disponibles para realizar VNI, para su utilización con helio:

2.2.4.2.2.1. Conexión predilucional - Conexión del HELIOX a través de las mangueras de entrada de gas a presión del ventilador, mediante la adaptación de un rácor que conecte a la fuente de HELIOX

En este caso, la fuente del HELIOX se conecta directamente a la entrada de gases del aparato de VNI o bien a través de un mezclador. Este modalidad es aplicable cuando utilizamos la BiPAP VISION® de Respironics, así como en aquellos casos que para la realización de VNI se aplica un aparato de ventilación mecánica convencional.

Para hacerlo, el helio (puro o preferentemente en una combinación predeterminada con oxígeno (80/20 o 70/30)) se introduce por la entrada de aire u oxígeno del ventilador. En caso de conectarlo a la entrada de aire, la FiO₂ se regulará mediante el

mando específico de FiO_2 del ventilador. Si el HELIOX se introduce a través de la entrada de oxígeno, colocaremos el mando regulador de FiO_2 al 1.0, para asegurarnos de que sólo administramos HELIOX; en caso de precisarse oxígeno suplementario, lo administraremos en "T" en algún punto del circuito del paciente. Alternativamente, se puede colocar un mezclador en la entrada del aire o del oxígeno, de tal modo que podamos conectar simultáneamente ambos gases, antes de su entrada en el ventilador.

Cuando utilizemos HELIOX con la BiPAP Vision ®, es conveniente no realizar el test inicial de fuga del puerto espiratorio, lo que paradójicamente mejorará el funcionamiento del ventilador y la precisión del *trigger*. Con este método, y el regulador de FiO_2 en posición 1.0. se logra entregar al paciente concentraciones de HELIOX superiores al 60%, con un funcionamiento seguro y preciso del ventilador.

Cuando adaptemos un ventilador convencional para realizar VNI con HELIOX, es preferible utilizar, en sentido decreciente de preferencia, los ventiladores Servo 300®, Galileo®, Galileo Gold®, y Veolar FT®, ya que son los que menos interferencias presentan en su funcionamiento así como en las mediciones que realizan.^{10,291,292,318,319} En caso de utilizar un modo controlado por volumen, existen factores de corrección específicos para volúmenes corriente y FiO_2 para los ventiladores convencionales más comunes (véase 2.2.4.3 y Tabla 10).^{10,291,292,318,319}

2.2.4.2.2.2. Conexión post-dilucional - Introducción del HELIOX directamente en el circuito del paciente

El flujo de HELIOX se introduce después del ventilador, en algún punto de la tubuladura-interfase que se conecta al paciente, de forma ideal, lo más proximalmente posible al paciente. Con este

montaje, el principal determinante en la concentración de helio que llega al paciente, será el flujo de helio administrado. Esta modalidad exige un control externo oximétrico que garantice la administración de una FiO_2 adecuada. Por otro lado, los parámetros registrados por el ventilador, no son tampoco fiables, por lo que es necesario un control neumotacográfico externo. Esta modalidad es opcional en la BiPAP Vision®, pero la única factible en otros muchos modelos de VNI comerciales, que generan la presión tomando aire ambiente: BiPAP S/T-D30, Knighstar 335 (Mallinckrodt, Pleasanton, California), Quantum PSV (Respironics, Georgia), o Sullivan VPAP II ST (ResMed, California). En esta modalidad, al igual que sucede cuando se intenta aumentar la FiO_2 administrada introduciendo oxígeno en el circuito o la interfase del paciente, tiene la limitación de no saber exactamente que concentración administramos de helio, y el potencial de alterar el funcionamiento del ventilador que desconoce el flujo externo que estamos introduciendo. Lógicamente, con esta modalidad de VNI con HELIOX, la concentración final de HELIOX entregada se verá influenciada por el volumen tidal manejado: a mayor presión inspiratoria, mayor volumen corriente, y al mantener el flujo de HELIOX constante, menor será el porcentaje de helio que llega al paciente.

2.2.4.2.3. Como fuente de nebulización

Su utilización como fuente de nebulización no representa ningún problema adicional ni requiere ningún equipamiento específico.^{10,291,292,336-338,347,364} Aplicaremos un flujo adecuado, por lo general un 20-25% mayor que el que utilizaríamos con aire u oxígeno y deberemos tener en consideración únicamente que el tiempo de nebulización será más prolongado comparado con un flujo similar de aire u oxígeno puro.^{10,291,292,336-338,347,364} No existe

ninguna incompatibilidad descrita entre el HELIOX y cualquier medicación nebulizable de uso habitual en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Las evidencias existentes sugieren que los efectos potencialmente beneficiosos de la nebulización con HELIOX, serán superiores si mientras el paciente es nebulizado, todo el volumen minuto que precisa lo realiza con HELIOX, de ahí la importancia de utilizar una mascarilla doble, que permita la conexión por un lado del nebulizador, y por otra la conexión del reservorio con HELIOX.^{10,291,292,336-338,347,364}

2.2.4.2. Aplicación invasiva: Ventilación mecánica

La forma de administración de HELIOX a un paciente intubado y ventilado mecánicamente, estará supeditada al modelo de respirador que utilicemos.^{10,291,292,317-320,364} Por lo general utilizaremos la entrada de aire a presión para introducir el HELIOX a una concentración predeterminada.^{10,291,292,317-320,364} Sin embargo, las propiedades físicas del HELIOX, fundamentalmente su menor densidad, pueden interferir con diversas funciones claves del ventilador, esencialmente los volúmenes registrados y la FiO_2 , pero también el *trigger*, la medida del flujo, o la compensación automática de fugas de la que disponen algunos modelos.^{10,291,292,317-320,364} La importancia de dichas variaciones dependerá del modelo de ventilador utilizado, y de manera concreta, del tipo de válvula y pneumotacómetro que utilice y su mayor o menor sensibilidad a las diferentes propiedades de la mezcla gaseosa.^{10,291,292,317-320,364}

Por defecto, la manera más segura de ventilar mecánicamente a un paciente con HELIOX, será utilizando un modo ventilatorio controlado por presión, empleando la presión media como guía; de este modo, el uso de HELIOX puede disminuir el tiempo necesario para alcanzar la presión diana, pero no alterará el volumen entregado por el aparato.^{10,291,292,317-320,364}

Tabla 10. Ventilación mecánica con HELIOX (80%He:20%O₂) en modo controlado por volumen. Factores de corrección para FiO₂ y volumen tidal para los aparatos de ventilación mecánica más comúnmente utilizados.

FiO ₂ prog	Veolar FT		Galileo		Evita 2		Evita 4 ^{&}		Servo 300		Servo 900C	
	FiO ₂ re al	FCVt	FiO ₂ re al	FCVt	FiO ₂ re al	FCVt	FiO ₂ re al	FCVt	FiO ₂ re al	FCVt	FiO ₂ re al	FCVt
0,21	=	1,68	=	1,68	0,22	1,83	0,22	1,81	=	1	=	1,38
0,25	=	1,60	=	1,60	0,24	1,75	0,24	1,78	=	1	=	1,36
0,30	=	1,51	=	1,51	0,28	1,73	0,27	1,72	=	1	=	1,35
0,35	=	1,44	=	1,44	0,31	1,66	0,30	1,67	=	1	=	1,33
0,40	=	1,37	=	1,37	0,35	1,60	0,34	1,62	=	1	=	1,31
0,45	=	1,31	=	1,31	0,38	1,55	0,37	1,57	=	1	=	1,29
0,50	=	1,28	=	1,28	0,42	1,48	0,41	1,52	=	1	=	1,26
0,60	=	1,20	=	1,20	0,52	1,40	0,50	1,41	=	1	=	1,24
1,0	=	0,97	=	0,97	0,98	0,98	0,97	1	=	1	=	0,97

Para una FiO₂prog concreta, el volumen tidal real, se obtendrá de multiplicar el volumen tidal programado por el correspondiente FCVt

Cuando en la FiO₂real aparece el símbolo "=", significa que su valor se corresponde con la FiO₂prog.

[&] Con el Evita4, FCVt sólo válido para volúmenes tidal ≤ 500 ml; para volúmenes mayores, correlación no lineal.

FiO₂prog = FiO₂ programada en el ventilador.

FiO₂real = FiO₂ realmente entregada por el ventilador para esa FiO₂prog.

FCVt = factor de corrección del volumen tidal para una FiO₂prog determinada.

Nota - Los ventiladores de 7200 series no son seguros para la ventilación con HELIOX, por lo que no se han incluido en la tabla.

Si precisamos utilizar un modo de ventilación controlado por volumen, las interferencias del HELIOX con el funcionamiento normal del ventilador serán mayores; por lo general, el volumen

tidal entregado por el aparato será mayor que el volumen tidal prefijado, siendo mayor la diferencia entre ambos volúmenes cuanto menor sea la FiO_2 programada, y por tanto mayor la concentración de helio y consiguientemente el flujo.³¹⁹ Aun así, es factible utilizar con seguridad el HELIOX en modo volumétrico en los ventiladores más comúnmente utilizados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, si tenemos en cuenta los factores de conversión especificados en la Tabla 10.³¹⁹ En aquellos ventiladores que disponen de sistema de compensación automática de fugas, es aconsejable inactivarlo cuando se utilice con HELIOX.³¹⁹

2.2.5. Efectos adversos e inconvenientes

El HELIOX es un gas inerte, que carece de efectos tóxicos y tiene pocos efectos adversos conocidos.^{10-13,246-249,291-293} Sus inconvenientes más importantes son los siguientes:

2.2.5.1. Hipoxemia

El principal inconveniente que puede producirse es que la oxigenación obtenida sea insuficiente, ya que tratamos de emplear la FiO_2 mínima posible para potenciar los efectos del helio. Por ello, en niños con hipoxemia significativa, las necesidades de oxígeno suplementario limitan la aplicación de HELIOX con proporciones lo suficientemente altas como para que se hagan patentes sus ventajas.

Otra posible causa de hipoxia con la utilización de HELIOX es la administración inadvertida de una mezcla hipóxica ($FiO_2 < 21\%$), en aquellos casos en que se realiza manualmente la mezcla de helio y oxígeno. Este efecto adverso potencial, puede prevenirse mediante la utilización de botellas con mezclas predeterminadas de

helio y oxígeno o bien, con la realización de controles oximétricos continuos o periódicos de la mezcla administrada al paciente.

Por otro lado, la densidad menor del helio podría disminuir el volumen pulmonar y aumentar los *shunts* intrapulmonares; este es un mecanismo de hipoxia con HELIOX anecdóticamente descrito en neonatos.^{359,367} Este efecto podría prevenirse fácilmente con la administración concomitante de presión positiva.^{359,367}

2.2.5.2. Hipotermia

Una propiedad importante del HELIOX es su alta conductividad térmica (6-7 veces mayor que la del aire), lo cual implica un riesgo de hipotermia si su administración es prolongada y la temperatura de la mezcla es menor de 36 °C.^{10-13,246-249,291-293} Este efecto adverso, más probable en los lactantes pequeños y recién nacidos, puede evitarse calentando el HELIOX y monitorizando la temperatura corporal del paciente.^{10,13,291-292}

2.2.5.3. Costes

No existen estudios coste-efectividad con el HELIOX. Si nos restringimos al precio comparativo con otros gases, observamos que el HELIOX es más caro que el aire (2-3 veces) o el oxígeno (8-10 veces), aunque puede variar según el tipo específico de mezcla y la distribuidora (datos cedidos por Air Liquide® España,06-1999).

2.2.5.4 Interferencia con el funcionamiento de otros dispositivos

Desde el punto de vista teórico, la adaptación de los aparatos existentes de VNI o ventilación mecánica para su utilización con HELIOX, presenta algunos inconvenientes, variables según el ventilador empleado.^{10,291,292,317-320,364} La utilización preferente de

modos controlados por presión disminuirá los efectos adversos potenciales.^{10,291,292,317-320,364}

Otro problema adicional puede ser el gasto excesivo de HELIOX y sus costes asociados en aquellos dispositivos con compensación de fugas, ya que debido a la menor densidad del gas, el flujo a través de una determinada fuga será mucho mayor.

2.2.5.4 Otros inconvenientes

En ningún caso se han detectado cambios hemodinámicas.³⁰⁵ De forma anecdótica se ha descrito que su respiración en adultos durante el ejercicio, podría originar un incremento en la liberación de hormona de crecimiento.³⁶⁸



3.- INVESTIGACION APLICADA

"Enseña a tu lengua a decir:

No lo sé."

Maimónides

3.- INVESTIGACIÓN APLICADA

*“El que salva una sola vida,
es como si hubiese salvado el mundo entero.”*

El Talmud

3.1. JUSTIFICACION

3.1.1. Tema seleccionado para la investigación

La bronquiolitis aguda del lactante es un problema médico pediátrico de elevada incidencia e importante morbi-mortalidad, que constituye además una fuente creciente de gasto sanitario. A pesar de la existencia de un alto interés en la comunidad científica sobre esta enfermedad y de los importantes avances logrados en este campo a lo largo de los últimos años, no existe hasta la fecha ningún tratamiento demostradamente eficaz, con impacto significativo en términos clínicos, pronósticos o económicos. Esta situación hace necesaria, si no exigitiva, la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas capaces de modificar la evolución natural de la enfermedad.

El HELIOX, mezcla gaseosa de baja densidad formada por diferentes proporciones de helio y oxígeno, ha sido aplicado con éxito y seguridad en el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias con un patrón subyacente de predominio obstructivo, fundamentalmente mediante la disminución del trabajo respiratorio del paciente y la mejoría del intercambio gaseoso. Si consideramos por un lado las características fisiopatológicas de la bronquiolitis aguda del lactante, una enfermedad respiratoria de carácter obstructivo por definición, y por otro las propiedades físicas y clínicas conocidas del HELIOX, la administración de esta mezcla gaseosa a los lactantes con bronquiolitis aguda podría tener efectos beneficiosos. Desde un punto de vista teórico, el HELIOX podría mejorar el estado respiratorio del paciente, en términos clínicos y

gasométricos, previniendo o retrasando la instauración de fatiga e insuficiencia respiratorias y la necesidad de tratamientos paliativos más agresivos, sin asumir ningún riesgo significativo para el paciente, dada la naturaleza inerte y la carencia de efectos biológicos de esta mezcla gaseosa.

De demostrarse la eficacia de esta terapia en la población de lactantes con bronquiolitis aguda, el HELIOX podría modificar el esquema terapéutico actual de esta enfermedad, con importantes implicaciones asistenciales, pronósticas y económicas.

3.1.2. Centro, Equipo de Investigación y Directores seleccionados.

El Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Santiago, puede considerarse un centro de referencia a nivel nacional en el manejo respiratorio avanzado de pacientes críticamente enfermos. Este Servicio ha sido pionero en nuestro país en la aplicación de técnicas como la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, o el tratamiento con HELIOX, eje fundamental del presente trabajo. Desde el año 1997 se ha ido formando un equipo investigador pediátrico multidisciplinario, que ha ido profundizando de forma progresiva en el estudio y tratamiento de los niños con bronquiolitis aguda. Los componentes de dicho equipo tienen una experiencia investigadora dilatada y contrastada en el campo de la patología respiratoria y de manera específica de la bronquiolitis aguda y de la terapia con HELIOX, y han realizado aportaciones muy significativas a la literatura científica tanto nacional como internacional, lo que los ha posicionado como grupo de referencia en el tema. El equipo investigador ha comenzado a trabajar en el año 1997 sobre las

posibilidades terapéuticas del HELIOX en Pediatría, y ha diseñado protocolos de aplicación práctica que son referencia en otras Unidades nacionales e internacionales (fundamentalmente en Australia y el Reino Unido), así como prototipos y dispositivos adaptados para su aplicación específica en niños y en combinación con diferentes modalidades de soporte ventilatorio.

Por otro lado, el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela es un centro con una larga trayectoria y tradición docente e investigadora, en relación con la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, y dispone de todos los medios tecnológicos de apoyo a la investigación básica y aplicada necesarios para la realización de este proyecto. Los directores del presente trabajo, profesores de dicha Universidad, son referentes de la investigación en pediatría en nuestro país, y han dirigido con anterioridad multitud de trabajos de investigación y tesis doctorales, avalados por las calificaciones obtenidas y el impacto de las publicaciones científicas que de ellos derivaron.

Por todas estas razones, el Centro, Equipo de Investigación y Directores escogidos para la realización de esta tesis, son los que reúnen las condiciones idóneas para llevar a cabo el trabajo de investigación presentado, con las mayores garantías de que pueda realizarse con elevados criterios de calidad y eficiencia.

3.2. HIPÓTESIS

En función del cuerpo de conocimiento actual sabemos que los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la bronquiolitis aguda originan un cuadro respiratorio clínico y anátomo-patológico de características predominantemente obstructivas. Por otro lado, sabemos que el HELIOX, administrado de forma simple a través de mascarilla, o en combinación con presión positiva no invasiva, constituye una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias de variada etiología, cuyo denominador común es la existencia en mayor o menor medida de un patrón obstructivo.

Hemos formulado la hipótesis de que la administración de HELIOX a lactantes con bronquiolitis aguda podría mejorar su estado respiratorio mediante la disminución del trabajo respiratorio y la mejoría del intercambio gaseoso, previniendo o retrasando el desarrollo de fatiga e insuficiencia respiratoria aguda, y modificando por tanto el pronóstico de la enfermedad, sin asumir además riesgos biológicos para el paciente dada la naturaleza inerte del tratamiento.

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. Objetivos primarios

Evaluar prospectivamente la eficacia terapéutica de la administración no invasiva de una mezcla gaseosa de helio y oxígeno (HELIOX) a pacientes lactantes con bronquiolitis aguda moderada-grave.

3.3.1.1. Como tratamiento inicial electivo, administrado a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación en pacientes en respiración espontánea.

3.3.1.2. Como tratamiento de rescate, en pacientes refractarios al tratamiento médico estándar, administrado de forma no invasiva en combinación con presión positiva, a través de un sistema adaptado para la realización de presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP).

3.3.2. Objetivos secundarios

3.3.2.1. Evaluar la aplicabilidad, la seguridad y la eficacia de la utilización terapéutica de HELIOX a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación en lactantes con bronquiolitis aguda.

3.3.2.2. Evaluar la aplicabilidad, la seguridad y la eficacia de la presión positiva continua nasal con HELIOX en lactantes con bronquiolitis aguda.

3.3.2.3. Evaluar la aplicabilidad, la seguridad y la eficacia de un dispositivo comercial de ventilación no invasiva adaptado para su utilización con HELIOX en pacientes lactantes.

3.3.2.4. Comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento con presión positiva continua nasal convencional con aire-oxígeno frente al tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX en lactantes con bronquiolitis aguda.

3.3.2.5. Caracterizar la respuesta terapéutica al HELIOX en lactantes con bronquiolitis aguda, tanto administrado con mascarilla con reservorio sin re-inhalación, como combinado con presión positiva continua nasal.

3.3.2.6. Analizar los factores que influyen en la respuesta terapéutica al HELIOX, y tratar de identificar aquéllos que permitan predecir su efecto.

3.3.2.7. Obtener las claves necesarias para desarrollar protocolos de aplicación específicos de HELIOX en pacientes con bronquiolitis que incluyan indicaciones, modos y pautas de administración, requisitos de monitorización y duración de tratamiento.

3.3.2.8. Elaborar un algoritmo terapéutico práctico actualizado de la bronquiolitis aguda, fundamentado en las mejores evidencias actualmente existentes.

3.4.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.4.1. Fases del estudio.

Se establecieron tres fases diferenciadas en el estudio:

3.4.1.1. Fase HELIOX – Mascarilla - Electivo

Evaluación prospectiva controlada del tratamiento electivo no invasivo con HELIOX mediante mascarilla con reservorio sin reinhalación en lactantes en respiración espontánea con bronquiolitis aguda moderada-grave.

3.4.1.2. Fase HELIOX VNI – Rescate

Evaluación prospectiva de la administración no invasiva de HELIOX con presión positiva nasal mediante un dispositivo comercial de ventilación no invasiva adaptado para su utilización con HELIOX en pacientes lactantes, como tratamiento de rescate no invasivo en lactantes en respiración espontánea con bronquiolitis aguda refractaria al tratamiento convencional y a la administración de HELIOX mediante mascarilla con reservorio sin reinhalación.

3.4.1.3. Fase HELIOX VNI – Comparativo cruzado

Evaluación prospectiva comparativa con asignación predeterminada balanceada y diseño cruzado, del tratamiento de rescate en respiración espontánea con ventilación no invasiva con aire-oxígeno versus ventilación no invasiva con HELIOX en

lactantes con bronquiolitis aguda refractaria al tratamiento convencional optimizado.

3.4.1.1. Fase HELIOX – Mascarilla - Electivo

3.4.1.1.1. Pacientes

Se consideraron candidatos para el estudio todos los niños de edades comprendidas entre un mes y 2 años que ingresaron en la UCIP con dificultad respiratoria moderada o grave secundaria a una bronquiolitis aguda causada por VRS.

Los criterios diagnósticos para la bronquiolitis incluyeron la presencia de taquipnea, tos, tiempo espiratorio prolongado, sibilancias, crepitantes, tiraje intercostal, e hiperinsuflación pulmonar en la radiografía de tórax. Antes de incluir a cada paciente en el estudio se confirmó la infección por VRS mediante análisis de inmunoabsorción ligada a las enzimas (ELISA) de secreciones nasales.

El grado de dificultad respiratoria se determinó mediante la aplicación de una escala clínica adaptada: el Wood's Clinical Asthma Score modificado (M-WCAS) (Tabla 11). Se definió la dificultad respiratoria como moderada o grave como una puntuación igual o superior a 5 en dicha escala. En esta escala de puntuación, utilizada con anterioridad en otros estudios, se incluye una categoría "leve" de 0,5 puntos, para definir con más precisión la respuesta clínica al tratamiento.^{159,196,373}

Se excluyeron de esta fase del estudio aquellos lactantes que tuviesen enfermedad cardiopulmonar de base, hubiesen padecido bronquiolitis y/o hiperreactividad bronquial persistente durante los 3 meses anteriores al estudio, o hubiesen recibido corticoides o broncodilatadores en las 2 horas previas al inicio del ensayo.

3.4.1.1.2. Diseño del estudio

Debido a la imposibilidad técnica para realizar el ensayo con carácter doble ciego, se estableció un grupo control con los primeros 19 pacientes consecutivos que cumplieren los criterios de inclusión, a principio de la temporada invernal del año 1999 (Noviembre de 1999). Estos pacientes recibieron el tratamiento habitual estándar, definido como oxígeno terapia, fluidoterapia, monitorización cuidadosa y adrenalina nebulizada. Después de haber completado el grupo control, los 19 pacientes siguientes que cumplieren los criterios de inclusión constituyeron el grupo de estudio. En este grupo se añadió el tratamiento con HELIOX.

Tabla 11. Escala de Wood-Downes modificada o modified Wood's Clinical Asthma Score (M-CWAS), que será el instrumento de valoración clínica del estado respiratorio de los pacientes en este estudio.

	0	0,5	1	2
SatO₂	SatO ₂ ≥ 95%, en aire ambiente	95% > SatO ₂ ≥ 90%, en aire ambiente	SatO ₂ ≥ 90, con FiO ₂ > 0.21	SatO ₂ < 90, con FiO ₂ > 0.21
Murmullo vesicular	Normal	Discretamente desigual	Marcadamente desigual	Disminuido / ausente
Sibilancias expiratorias	Ninguna	Leves	Moderadas	Intensas
Musculatura accesoria	Ninguna	Leve	Moderada	Máxima
Función cerebral	Normal	Agitado cuando es estimulado	Deprimido / agitado	Marcadamente deprimido / coma

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética Local y en todos los casos se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los padres antes de la participación.

3.4.1.1.3. Intervención: estrategia terapéutica con HELIOX (véase 3.4.3.1.)

Se utilizaron bombonas de HELIOX seco con una concentración predeterminada (70% de helio y 30% de oxígeno). Las bombonas de HELIOX se conectaron a un caudalímetro específico para helio. Desde el caudalímetro se conecta un tubo de plástico que conduce el gas a un sistema convencional de calentamiento y humidificación. Una vez calentado y humidificado, el gas se administra al paciente a través de una mascarilla facial con reservorio sin re-inhalación. Se instauró inicialmente un flujo gaseoso de 8-10 litros/min, que se aumentó hasta un máximo de 15 litros/min, de tal manera que se garantizase que el reservorio estuviese suficientemente lleno y las saturaciones de oxígeno medidas mediante pulsioximetría (SatO₂) fuesen iguales o superiores a 90%. En caso de requerirse oxígeno suplementario para mantener la SatO₂ por encima del 90%, éste se administraba mediante una cánula nasal colocada por debajo de la mascarilla y se ajustaba el aporte al mínimo necesario para conseguir este objetivo y evitar la dilución de la mezcla.

En aquellos casos en que se requirió medicación nebulizada, ésta se administró también con HELIOX. Durante la nebulización se aumentaba transitoriamente el flujo gaseoso 5 litros/min por encima de la tasa de flujo que el paciente estaba recibiendo previamente.

El tratamiento con HELIOX se retiró lenta y progresivamente una vez que la puntuación del M-WCAS se mantenía por debajo de 2 durante al menos 6 horas. Alternativamente se retiró el HELIOX

en aquellas situaciones en las que no se objetivó beneficio alguno de la administración de la mezcla (fracaso terapéutico). Se consideró que la terapéutica con HELIOX había fracasado si la puntuación clínica empeoraba o experimentaba una mejoría inferior a 2 puntos después de la primera hora de estudio; también cuando la SatO₂ era inferior al 90% a pesar de administrar oxígeno suplementario a través de cánula nasal; o si se deterioraba la situación clínica del paciente en cualquier momento durante el estudio. En estas circunstancias se retiraba el HELIOX, y se dejaba al paciente exclusivamente con el tratamiento convencional.

3.4.1.1.4. Mediciones y Resultados evolutivos

Se registraron los valores de M-WCAS, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca, el CO₂ tele-espírotorio (end-tidal CO₂; etCO₂)³⁷⁴⁻³⁸⁴ y la SatO₂ en el momento inicial, a intervalos de 1 hora durante 4 horas y después cada 8 horas, hasta que se suspendió el tratamiento con HELIOX (grupo de estudio) o se dió al paciente de alta a planta (grupo control). Los datos obtenidos durante las primeras 4 horas se analizaron con fines comparativos.

En todos los pacientes se recogieron los datos demográficos, la edad, el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta su ingreso en la UCIP, la duración de la estancia en la UCIP y la duración del tratamiento con HELIOX. También se registró la administración de broncodilatadores o corticoides antes del estudio.

Los parámetros evolutivos principales fueron el cambio en la puntuación clínica (cambios en el M-WCAS) y en la duración de la estancia en UCIP. Los parámetros evolutivos secundarios fueron los cambios en la SatO₂, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca y el etCO₂. Nuestro tamaño de la muestra de 19 pacientes en cada grupo alcanzó una potencia >95% para detectar un cambio

diferencial de 1,5 en las puntuaciones M-WCAS entre los grupos, y una potencia mayor del 80% para detectar un cambio en la duración de la estancia en la UCIP de 36 horas entre los grupos.

Las puntuaciones de M-WCAS fueron valoradas en cada paciente por uno de tres pediatras que ignoraban el objetivo del estudio y que fueron previamente adiestrados en este sistema de puntuación por el investigador principal; antes de iniciar el estudio se comprobó la concordancia inter-observadores en 10 niños afectados de bronquiolitis moderada o grave y se obtuvo una concordancia casi perfecta (Índice kappa= 0.83).

3.4.1.1.5. Análisis estadístico

La distribución normal de los datos se valoró mediante el test de Shapiro-Wilk. Los datos se presentan en forma de media (desviación estándar). Las diferencias entre los grupos de HELIOX y control se valoraron para cada parámetro mediante pruebas de la t para muestras independientes. Se empleó el análisis de la varianza con mediciones repetidas para comparar los cambios en los parámetros medidos durante el curso del estudio. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.01$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

3.4.1.2. Fase HELIOX – VNI - Rescate

3.4.1.2.1. Pacientes

Se consideraron candidatos adecuados para ser incluidos en esta fase del estudio a todos los lactantes de 1 mes a dos años de edad, ingresados en la UCIP desde Enero de 2002 a Febrero de 2004 con bronquiolitis aguda severa refractaria al tratamiento convencional.

Los criterios aplicados para el diagnóstico clínico de bronquiolitis, para establecer la etiología por VRS y determinar el grado de afectación fueron similares a los empleados en la primera fase del presente trabajo (véase 3.4.1.1.1.).

3.4.1.2.2. Definiciones

Tratamiento convencional: Tratamiento de soporte, L-adrenalina nebulizada (3 mg/dosis, cada 2-6 horas, a demanda) y terapia con HELIOX.

Terapia con HELIOX: Administración de una mezcla de helio 70% / oxígeno 30%, previamente calentada y humidificada, a través de una mascarilla con reservorio y sin re-inhalación, a un flujo de 10-15 lpm. Se utilizó como suministro de gas, un sistema centralizado con tomas rápidas monobloque específicas tipo "BM" (Air Liquide ®, España) y adaptadores (ver apartado específico)

Refractariedad al tratamiento convencional: Puntuación en la escala clínica mayor o igual a 5, saturación arterial de oxígeno menor o igual a 92%, o pCO₂ por encima de 50 mmHg, a pesar del tratamiento convencional optimizado.

3.4.1.2.3. Diseño de esta fase del estudio

Se planificó un estudio prospectivo, clínico, intervencionista, observacional, no aleatorizado. El estudio fue aprobado por el

Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago. Se obtuvo consentimiento informado parental en todos los casos antes de la inclusión en el estudio.

3.4.1.2.4. Intervención: Estrategia terapéutica con HELIOX y CPAP nasal (Véase 3.4.3.2.)

A todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión en el estudio se les administró de forma no invasiva presión positiva continua nasal (CPAPn) con HELIOX (70% helio /30% oxígeno) (Hx-nCPAP) además de los tratamientos que ya venía recibiendo.

El aparato de ventilación no invasiva empleado fue el Infant Flow Advance ® (Electromedical Medicine, Reino Unido), que se conecta a la fuente de pared de HELIOX mediante rácor específico. El ventilador se coloca en modo CPAP sin frecuencia de seguridad, y se establece una presión objetivo inicial de 5 cm de H₂O. Para ello se titula el flujo de HELIOX mínimo necesario a través del caudalímetro del ventilador. La FiO₂ se ajusta utilizando el regulador de FiO₂ del ventilador, al mínimo necesario para mantener la satO₂ por encima de 94%. Si el paciente precisa una FiO₂ superior a 0.4, la presión se incrementa de cm de H₂O en cm de H₂O. La FiO₂ mínima entregada al paciente durante el tratamiento con HELIOX es de 0.30. En el momento que el paciente precisa una FiO₂ menor o igual de 0.3, tiene una pCO₂ menor de 50 y un puntaje en la escala clínica por debajo de 5, el tratamiento con Hx-nCPAP se retira progresivamente, y se deja al paciente con tratamiento convencional únicamente.

El tratamiento con Hx-nCPAP se consideró fallido cuando, la satO₂ estuvo por debajo de 92% con CPAP por encima de 10 cm de H₂O y FiO₂ por encima de 0.6, o los niveles de pCO₂ estuvieron persistentemente por encima de 60 mmHg, o cuando el paciente no toleró la técnica a pesar de realizarse una analgosedación

adecuada, o si la condición clínica del paciente se deterioró agudamente en algún momento durante el estudio. En estas circunstancias los pacientes volvieron al tratamiento convencional, fueron reevaluados y considerados para intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva.

3.4.1.2.5. Mediciones y resultados evolutivos

Se registraron los valores de M-WCAS, pCO₂, satO₂ y frecuencia respiratoria (FR) basalmente, a intervalos horarios durante 6 horas, y después cada 8 horas hasta que se retiró el tratamiento con Hx-nCPAP. Se analizaron los datos obtenidos durante las primeras 48 horas. Los datos demográficos, la duración del tratamiento con HELIOX, la necesidad de intubación endotraqueal, y la administración de terapias concurrentes fueron también registrados para cada paciente.

Los cambios en el M-WCAS, los niveles de pCO₂ y la evitación de la intubación endotraqueal fueron consideradas como resultados objetivos primarios. Para la realización del puntaje clínico se aplicó la misma metodología que en la fase 1 de este estudio, ya recogida en la literatura.^{159,196,373} Los niveles de pCO₂ se midieron de forma continua no invasiva a través de un sistema de medición transcutáneo en el lóbulo de la oreja (Tosca®, Linde Medical Sensors, Switzerland),³⁸⁵ comprobándose periódicamente en los momentos de registro mediante análisis de gases sanguíneos. La saturación de oxígeno se midió de forma continua mediante pulsioximetría (Radica® Masimo SET pulse oximeter, California, Estados Unidos).

3.4.1.2.6. Análisis estadístico

La distribución normal de los datos se valoró mediante el test de Shapiro-Wilk. Los cambios en los parámetros registrados a lo

largo del estudio se evaluaron mediante el análisis de varianza de una vía de Friedman. Las diferencias entre cada intervalo de medición se valoraron mediante análisis post hoc empleando el test de Wilcoxon de rangos-signos con corrección de Bonferroni. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS versión 12.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

3.4.1.3. Fase HELIOX – VNI – Comparativo Cruzado

3.4.1.3.1. Pacientes

Se consideraron candidatos adecuados para ser incluidos en esta fase del estudio a todos los lactantes de 1 mes a dos años de edad, ingresados en la UCIP desde Febrero de 2004 hasta Febrero de 2005 con bronquiolitis aguda severa refractaria al tratamiento convencional.

Los criterios aplicados para el diagnóstico clínico de bronquiolitis, para establecer la etiología por VRS y determinar el grado de afectación fueron similares a los empleados en las fases previas del presente trabajo (véase 3.4.1.1.1.)

3.4.1.3.2. Definiciones

Tratamiento convencional: Tratamiento de soporte, L-adrenalina nebulizada (3 mg/dosis, cada 2-6 horas, a demanda) y terapia con HELIOX.

Terapia con HELIOX: Administración de una mezcla de helio 70% / oxígeno 30%, previamente calentada y humidificada, a través de una mascarilla con reservorio y sin re-inhalación, a un flujo de 10-15 lpm.

Refractariedad al tratamiento convencional: Puntuación en la escala clínica mayor o igual a 5, saturación arterial de oxígeno menor o igual a 92% o pCO₂ por encima de 50 mmHg, a pesar del tratamiento convencional optimizado.

3.4.1.3.3. Diseño del estudio.

Se planificó un estudio clínico, abierto, prospectivo, intervencionista, con asignación predeterminada balanceada de los individuos a los grupos de tratamiento utilizando un diseño cruzado. Todos los pacientes recibieron tratamiento con CPAP nasal

con aire-oxígeno o CPAP nasal con HELIOX, en orden alternante, a medida que fueron reclutados. Las mediciones se realizaron basalmente, y transcurridos 30 minutos de tratamiento con cada una de las opciones.

La CPAP inicial óptima se consideró como aquella capaz de mantener la $\text{SatO}_2 > 94\%$ con la menor FiO_2 posible; para ello, la presión se incrementa de cm de H_2O en cm de H_2O mientras precise una FiO_2 superior a 0.3, hasta un máximo de 12 cm de H_2O . La presión CPAP y la FiO_2 mínimas permitidas fueron 5 cm de H_2O y 0.30, respectivamente. La presión CPAP y la FiO_2 determinadas inicialmente, se mantuvieron constantes durante ambos periodos de tratamiento.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago. Se obtuvo consentimiento informado parental en todos los casos antes de la inclusión en el estudio.

Una vez completado el protocolo experimental cruzado, se mantuvo o estableció tratamiento con CPAPn con HELIOX según protocolo habitual, y siguiendo la misma pauta aplicada en la segunda fase del estudio (véase 3.4.1.2.).

3.4.1.3.4. Intervención: Estrategia terapéutica con HELIOX y CPAP nasal. (véase 3.4.1.2. y 3.4.2.2.).

3.4.1.3.4.1. Suministro de gas HELIOX

Suministro centralizado de gas HELIOX, a través de tomas rápidas monobloque específicas tipo "BM" (Air liquide®, España), individualizadas para cada paciente. En la toma monobloque se conecta el racor de aire medicinal ALM® (Air Liquide®, España) de la manguera de aire a presión del ventilador. El HELIOX

suministrado tiene una concentración predeterminada de 70% helio y 30% oxígeno.

3.4.1.3.4.2. Aparato de ventilación no invasiva

El aparato de ventilación no invasiva empleado fue el Infant Flow Advance ® (Electromedical Medicine, Reino Unido) en modo CPAP.

3.4.1.3.4.3. Interfase

Se utilizó interfase nasal tipo prótesis intranasal bilateral corta o mascarilla nasal, en función del tamaño del paciente y a discreción del operador.

3.4.1.3.4.4. Estrategia de programación inicial

A todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión en el estudio se les administró de forma no invasiva presión positiva continua nasal (CPAPn) con aire-oxígeno(A-nCPAP) o con HELIOX (Hx-nCPAP), además de los tratamientos que ya venía recibiendo.

El ventilador se coloca en modo CPAP sin frecuencia de seguridad, y se establece una presión inicial mínima de 5 cm de H₂O. Para ello se titula el flujo de aire-oxígeno o HELIOX, según el caso, mínimo necesario a través del caudalímetro del ventilador. Cuando se aplica HELIOX en vez de aire-oxígeno, para calcular el flujo real que se está utilizando, aplicamos factores de conversión estándar (Tabla 9). La mezcla de gas se administra al paciente previamente humidificada y calentada por medio de un sistema convencional de calentamiento y humidificación (MR730 Humidification System® , Fisher & Paykel Healthcare Spain, Madrid, Spain). La FiO₂ se ajusta utilizando el regulador de FiO₂ del ventilador, al mínimo necesario para mantener la satO₂ ≥ 94%. Si el paciente precisa una FiO₂ superior a 0.3, la presión se

incrementa de cm de H₂O en cm de H₂O. Durante la fase experimental del estudio, la FiO₂ mínima se fijó en 0.30, al margen de la satO₂ resultante.

3.4.1.3.4.5. Control de parámetros y retirada de tratamiento.

Transcurrida la fase experimental cruzada del estudio, el control de parámetros se realizó siguiendo la misma pauta que durante la segunda fase (3.4.1.2). En el momento que el paciente precisa una FiO₂ menor o igual de 0.3, tiene una pCO₂ menor de 50 y un puntaje en la escala clínica por debajo de 5, el tratamiento con Hx-nCPAP se retira progresivamente, y se deja al paciente con tratamiento convencional únicamente.

Durante la fase experimental cruzada del estudio, se considero fallido el tratamiento cuando la satO₂ estuvo por debajo de 92% con CPAP por encima de 10 cm de H₂O y FiO₂ por encima de 0.6, o cuando el paciente no toleró la técnica, o si la condición clínica del paciente se deterioró agudamente en algún momento durante el estudio. Transcurrida la fase cruzada del estudio, durante la fase con tratamiento con Hx-nCPAP, se aplicaron estos mismos criterios para considerar fallido el tratamiento, y además, se consideró la persistencia de los niveles de pCO₂ por encima de 60 mm Hg. En estas circunstancias los pacientes volverían al tratamiento convencional, serían reevaluados y considerados para intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva.

3.4.1.3.5 Mediciones y resultados evolutivos

Se registraron los valores de M-WCAS, tcpCO₂, satO₂ y frecuencia respiratoria (FR) basalmente, transcurridos 30 minutos después de cada tratamiento, y posteriormente a intervalos horarios durante 6 horas, y después cada 8 horas hasta que se

retiró el tratamiento con Hx-nCPAP. Se analizaron los datos obtenidos basalmente y después de cada periodo de tratamiento de 30 minutos. Los datos demográficos, la duración del tratamiento con HELIOX, la necesidad de intubación endotraqueal, y la administración de terapias concurrentes fueron también registrados para cada paciente.

Los cambios en el M-WCAS y en los niveles de pCO_2 fueron considerados como resultados objetivos primarios. Nuestro tamaño muestral de 12 pacientes y el nivel de confianza del 95% proporcionaban una potencia $>95\%$ para detectar una diferencia mínima de 1 punto en el M-WCAS, y una potencia estadística mayor del 70% para detectar una diferencia mínima de 5 mmHg en los niveles de pCO_2 . Para la realización del puntaje clínico se aplicó la misma metodología que en la fase 1 de este estudio, ya recogida en la literatura.^{159,196,373} Los niveles de $tcpCO_2$ se midieron de forma continua no invasiva a través de un sistema de medición transcutáneo en el lóbulo de la oreja (Tosca®, Linde Medical Sensors, Switzerland).³⁸⁵ La saturación de oxígeno se midió de forma continua mediante pulsioximetría (Radical® Masimo SET pulse oximeter, California, Estados Unidos).

3.4.1.3.6. Análisis estadístico

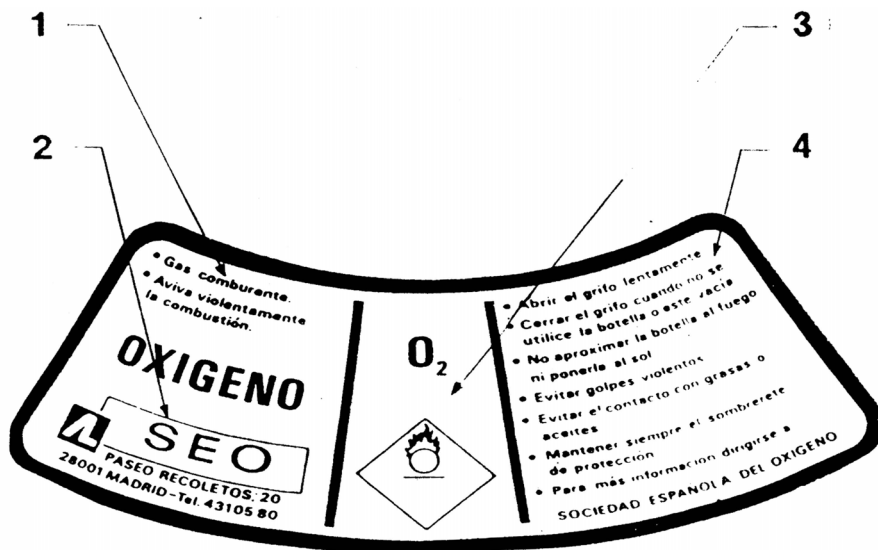
La distribución normal de los datos se valoró mediante el test de Shapiro-Wilk. Las diferencias entre ambos tratamientos se analizaron mediante la prueba de t student para datos apareados (paired t test). Las diferencias entre los grupos (secuencias) de tratamiento se analizaron mediante la prueba de t student para datos independientes. Para la valoración estadística de los datos obtenidos evolutivamente una vez finalizada la fase experimental del estudio se utilizó el test de Friedman. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Los datos se expresan

como media (desviación estándar) o mediana (rango semi-intercuartílico) según proceda. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS versión 10.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos)

3.4.2. Gases empleados en el estudio

3.4.2.1. Cumplimentación de la reglamentación nacional vigente sobre la utilización de botellas de gases medicinales.

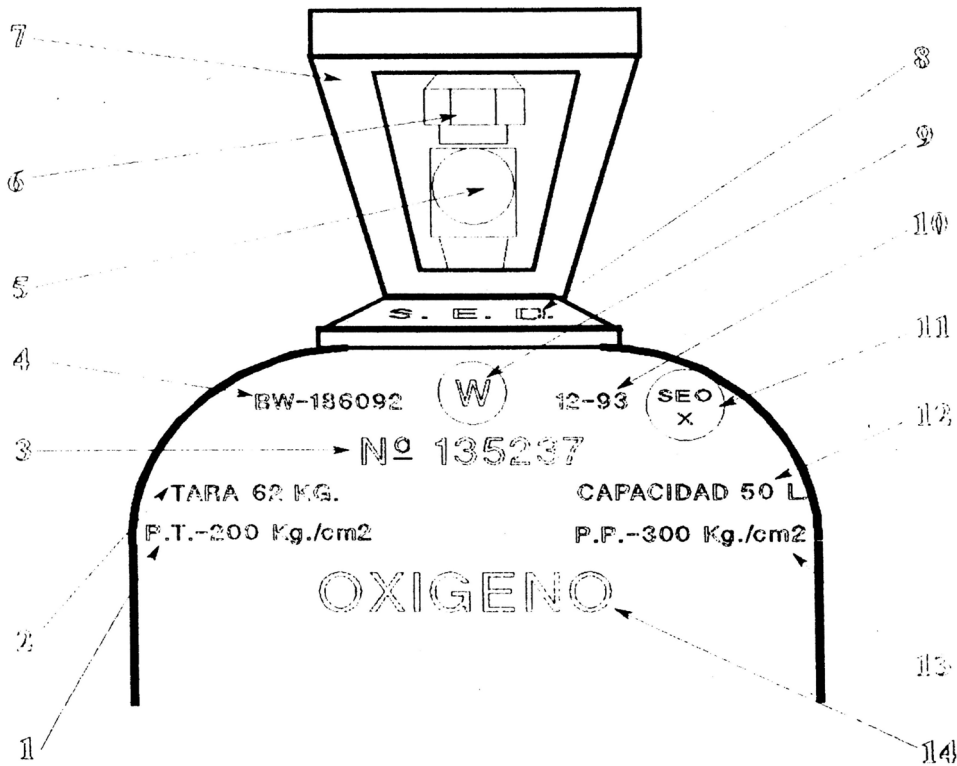
Las botellas de gases empleadas en las diferentes fases del estudio cumplen los requisitos de fabricación, ensayos e identificación actualmente vigentes en nuestro país y contenidos en la instrucción Técnica Complementaria MIE- AP7 del ministerio de Industria y Energía sobre " BOTELLAS y BOTELLONES DE GASES COMPRIMIDOS, LICUADOS y DISUELTOS A PRESIÓN" (Figuras 7 y 8).³⁶⁹⁻³⁷¹



- 1.-Características del gas
- 2.-Anagrama de la Empresa
- 3.-Nombre del gas y etiqueta de peligrosidad
- 4.-Normas de manipulación y seguridad

Figura 7.- Relación de leyendas que deben figurar en una botella de gas comprimido medicinal de acuerdo a la legislación vigente.

Están fabricados en un acero aleado al carbono, y además del control de fabricación, los recipientes son sometidos a controles periódicos sistemáticos siguiendo la normativa en vigor. Asimismo, cumplen los requisitos de identificación y etiquetación exigibles (Figuras 7 y 8).³⁶⁹⁻³⁷¹



LEYENDA

- 1.-Presión de trabajo (solo gases comprimidos)
- 2.-Tara de la botella
- 3.-Número de la botella para el propietario de la misma
- 4.-Nombre del fabricante y nº de fabricación
- 5.-Tapón de protección de la boca grifo botella
- 6.-Grifo de la botella
- 7.-Tulipa o protector del grifo de la botella
- 8.-Nombre del propietario
- 9.-Símbolo de la botella templada
- 10.-Fecha de prueba hidráulica (mes y año)
- 11.-Contraste de la entidad que realizó la prueba
- 12.-Capacidad de la botella en agua
- 13.-Presión de prueba
- 14.-Gas contenido

Figura 8.- Relación de marcas grabadas en una botella de gas comprimido medicinal de acuerdo a la legislación vigente.

3.4.2.2. Botellas de gas HELIOX empleadas en el estudio: Oxhel®

Para el presente estudio se decidió la utilización de una mezcla gaseosa de helio y oxígeno en proporción predeterminada, conteniendo específicamente, y de forma fija, en un 70% helio y en un 30% oxígeno. Dicha mezcla, fue suministrada por Air Liquide Medicinal ® (Grupo Air Liquide España S.A., Madrid), y se denomina con el nombre comercial de Oxhel®.³⁷²

3.4.2.2.1. Características técnicas de la botella (Figura 9)

	Envase	
	Composición: 70 % He, 30 % O ₂	
	Tipo: B-50 (capacidad 50 litros agua)	
	Presión carga a 15 ° C: 150 bar	
	Capacidad: 7,5 M ³	
	Límite garantía gas: 36 meses	
	Racor/ Grifo : AAG (26 mm de diámetro, rosca gas 1/2)	
	Código producto: 00053426	
	Mezcla no tóxica	
	Mezcla no inflamable	
Mezcla con gas inerte y comburente		

Figura 9.- Especificaciones técnicas de la botella de Oxhel® (Air Liquide Medicinal®), continente de la mezcla gaseosa predeterminada con un 70% de helio y un 30% de oxígeno, empleada en nuestro estudio.

3.4.2.2.2. Manorreductor / Caudalímetro

Empleamos como manorreductor/caudalímetro el Selectaflo PR® de Air Liquide Medicinal (Grupo Air Liquide España S.A.,

Madrid) (Figura 10). Dicho manorreductor/caudalímetro, es en realidad la asociación de un manorreductor de alta presión (PRECI®) y de un caudalímetro con pasos calibrados (de varilla o con orificios) tipo SELECTAFLO®, ambos de Air Liquide Medicinal.³⁷²



Figura 10.- Especificaciones técnicas del caudalímetro-manorreductor Selectaflo PR ® (Air Liquide Medicinal®).

3.4.2.2.3. Especificaciones de montaje y utilización del reductor en la botella.

En la figura 11 se explica con detalle el procedimiento de montaje del reductor en la botella de HELIOX.

Para su utilización es necesario abrir lentamente el grifo de la botella, colocándose en el lado opuesto del reductor. La fuente de gas se empleará a través de la boquilla de salida (Figura 11, número 4), o bien a través de la salida a presión (Figura 11, número 5), pero nunca simultáneamente. Controlaremos la cantidad de gas que queda en la botella mediante el manómetro reductor, y ajustaremos el flujo de gas deseado con el selector del grifo.



Una vez colocada la botella en posición estable y segura, se retira la cápsula o el blister de protección del grifo de la botella y la tapa de protección del racor de entrada del reductor (2), comprobando el buen estado y limpieza tanto del grifo de la botella como del racor de entrada del reductor. Se verifica que la junta o anillo (1) situado en el rácor de entrada está en buen estado (ausencia de rayaduras, grietas, pliegues...) y bien colocado. A continuación se ajusta a fondo (sin la utilización de herramientas) el rácor de entrada (2) del reductor en el grifo de la botella, de forma que el conjunto sea estanco. Posteriormente, se conecta al aparato de utilización a través de la boquilla de salida (4) o a través de la salida a presión (5). Es importante asegurarse de que el caudalímetro esté cerrado en el momento de montarlo en la botella.

Figura 11.- Procedimiento de montaje de reductor en la botella de HELIOX.

3.4.2.3.- Sistema centralizado de almacenamiento y distribución de gas HELIOX: Central de botellas Oxhel®.

Se instaló una central automática de regulación y distribución de gas HELIOX (Tabla 12, Figuras 12 y 13). Esta central consiste

<p>Un cuadro de distribución neumático: P1- 200 bar Q1- 80 m3 hora, código 28460-625</p> <p>Dos colectores: (para cuatro botellas cada uno) en hierro o acero inox.</p> <p>Ocho serpentines (Tuerca tipo: G, 26 mm de diámetro, rosca gas 1/2 cod.: 33453-622 y racor tipo: F)</p> <p>Dos chasis en hierro: para cuatro botellas B-50 cada uno.</p> <p>Manorreductor: presión entrada máxima de 25 bar, presión salida regulable de 0 a 16 bar, caudal nominal 80 m3/h.</p> <p>Canalización general en cobre de 12 mm de diámetro.</p> <p>Canalización en cobre de las tomas de OXHEL de los cabeceros de 10 mm de diámetro.</p> <p>Siete tomas de salida lateral BM de aire medicinal.</p>

Tabla 12.- Relación de componentes de la central de botellas de HELIOX.

en un sistema de distribución compuesto por dos rampas de cuatro botellas, conectadas a un dispositivo de inversión que sustituye automáticamente la rampa en servicio agotada por la rampa en reserva, manteniendo una presión en la red constante (10 bar o menos) y sin interrupción de suministro del gas (Tabla 12).

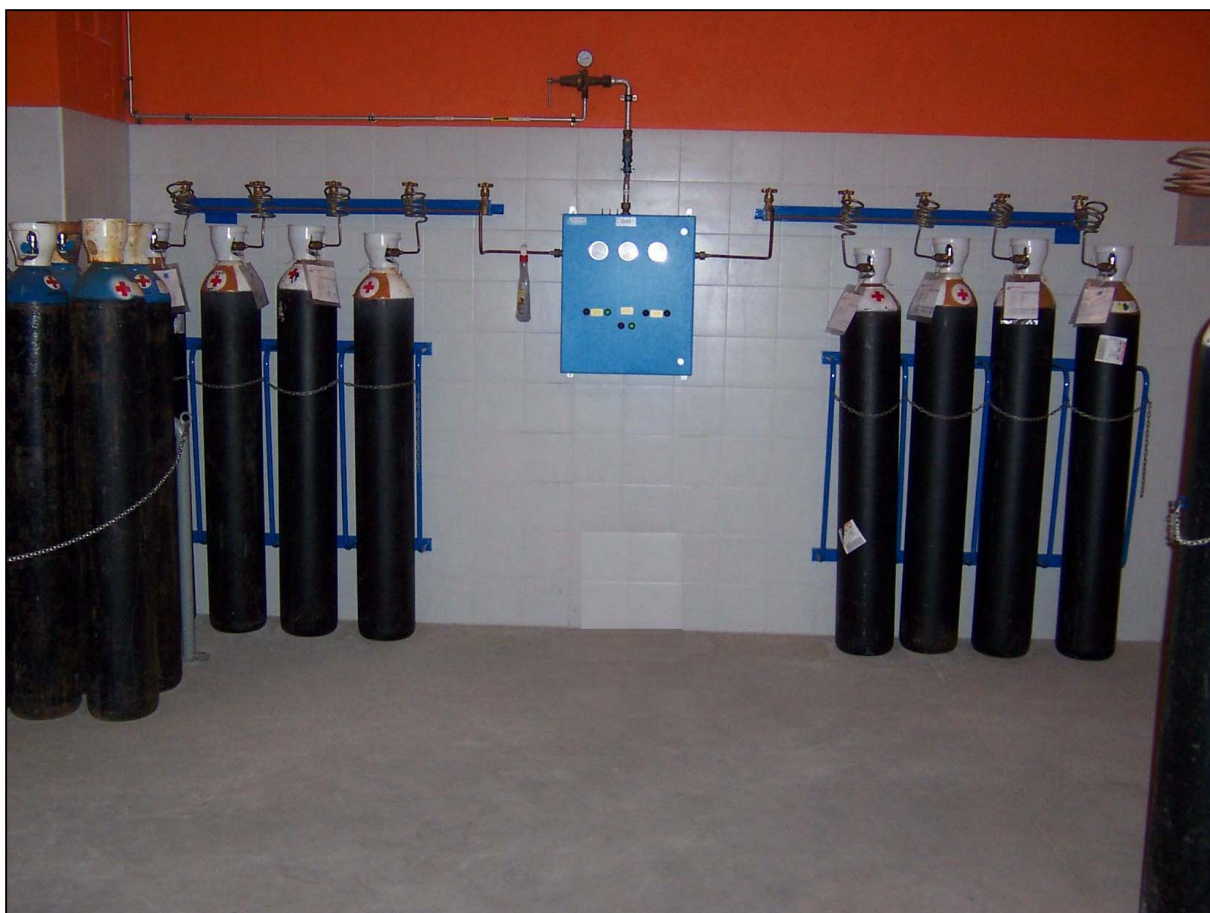


Figura 12.- Central automática de regulación y distribución de gas HELIOX que abastece la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Clínico Universitario de Santiago.

En la Unidad de Cuidados Intensivos, la central entrega el gas HELIOX a cada una de las camas individuales, a través de los cabeceros del paciente (Figura 13). Cada cabecero dispone de una toma BM Monobloc ® (Air Liquide Medicinal, España) para HELIOX. Estas tomas, registradas y patentadas por AFNOR (NFS 90116), están diseñadas para conexiones rápidas, y poseen un sistema de

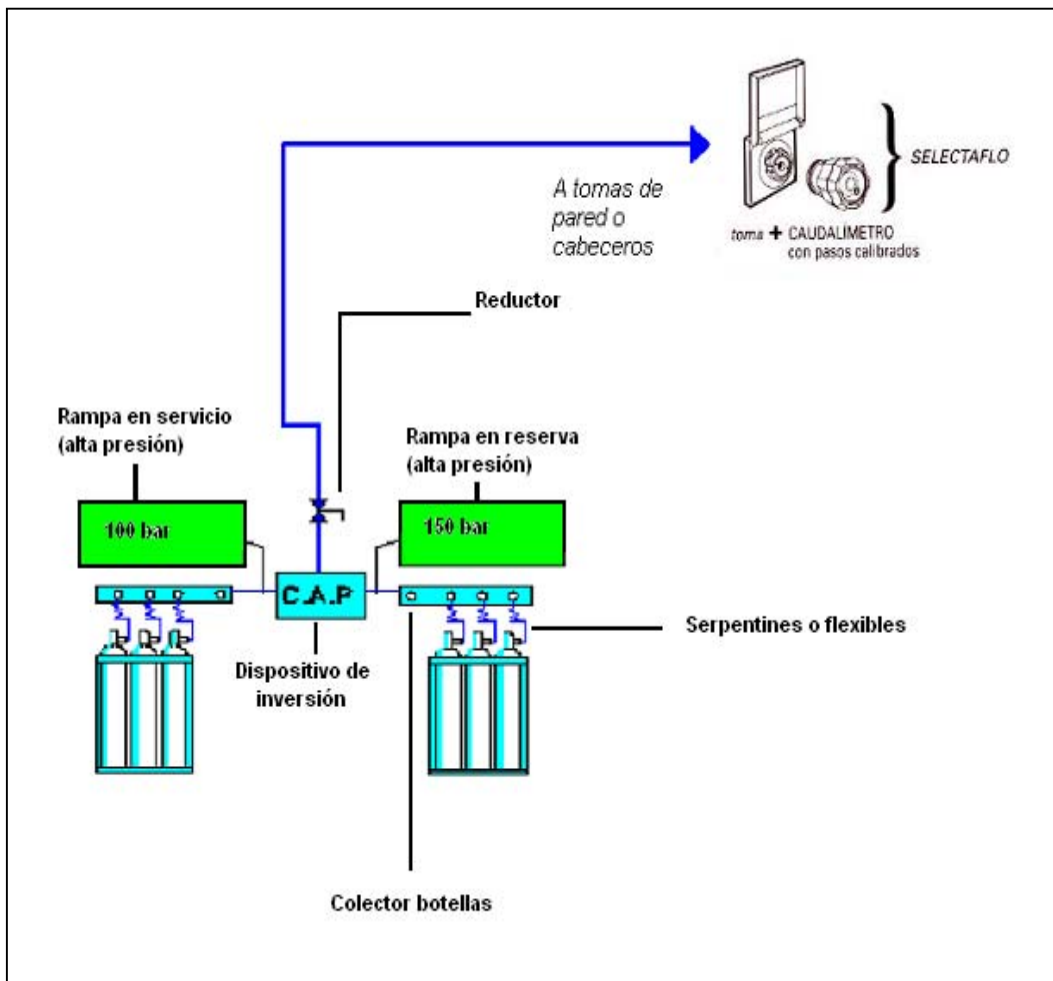


Figura 13.- Esquema de la Central automática de regulación y distribución de gas HELIOX que abastece la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Clínico Universitario de Santiago. Obsérvese detalle de tomas de pared tipo BM "Monobloc"®, que son los puntos de llegada del gas al cabecero del paciente, donde se conectan caudalímetros específicos de HELIOX (Selectaflo®) o se insertan las tomas de gas a presión del ventilador.

acoplamiento que impide la desconexión accidental; además el cuerpo de la toma es de una sola pieza, evitando el riesgo de inversión de los fluidos (Figura 13-1)³⁶⁹⁻³⁷². En estas tomas BM Monobloc® es posible conectar un caudalímetro específico para helio (Selectaflo helium®, AirLiquide Medicinal, España) (Figura 13-2) o bien, directamente la toma de gas a presión de un ventilador con el rácor adecuado para la toma BM Monobloc® (en general compatible con la toma de aire) (Figura 13-3 y 13-4).



Figura 14.- Conectividad a pie de cama del sistema centralizado de HELIOX de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela:

- 1) Cabecero individual suspendido, con tomas tipo "Monobloc" para aire y para HELIOX.
- 2) Manómetro-reductor específico para helio y con conexión para el rácor BM Monobloc.
- 3) Bifurcador de salida, que permite la conexión simultánea de dos sistemas o equipos independientes.
- 4) Conexión simultánea de caudalímetro de helio (derecha) y rácor de manguera de aire a presión de aparato de ventilación no invasiva (izquierda) - véase más adelante montaje específico de ventilación no invasiva con HELIOX.

3.4.3. Modalidades de administración de HELIOX empleadas en el estudio.

3.4.3.1. Administración no invasiva con mascarillas con reservorio sin reinhalación

3.4.3.1.1. Modelos de mascarillas

Para la administración no invasiva simple de HELIOX se utilizaron mascarillas pediátricas con reservorio sin reinhalación (Figuras 15 y 16). Dicha mascarilla cuenta con tres válvulas de



Figura 15. Mascarilla clásica pediátrica con reservorio y sin re-inhalación.

baja presión: una situada a la entrada del reservorio y dos en la parte externa de la mascarilla facial, que garantizan que durante la inspiración el aire proviene exclusivamente del reservorio, y durante la exhalación el aire del paciente sale al exterior y no es re-respirado (Figuras 15 y 16). La mascarilla debe ser de tamaño adecuado para la edad del paciente y

es necesario ajustarla firmemente evitando al máximo la contaminación con aire ambiental.

Se emplearon dos modelos diferentes de mascarilla con reservorio sin re-inhalación: uno clásico o normal (*High concentration mask*, referencias 1192 y 1102, Intersurgical Complete Respiratory systems®, Madrid) (Figura 16); y otro prototipo con pieza en "Y" y nebulizador (Figuras 17 y 18). Esta



Figura 16. Mascarilla pediátrica con reservorio sin re-inhalación y con válvulas de baja resistencia, empleada en la fase 1 del estudio y distribuida en nuestro país por Intersurgical® (Madrid).

última variante con nebulizador se diseñó en colaboración con el equipo de Intersurgical® del Reino Unido (Bill Barnes, Critical Care Product Manager, Intersurgical Complete Respiratory Systems, Crane House, Reino Unido) y el equipo de BOC Medical® de Reino Unido (Keith Carman, Medical Gases Manager, BOC Medical®, Guildford, Reino Unido), y era suministrada directamente desde el Reino Unido a nuestra Unidad; actualmente, este modelo se comercializa también en nuestro país con el nombre *HELIOX 21 Nebuliser kits*, referencias 1419 y 1420, Intersurgical Complete Respiratory Solutions®, Madrid) (Figura 18). El nebulizador que incluye este modelo, es tipo jet, modelo Cirrus™. Este sistema, permite ventilar y nebulizar con HELIOX al paciente de forma simultánea, por lo que lo empleamos en aquellos pacientes

tratados con HELIOX que precisan medicación nebulizada concomitantemente: permite la nebulización, sin necesidad de interrumpir el tratamiento de base con HELIOX del paciente. Este modelo de mascarilla comenzaría a utilizarse en la segunda fase del estudio (véase 3.4.1.2.). En la fase previa, en los casos en que era necesaria la nebulización, se modificaba la mascarilla clásica, intercalando una pieza en "Y" entre la mascarilla y el reservorio, y conectando en la rama sobrante un nebulizador tipo jet convencional (Figura 17).



Figura 17. Mascarilla pediátrica con reservorio y nebulizador conectados en "Y" sin re-inhalación. Adaptación realizada en la mascarilla convencional para permitir nebulización de medicación y terapia con HELIOX simultáneas.

3.4.3.1.2. Adecuación del gas: Humidificación y Calentamiento del HELIOX

Antes de ser entregado al paciente, el HELIOX es humidificado y calentado. Para ello intercalamos entre la fuente de gas y la mascarilla que va al paciente un sistema humidificador-

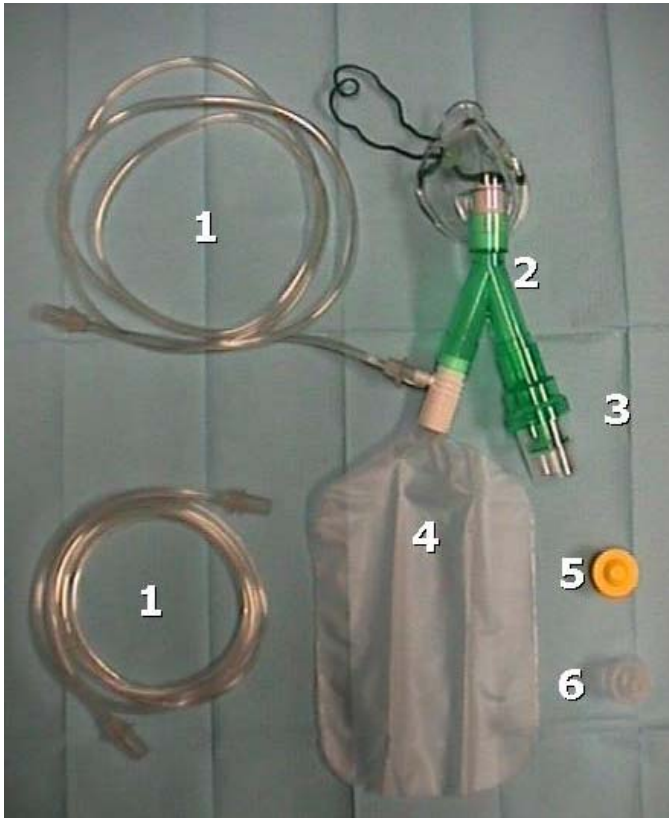


Figura 18. HELIOX 21 Nebuliser kit®: 1) tubos de conexión a fuentes de gas; 2) pieza en "Y"; 3) nebulizador jet tipo cirrustm; 4) bolsa reservorio; 5) tapón de 22 mm para pieza en "Y"; 6) conector de 22 mm pieza en "Y".

calentador de cascada convencional (MR730 Humidification system®, Fisher & Paykel healthcare Spain, Madrid, España) (Figura 19). Para contrarrestar la pérdida de calor entre la parte distal del tubo con cable de calentamiento y control de temperatura, y la prolongación que va al reservorio de la mascarilla, junto con el enfriamiento que se produce en el propio reservorio, el selector del humidificador-calentador se coloca a 40°C, con un diferencial

estándar en cámara de -2° C (Figura 19). Hemos realizado mediciones seriadas de temperatura a la salida del reservorio, y si bien es variable en función del volumen minuto, entre otros factores, la temperatura se mantiene en todo caso por encima de 35°C.

3.4.3.1.3. Montaje del sistema

Para la conexión de la fuente de HELIOX a la mascarilla con reservorio del paciente, intercalando un sistema de humidificación y calentamiento, no existían en el momento de iniciarse el estudio fungibles pediátricos específicos, por lo que estandarizamos un montaje empleando para ello fungibles ya existentes en el mercado



Figura 19. Sistema de humidificación y calentamiento. Obsérvese que el control de temperatura se coloca a una T^a superior a la habitualmente utilizada. DI = Diámetro Interno. DE = Diámetro Externo. Véase texto para más especificaciones.

para su utilización con otros gases u otros fines terapéuticos. Los elementos necesarios se detallan en la Tabla 13.

Desde el caudalímetro-manorreductor conectado a la fuente de HELIOX (bien sea a botella de HELIOX o a toma monobloque de sistema central de botellas de HELIOX), se utiliza un tubo de

oxígeno estándar de 5 mm de diámetro interno (DI) y 8 mm de diámetro externo (DE) para llevar al gas hasta la cámara del humidificador (Figuras 18 y 19). La longitud del tubo dependerá de

Tabla 13. Elementos necesarios para el montaje del sistema de administración no invasiva de HELIOX a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación. Se detallan las referencias y nombres comerciales de los específicamente empleados en nuestro estudio.

1. Fuente de HELIOX con manorreductor / caudalímetro para helio (véase 3.4.1. para más especificaciones).
2. Tubo de conexión de oxígeno: 5 mm DI, 8 mm DE y longitud variable dependiendo de la distancia de la fuente al humidificador.
3. Adaptador 22 f para conexión de tubo de oxígeno a cámara de humidificador (ref. 900MR161, Fisher&Paykel Healthcare Spain, Madrid, España).
4. Cámara de humidificador: ref. MR290 Fisher&Paykel®, Fisher & Paykel healthcare Spain, Madrid, España).
5. Humidificador / Calentador convencional: MR730 Humidification system®, Fisher & Paykel healthcare Spain, Madrid, España.
6. Circuito con cable calentador y puerto para sensor de temperatura: Kit ref. RT 308 Oxygen therapy system RT®, Fisher & Paykel healthcare Spain, Madrid, España (este kit incluye cámara MR290).
7. Adaptador-conector vástago 22 M para conexión cable calentador a tubo de conexión de oxígeno: Ref 1968 Connector 22M Intersurgical®, Madrid.
8. Tubo de conexión de oxígeno entre adaptador 22M y entrada a reservorio mascarilla: 5 mm DI, 8 mm DE, y longitud 10 cm.
9. Mascarilla con reservorio, válvulas y sin re-inhalación: High concentration mask ref. 1192 y 1102;o ref. HELIOX 21 Nebuliser kits ref. 1419 y 1420, Intersurgical Complete Respiratory Solutions®,

la distancia de la fuente de HELIOX a la cámara del humidificador-calentador. Para que el tubo pueda conectarse a la cámara es necesario utilizar un adaptador de 22 f. En la salida de la cámara hacia el paciente colocamos un circuito con cable de calentamiento

y puerto de sensor de temperatura; para ello, o bien se adapta un circuito de terapia con oxígeno, o la rama inspiratoria de un circuito de ventilación mecánica. Para conectar este circuito con la entrada al reservorio de la mascarilla del paciente, es necesario un adaptador conector vástago 22 M, y un tubo de oxígeno de al menos 5 mm DI y 8 mm DE y de 10 a 15 cm de longitud como máximo; más longitud, supondría mayor pérdida de calor (Figuras 18 y 19).

En caso de realizarse nebulización simultánea con HELIOX, bien con la pieza de adaptación en "Y" o bien con el kit específico, es necesaria una fuente doble de HELIOX, siendo la línea humidificada y calentada la que se conecta a la entrada del reservorio, y la otra *directamente* a la entrada del nebulizador (Figura 17), sin necesidad de adecuación previa de la mezcla gaseosa.

Si se está empleando una mascarilla con conector en "Y", la rama de conexión al nebulizador puede utilizarse alternativamente para la introducción de oxígeno complementario, mediante la utilización de un conector de 22 mm, o bien anularse mediante la colocación de un tapón de 22 mm (Figura 20). El kit comercial actualmente disponible de este modelo de mascarilla, ya incluye todas las piezas necesarias para la aplicación de estas distintas opciones (Figura 18).

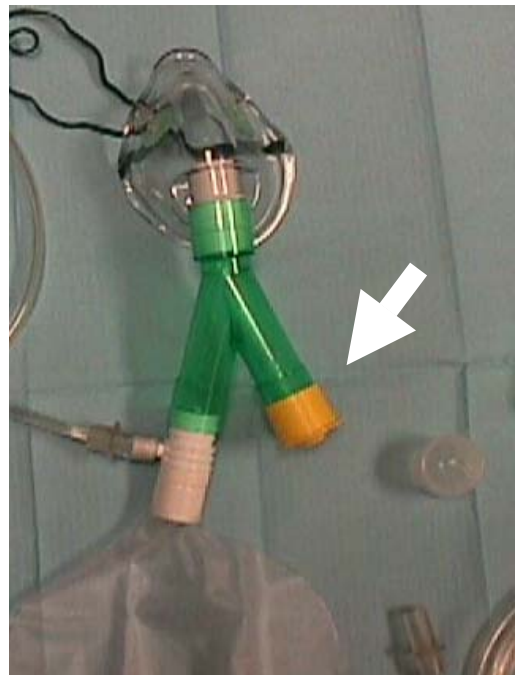


Figura 20. Anulación transitoria de conector para nebulización.

Tabla 14. Resumen del procedimiento de administración de HELIOX a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación desglosado en pasos

1. **Comprobación del etiquetado del gas, y verificación de que se está administrando HELIOX 70/30.**
2. **Conectar el caudalímetro/manorreductor a la fuente de gas.**
3. **Intercalar sistema de humidificación y calentamiento (sistema de cascada) entre la fuente del gas y la mascarilla del paciente**
4. **Conectar el suministro de gas humidificado y calentado a la entrada del reservorio de la mascarilla.**
5. **Vaciar dos o tres veces la bolsa reservorio antes de conectar al paciente para eliminar el aire del circuito y asegurar que sólo administramos HELIOX al paciente.**
6. **Asegurar que la mascarilla este correctamente sujeta y ajustada para evitar la entrada de aire ambiente.**
7. **Comenzar con un flujo inicial de 8-10 lpm**
8. **Aumentar progresivamente el flujo de HELIOX, de modo que se garantice que el reservorio está adecuadamente lleno (el flujo de HELIOX debería ser unas 2-3 veces el volumen minuto del paciente). En general, no es necesario superar los 15 lpm.**
9. **Si se requiere oxígeno suplementario, se administrará a través de gafas nasales, colocadas debajo de la máscara. Se utilizará el flujo de oxígeno mínimo que garantice la saturación de oxígeno objetivo, para evitar la dilución del HELIOX.**
10. **Evaluar y monitorizar los efectos del HELIOX.**
11. **Comprobar la cantidad de HELIOX restante en el cilindro (recambio cuando la presión sea menos de 500 psi)**
12. **Calcular un suministro adecuado de botellas de HELIOX en función de los requerimientos del paciente, para no interrumpir el tratamiento del paciente**

Nota: Pasos 1, 11 y 12 obviables en caso de utilizarse suministro central de HELIOX

3.4.3.1.4. Pauta de utilización (Tabla 14)

El HELIOX, previamente calentado y humidificado, se conecta a la mascarilla con un flujo gaseoso inicial y mínimo de 8-10

litros/min, que se aumenta hasta un máximo de 15 litros/min, de tal manera que se garantice que el reservorio está suficientemente lleno (el flujo suministrado debería cubrir 2-3 veces el volumen minuto del paciente), y que las saturaciones de oxígeno medidas mediante pulsioximetría (SatO_2) son iguales o superiores a 90%. En caso de requerirse oxígeno suplementario para mantener la SatO_2 por encima del 90%, éste se administrará mediante una cánula nasal colocada por debajo de la mascarilla y se ajusta el aporte al mínimo necesario para conseguir este objetivo y evitar la dilución de la mezcla. Alternativamente, con el modelo de mascarilla con pieza en "Y", es posible introducir el oxígeno suplementario a través de la rama donde se conectaría el nebulizador.

En aquellos casos en que se requiera medicación nebulizada, esta se administrará también con HELIOX. Para ello, se empleará un nebulizador jet convencional, interrumpiéndose transitoriamente la terapia con HELIOX a través de mascarilla con reservorio (éste fue el método empleado durante la fase 1 del estudio). Con esta modalidad, es necesario aumentar transitoriamente el flujo gaseoso 5 litros/min por encima de la tasa de flujo que el paciente estaba recibiendo previamente (habitualmente hasta 15 lpm). Posteriormente, con la introducción del modelo de mascarilla con conector en "Y", la nebulización se realizó de forma simultánea, con el flujo de HELIOX calentado y humidificado conectado al reservorio por un lado, y el flujo de HELIOX a 15 lpm directamente en el nebulizador, por otro.

3.4.3.2. Administración no invasiva con presión positiva nasal mediante aparato de ventilación no invasiva adaptado para su utilización con HELIOX.

Como aparato de ventilación no invasiva para la administración de HELIOX en combinación con presión positiva nasal se escogió para nuestro estudio el sistema Infant Flow® (IF), también conocido como Aladdin/Infant Flow®, fabricado por EME (Electro Medical Equipment, Reino Unido) y distribuido por Viasys Healthcare (Yorba Linda, California, Estados Unidos) e importado en nuestro país por MC Infortécnica (Madrid) (Figuras 15 y 16). Este sistema utiliza un generador de flujo variable o a demanda, en el que la presión objetivo se establece en función del flujo (a mayor flujo, mayor presión). A diferencia de los dispositivos continuos,

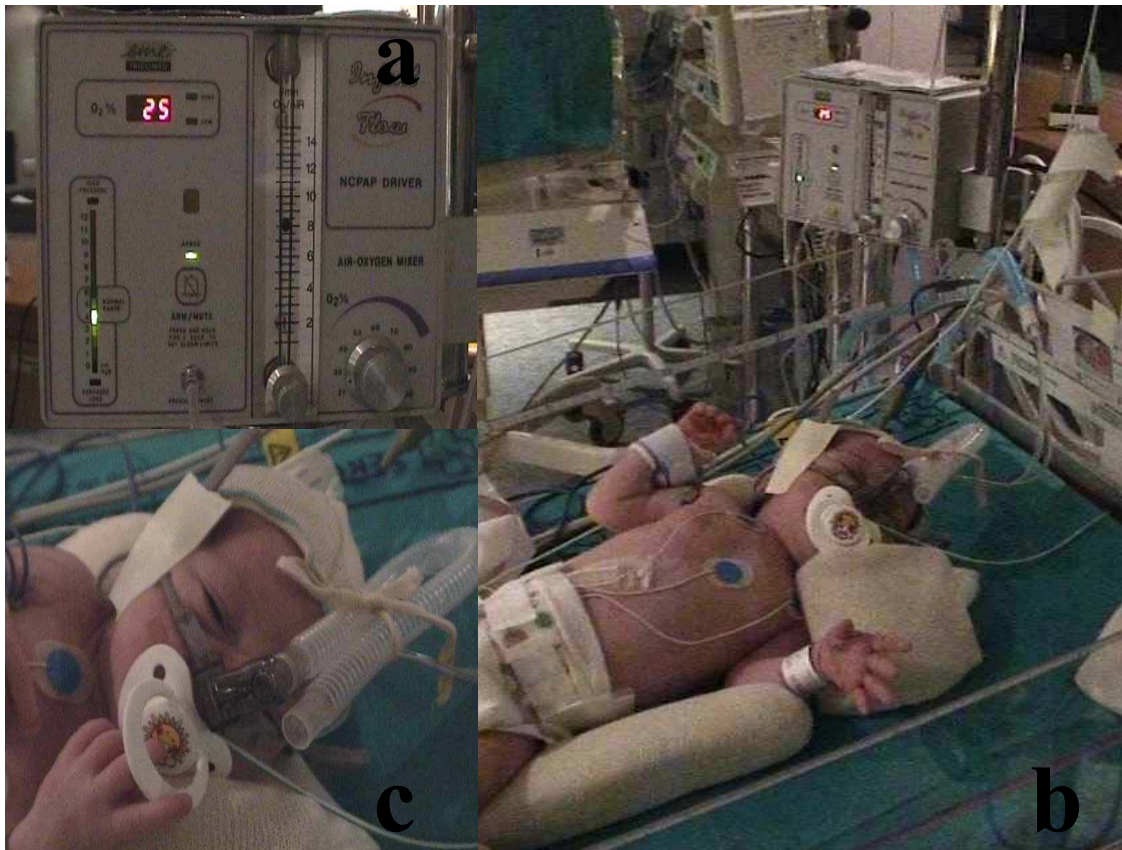


Figura 21. Sistema Infant Flow® (IFD): a) Aspecto externo del ventilador: obsérvese como señala FiO_2 (25%), presión generada en la vía aérea (4 cmH_2O) y flujo necesario para lograrlo (8 lpm); b) Sistema montado, con tubuladura con cable de calentamiento, humidificador y generador-interfase conectado a paciente. c) Detalle del generador del IFD, acoplado a interfase binasal corta, y fijado con velcros al gorro de sujeción.

suelen requerir flujos más altos para alcanzar una misma presión objetivo; no obstante, la interfase-generator del sistema de flujo variable, permite el escape del flujo excesivo, de modo que no vaya a la vía aérea del paciente y/o sobreañada trabajo respiratorio al mismo.

Actualmente existen dos modelos en el mercado:

a.- Infant Flow Driver ® (IFD) (Figura 21)

Constituye el modelo original, y fue diseñado específicamente para la realización de presión positiva continua en la vía aérea nasal (CPAPn) en neonatos.

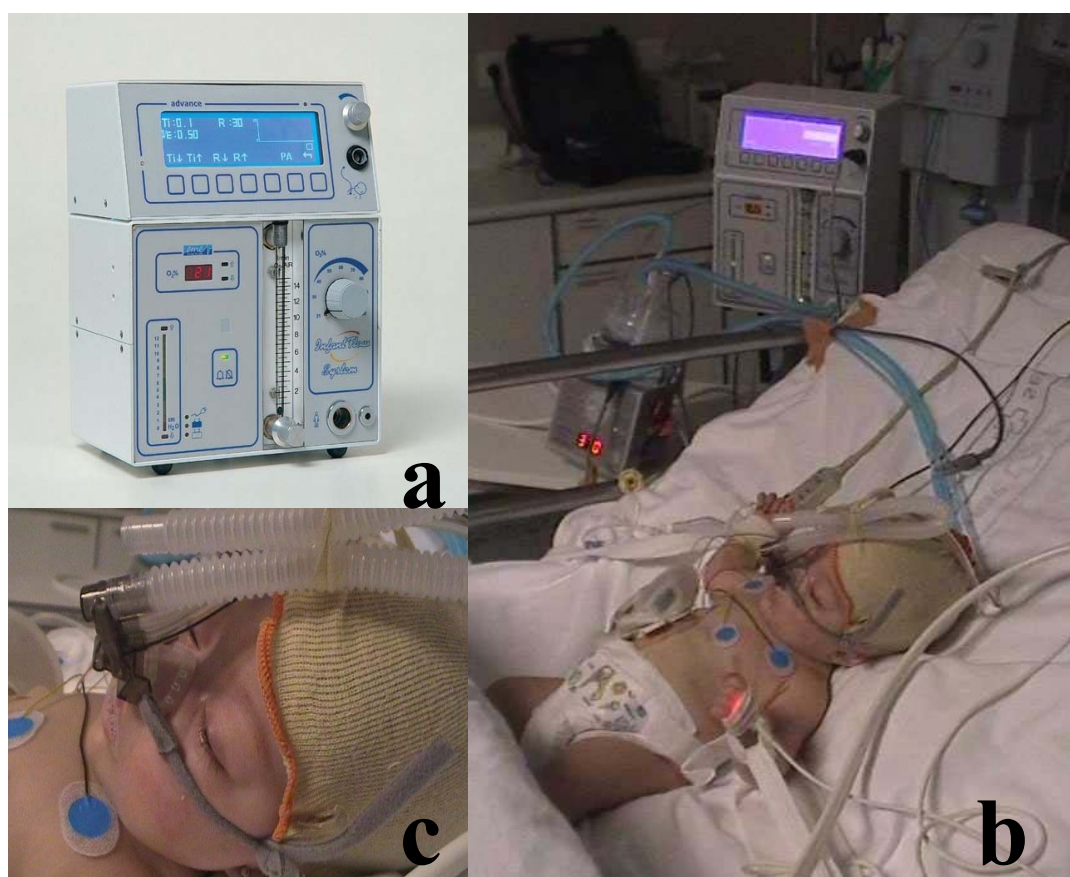


Figura 22. Sistema Infant Flow Advance® (IFDA): a) Aspecto externo del ventilador: obsérvese como es similar al modelo IFD (véase Figura 21), pero añade un módulo superior con marcador táctil y registro de curva, conexión de entrada de sensor de apnea y mando para la regulación del pulso de presión; b) Montaje con tubuladura con cable de calentamiento, humidificador y generador-interfase. c) Detalle del generador del IFDA acoplado a interfase de mascarilla nasal y fijado con velcro a gorro de sujeción.

b.- Infant Flow Driver Advance® (IFDA) (Figura 22)

Este modelo más reciente permite además la realización de nuevas modalidades de soporte no invasivo, incluyendo la presión positiva intermitente sincronizada nasal (SIPPVn).

Ambos modelos son sistemas de flujo variable. La presión que llega al paciente, es proporcional al flujo programado y producida a nivel de la vía aérea del paciente por un "generador" específico. A continuación se describen sus características

3.4.3.2.1. Características del Ventilador Infant Flow®

Las características técnicas del ventilador, son básicamente similares en ambos modelos. El aparato funciona con tomas centrales de aire y oxígeno (mínimo 30 psig – máximo 80psig); dispone de un caudalímetro de aire/oxígeno de 0 a 15 lpm; consta de un manómetro barográfico de 0 a 12 cm H₂O, un mezclador de aire/oxígeno, y un analizador de oxígeno. Dispone de alarmas de alta/baja presión/concentración de oxígeno, y de fallo en el suministro de gases. Además de la toma de fuente eléctrica, dispone de una batería recargable de 4 horas de autonomía

A parte de los sistemas de seguridad estándar, posee una válvula de liberación de sobrepresión controlada electrónicamente (tipo solenoide) de tal modo que se despresuriza inmediatamente el sistema pasando a aire ambiente y se activa la alarma cuando la presión supera los 11 cmH₂O; transcurridos 3 segundos, el aparato reintentará restablecer la presión en el sistema.

3.4.3.2.2. Características del Generador Infant Flow®

El sistema IF, genera la presión a nivel nasal, utilizando un dispositivo exclusivo patentado, denominado Infant Flow Generator®, que se adapta sólo a sus interfases específicas (intranasales y mascarillas) (véase 3.4.3.2.3). El generador del IF

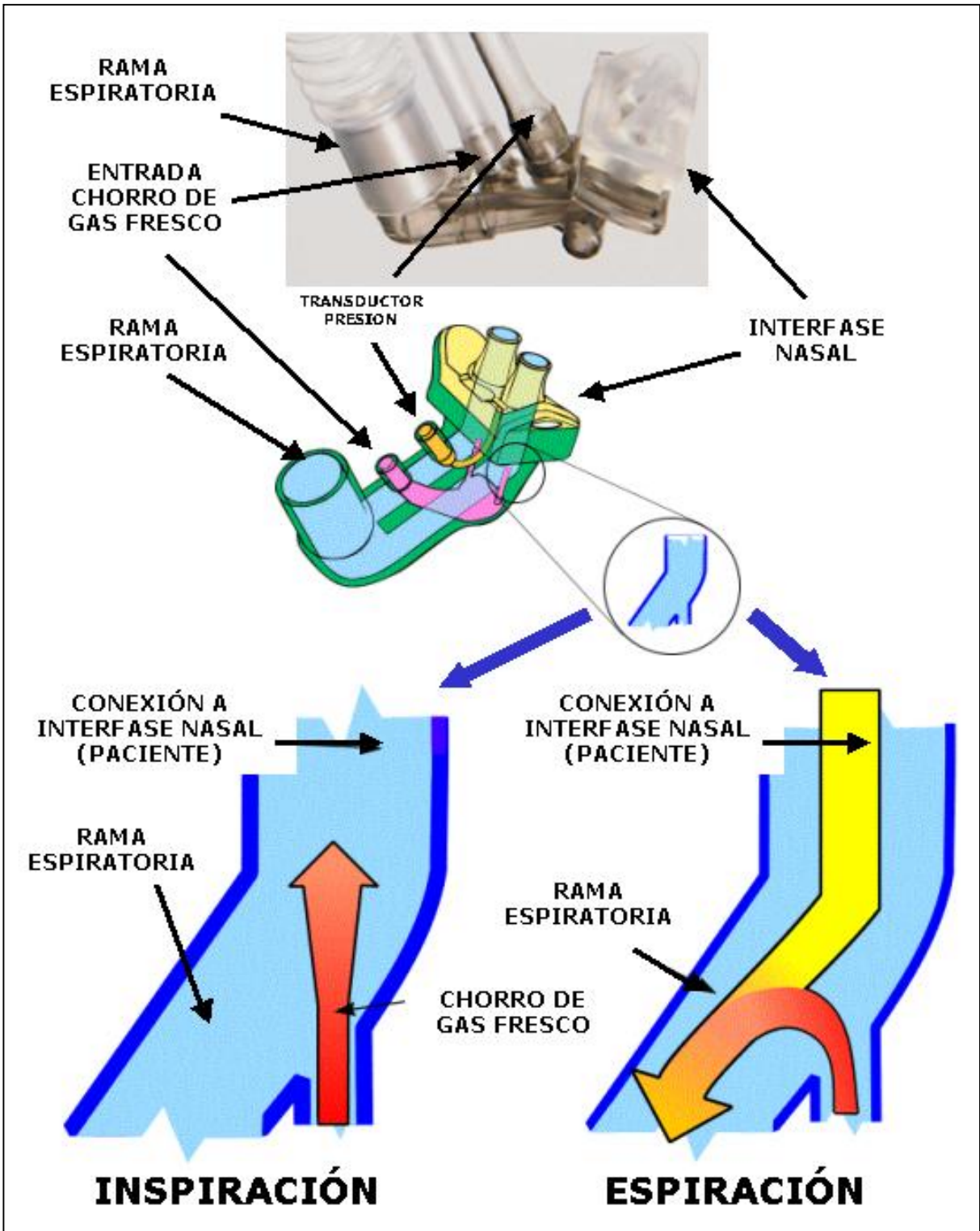


Figura 23.- Esquema de la estructura y funcionamiento del generador de presión del sistema Infant Flow Driver e Infant Flow Driver Advance®. Obsérvese el comportamiento del flujo de gas en el generador durante la inspiración y la espiración (denominado originalmente fluidic flip o fenómeno de “viraje de fluidos”). Véase texto para más especificaciones.

(Figura 23) tiene forma de pipa ramificada en tres conductos: 1) el primero es el conducto por el que llega el chorro de gas fresco humidificado y calentado, y que se va a transformar en presión; 2) por medio del segundo se conecta a la interfase nasal, y desde él sale un transductor de presión; y 3) el restante está abierto libremente a la atmósfera y constituye la rama espiratoria del generador.

El generador IF trabaja lanzando un chorro de gas fresco acondicionado proveniente del ventilador, en dirección al paciente durante la fase inspiratoria; este chorro se reinvierte y va hacia el conducto de salida o espiratorio durante la fase espiratoria del neonato, arrastrando además los gases espirados (viraje de fluidos o "fluidic flip"). De forma más detallada, durante la inspiración, el generador del IF produce chorros de gas de alta velocidad (efecto Bernoulli) que facilitan la entrada de aire y proporcionan una inspiración asistida a demanda, manteniendo al mismo tiempo un nivel de CPAP constante. La baja presión existente en la cavidad nasal origina un gradiente de presión positiva entre el chorro de gas fresco proveniente del generador y la fosa nasal, de tal modo que el chorro fluye hacia el paciente, ayudando al esfuerzo respiratorio. Cuando el paciente necesita más flujo (inspiración), el efecto venturi de los chorros de alta velocidad permite la entrada de flujo adicional. Durante la espiración, el incremento de presión intranasal generado por los esfuerzos respiratorios espontáneos del paciente altera la estructura de la mezcla gaseosa de tal modo que la mezcla del chorro de gas fresco y del aire espirado fluyen por la rama espiratoria del circuito; se evita así que el exceso de flujo llegue a la vía aérea nasal del paciente durante la espiración, y por tanto, el trabajo respiratorio sobreañadido (efecto coanda y viraje de fluidos). La presión es mantenida constante a lo largo del ciclo respiratorio gracias a la presión de gas residual.

3.4.3.2.3. Características de la Interfase Infant Flow®

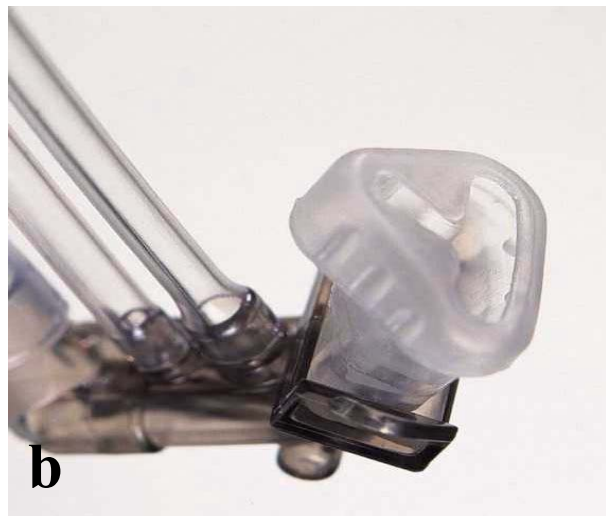
Las interfases que se utilizan con el IFD e IFDA son específicas para este sistema, y únicamente se adaptan al generador del IFD. Disponen de

a) Prótesis intranasales cortas:

Fueron las primeras en distribuirse, las más comúnmente empleadas en la práctica, y con las que se han realizado todos los estudios clínicos existentes con el IFD. Son interfases de silicona blandas, en diferentes diámetros (Figuras 21c y 24a), que se adaptan específicamente al generador del IFD. Se dispone de una escala de cálculo orientativa para la selección de la prótesis adecuada en función del tamaño de la nariz del paciente (Figura 24c), aunque el objetivo será aplicar la de mayor



a



b



c

Figura 24. Conexión generador - interfase en el sistema infant flow®: a) Prótesis intranasal bilateral corta. b) Mascarilla nasal. C) Escala de selección de tamaño de interfase en función del diámetro de la nariz (2 modelos de mascarillas faciales y 3 de prótesis intranasales).

diámetro que el paciente tolere. El propio diseño resulta esencial en la disminución de la fuga: la composición de material delgado y suave, permite que se abomba hacia fuera con la entrada del gas, y que por tanto, aumente su diámetro interno efectivo, disminuyendo así la fuga alrededor de la prótesis; por otro lado, el mayor diámetro efectivo y las paredes tan finas de la prótesis, junto con el hecho de que durante la espiración no hay entrada de gas (por el viraje fluídico), disminuye el trabajo respiratorio añadido que la interfase podría suponer. Tienen además forma de "D", de tal modo que la zona apoyada en septo es plana, lo que trata de minimizar las posibles erosiones y prevenir uno de los principales problemas derivados de la nCPAP, como es la necrosis septal.

b) Mascarillas nasales: De aparición más reciente, se dispone de una mascarilla nasal de silicona en dos tamaños (Figuras 22c, 24b y 25), adaptable específicamente al generador.

Las interfases, y en especial las intranasales, se seleccionan en función del tamaño de lactante (diámetro de las narinas), tal como sugiere el fabricante, y se colocan en posición mediante un gorro y fijaciones de espuma y velcro. Cuando se obtiene un buen sellado, con un flujo de 6-8 litros de aire-oxígeno, se obtiene un presión continua de distensión de 4-5 cm de H₂O.

3.4.3.2.4. Bases físicas de su funcionamiento

Las características diferenciales del IFD y del IFDA se sustentan en el diseño de su generador, cuyo funcionamiento se basa en la dinámica de fluidos, el viraje de fluidos y los efectos de Bernoulli y de coanda (Figura 23). Los cambios de presión a nivel nasal provocados por la alternancia del ciclo inspiración-espiración, serán la clave que elicite estos mecanismos, y el tiempo de respuesta casi instantáneo:

a.- **Durante la inspiración,** el diseño del generador-interfase específico del IF genera chorros de gas de alta velocidad (efecto Bernoulli) previamente acondicionados (humidificados y calentados) que facilitan la entrada de aire y proporcionan una inspiración asistida a demanda, manteniendo al mismo tiempo un nivel de CPAP constante. La baja presión existente en la cavidad nasal origina un gradiente de presión positiva entre el chorro de gas fresco proveniente del generador y la cavidad nasal, de tal modo que el chorro fluye hacia el paciente, ayudando al esfuerzo respiratorio. Cuando el paciente necesita más flujo (inspiración), el



Figura 25.- Mascarilla nasal. Detalle de la interfase mascarilla nasal adaptada al generador del Sistema Infant Flow®. Obsérvese como se adapta a la salida del generador del IFDA. La fijación se realiza con velcros, que se sujetan a un gorro de tamaño adecuado para el paciente. La rama espiratoria del generador, se coloca centralmente y sujeta a su vez al gorro, para evitar el efecto asimétrico de su peso, en el sellado y en la incidencia de lesiones por la interfase.

efecto venturi de los chorros de alta velocidad permite la entrada de flujo adicional. Este mecanismo, permitiría por tanto aumentar el volumen pulmonar para una determinada presión, y disminuir el trabajo respiratorio necesario, siempre y cuando se controle el riesgo de una posible sobredistensión.

b.- **Durante la espiración**, sin embargo, el paciente no tiene que realizar un trabajo respiratorio adicional para vencer la resistencia ocasionada por este flujo, debido al efecto coanda y el viraje de fluidos (o "fluidic flip"), mecanismo por el cual, este flujo es cortocircuitado hacia el conducto espiratorio del generador durante la espiración del neonato. La dirección del chorro de alta velocidad de gas fresco, responde a la presión ejercida en la cavidad nasal por los esfuerzos respiratorios espontáneos del paciente, por medio del denominado "efecto coanda". Según el efecto de coanda, cuando un fluido, proveniente de una tobera o conducto, entra en contacto con una superficie curva, éste trata de aproximarse y seguir la curvatura, es decir, circula adherido a su superficie. Por ello, en la espiración, el incremento de presión en la cavidad nasal altera la estructura de la mezcla gaseosa de tal modo que la mezcla del chorro de gas fresco y del aire espirado fluyen por la rama espiratoria del circuito; se evita así que el exceso de flujo llegue a la vía aérea nasal del paciente durante la espiración, y por tanto, el trabajo respiratorio sobreañadido. Este es un aspecto diferencial esencial con los dispositivos de flujo constante, en los que el esfuerzo espiratorio del paciente debe imponerse a este exceso de flujo, incrementándose el trabajo respiratorio espiratorio. No obstante, la presión es mantenida constante a lo largo del ciclo respiratorio gracias a la presión de gas residual.

Mediante estos cambios en el flujo, el dispositivo satisface los requerimientos respiratorios del paciente, permitiendo la inhalación

y exhalación espontáneas con mínimas variaciones en la presión de distensión a lo largo del ciclo respiratorio.

3.4.3.2.5. Diferencias entre el sistema Infant Flow Driver® y el sistema Infant Flow Driver Advance®

El IFDA, utiliza la misma tecnología y principios físicos que el IFD, pero añade la posibilidad de realizar IPPVn y SIPPVn. Para ello, es capaz de administrar un "pulso" de flujo añadido al caudal basal, de características programables: de 0 a 5 lpm por encima del flujo basal (CPAP), con una frecuencia de 1 a 120 rpm, y una duración de 0.1 a 1 segundos. Dispone además de un sistema de detección de apneas (que utiliza también como *trigger*) y de back-up o respiración controlada ante la detección de apnea (que permite programar "pulsos" con una frecuencia de 0 a 30 rpm).

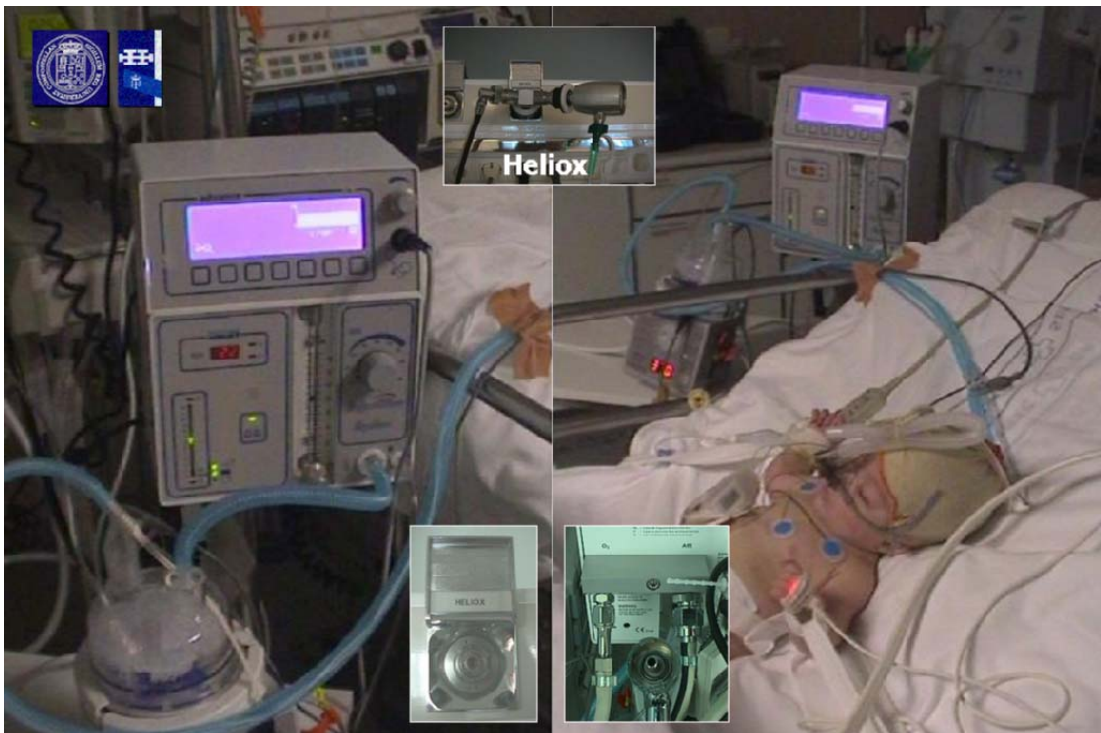


Figura 26. Adaptación del aparato de VNI Infant Flow Advance de EME® para su utilización con HELIOX. Se coloca un rácor de aire medicinal ALM® en la manguera de aire a presión del ventilador, que luego se conecta a la toma monobloque BM®, bien directamente, o bien al bifurcador de la toma.

Añade además un sistema de trigger basado en el movimiento de la musculatura abdominal (similar a un monitor de apneas). El IFDA cuenta con una pantalla que muestra una curva de presión tiempo (rango 0-10 cm H₂O).

El IFDA permite la aplicación de cuatro modalidades de VNI nasal.

1.- CPAP n

Exactamente igual a la que se realizaba con el IFD.

2.- CPAPn con monitorización de apneas

La modalidad es similar a la anterior, pero añade el beneficio potencial de la monitorización de apnea, utilizando un sensor respiratorio abdominal único. Previamente determinamos el tiempo de apnea (10,15,20,25,20 segundos), así como la frecuencia (1-30 rpm) y características de la ventilación de rescate (flujo 0-5, duración 0,1-1 seg). Una vez que detecta la apnea, el ventilador administrará los pulsos de flujo prefijados sobre el nivel basal, y que se transforman en un pico de presión añadido a la presión de distensión continua o CPAP. La amplitud del pulso (flujo/presión añadido) es programada también previamente, permitiendo el ventilador un máximo de 5 lpm por encima de la basal y un máximo total de 11 cm de H₂O de presión.

3.- Presión asistida con monitorización de apnea:

Consiste en un modo de IPPVn o soporte de presión en dos niveles asíncrono. El médico determina previamente las características del soporte de presión adicional por encima de la CPAP:

a.- Las características programables, son las mismas que en la modalidad anterior, pero la frecuencia puede oscilar entre 1 y 120 rpm.

b.- Se programará también el tiempo de apnea y las características de la ventilación de rescate.

4.- Presión asistida con trigger

Equivale a un SIPPVn, es decir, es la modalidad anterior pero sincronizada. El trigger que emplea es el sensor de respiración, administrando los pulsos adicionales de flujo (respiraciones) cuando detecta un esfuerzo respiratorio. Además se programa un tiempo de apnea y una frecuencia mandatoria de seguridad o rescate igual que en las modalidades 2 y 3.

3.4.3.2.6. Modalidad de ventilación no invasiva aplicada: Presión positiva continua en vía aérea nasal (CPAPn)

Esta modalidad de ventilación no invasiva consiste en la aplicación de presión positiva, de forma continua, a lo largo de todo el ciclo respiratorio y a través de la nariz, en pacientes en ventilación espontánea.

3.4.3.2.7. Adaptación del sistema para su utilización con HELIOX (Figura 26)

Introducimos HELIOX en el aparato de ventilación no invasiva en vez de aire. Para ello, colocamos en la manguera de entrada de aire al ventilador un racor ALM de aire medicinal® (Air Liquide, Madrid, España), que conecta a la toma rápida monobloque tipo BM para HELIOX que está en la cabecera de cada paciente a través del sistema de suministro central (Véase apartado). Por lo demás, el montaje del aparato es similar, conectando el racor de la manguera de oxígeno a la toma de oxígeno, colocando los fungibles en su posición habitual, intercalando el humidificador de cascada, y conectando la interfase seleccionada para el paciente individual.

De esta manera, cuando el regulador del FiO_2 está colocado en posición 0.21 (aire ambiente), todo el gas que utiliza el aparato y que es entregado al paciente es HELIOX. Regulamos el flujo utilizando el caudalímetro de aire/oxígeno de que dispone el

Tabla 15. Resumen del procedimiento de administración no invasiva con presión positiva nasal de HELIOX mediante ventilador adaptado.

1. Fuente de gas HELIOX 70/30 con toma que permita la conexión de la manguera de aire a presión del ventilador.
2. Conexión de la entrada de aire a presión del ventilador (racor ALM® de aire medicinal) a la toma de HELIOX y conexión de la entrada a presión de O₂ (racor ALM® de oxígeno) a la toma de O₂.
3. Realización de procedimiento habitual de calibración / comprobación del funcionamiento del aparato (variable según el modelo de ventilador empleado).
4. Selección y montaje del generador de flujo y la interfase más adecuados para el paciente.
5. Intercalar sistema de humidificación y calentamiento (sistema de cascada) entre la salida de gas del ventilador y la interfase del paciente.
6. Seleccionar el flujo de gas necesario para obtener la presión CPAP objetivo inicial, previo a la conexión al paciente. En general, 5 cm H₂O y 8-10 lpm, son los parámetros de inicio.
7. Aplicar factores de conversión helio/oxígeno vs. aire/oxígeno para calcular el flujo real de HELIOX / oxígeno (fundamental si se utilizan botellas y no sistema central, para calcular a priori el suministro necesario de botellas).
8. Asegurar que la mascarilla esté correctamente conectada y fijada en posición, manteniendo la presión objetivo en el sistema estanco ventilador-generador-interfase.
9. Comprobar que se entrega al paciente la presión objetivo, ajustando el flujo, en caso necesario, para lograr la CPAP objetivo.
10. Ajustar la FiO₂ mínima necesaria que permita mantener la SatO₂ objetivo. Daremos prioridad a la subida de CPAP necesaria frente a la subida de FiO₂ para mantener la oxigenación.
11. Evaluar y monitorizar los efectos del HELIOX.
12. Calcular un suministro adecuado de botellas de HELIOX en función de los requerimientos del paciente, para no interrumpir el tratamiento del paciente.
13. Cuidados y controles periódicos, con especial hincapié en mantener la permeabilidad nasal y el posicionamiento correcto de la interfase.

aparato, hasta alcanzar la presión objetivo deseada; este paso se realiza antes de conectar el sistema al paciente. Posteriormente, para calcular el flujo real de HELIOX que estamos empleando, aplicaremos factores de conversión estándar (Tabla 9), en función de la proporción de helio y oxígeno que estemos empleando.

3.4.3.2.8. Programación del aparato y pauta de aplicación (Tabla 15)

Antes de colocar el equipo de VNI al paciente, debemos comprobar que el flujo y la presión son correctas, y que las alarmas del dispositivo aplicado funcionan normalmente. Comenzaremos habitualmente con una CPAP de 4 a 6 cm de H₂O, presión que se regula variando el flujo. Aumentaremos la presión centímetro a centímetro de H₂O, en función de la FiO₂ necesaria para mantener las saturaciones de oxígeno objetivo (que variarán según la patología subyacente, pero que por lo general estarán entre 89 y 93%), y la tolerancia del paciente tanto clínica (confort, comodidad del paciente) como gasométrica (pCO₂ resultante). Para lograr un sellado adecuado con la interfase y minimizar la fuga, puede ser necesario retirar la sonda nasogástrica y re-colocarla vía orogástrica.

Como introducimos una mezcla de helio y oxígeno a través de la entrada de aire ajustaremos los límites automáticos de alarma colocando transitoriamente el regulador de FiO₂ al mismo porcentaje que en la mezcla de HELIOX empleada, para una vez ajustadas, colocarlo de nuevo en 0.21. El motivo de esta maniobra es evitar falsas alarmas por la discrepancia entre la posición del mando del mezclador de oxígeno y la concentración detectada por el oxímetro, que será siempre como mínimo, la proporción de oxígeno de la mezcla de HELIOX que introducimos a través de la toma de aire.

3.4.3.2.9. Normas de precaución y seguridad

Al aplicarse esta modalidad de ventilación es necesario tener en consideración las siguientes precauciones y normas de seguridad para optimizar sus beneficios y minimizar sus riesgos potenciales:

- Seleccionar la interfase adecuada, siendo ésta la de mayor tamaño que el paciente tolere, en función del diámetro de sus narinas.
- Fijar correctamente la interfase. No se realizará demasiado fuerte para evitar el traumatismo nasal directo, ni muy débilmente puesto que facilitará la fuga y disminuirá la eficiencia de la técnica. Cuando se utilice un gorro de fijación, éste deberá ser también de tamaño adecuado: si es demasiado grande, se deslizará hacia delante sobre los ojos, y los puntos de fijación perderán la tensión; si es demasiado pequeño, tenderá a desplazarse hacia arriba, tirando de la interfase y facilitando el daño nasal.
- El tamaño de los sistemas de fijación (gorro, velcros) y de la interfase, puede necesitar cambios posteriores, debido a la resolución del moldeamiento, edemas y tumoración de parto, en el caso de pacientes neonatales, y el cambio consiguiente en las proporciones físicas.
- La colocación de la prótesis intranasal en el paciente con esfuerzo activo debe realizarse cuidadosamente, lo que requiere conocimiento teórico previo, y experiencia práctica. Debe minimizarse la interferencia en la respiración espontánea del neonato y las lesiones potenciales durante su manipulación.
- Calentamiento y humidificación: El calentamiento y humidificación de los gases administrados son necesarios para prevenir el daño de la mucosa. Para ello, el gas tiene

que ser debidamente acondicionado, con una temperatura de 37° y una saturación casi total con vapor de agua (44 mg/ml).

- La alimentación enteral no está contraindicada en pacientes con VNI, tanto por sonda como por biberón. En caso de usarse sonda será necesaria su colocación orogástrica.
- La utilización de chupete, puede contribuir positivamente al funcionamiento de la técnica: mejor sellado y mejor tolerancia por parte del paciente.
- Monitorización: Es exigitivo establecer controles periódicos y frecuentes, con comprobación de colocación, sellado, permeabilidad, funcionamiento, fijación, etc..

3.5. RESULTADOS

3.5.1. Fase HELIOX – Mascarilla - Electivo

Un total de 41 pacientes ingresados en UCIP cumplieron criterios de inclusión durante esta fase del estudio (1 de noviembre de 1999 a 1 de febrero de 2001). Se excluyó a un paciente cardiópata y a 2 pacientes que habían sufrido bronquiolitis durante los 2 meses anteriores. Finalmente, se compararon 19 pacientes que recibieron HELIOX desde el momento de su ingreso en la UCIP con 19 controles que no lo recibieron; todos ellos completaron el estudio. Se administró a todos los pacientes una dosis de adrenalina nebulizada al comienzo del estudio; posteriormente se administró a intervalos de 4 horas a criterio del médico encargado del paciente. Dos pacientes del grupo control y uno del grupo de HELIOX habían recibido adrenalina nebulizada 2 horas antes de comenzar el estudio. El resto de los pacientes no habían recibido medicamentos nebulizados diferentes de la adrenalina ni tampoco corticoides sistémicos antes de su participación en el estudio ni durante el mismo. Ningún paciente requirió intubación.

La situación basal de ambos grupos era similar en lo que respecta a los valores de edad, tiempo de evolución previa al ingreso, puntuación clínica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SatO₂ y etCO₂ (Tabla 16).

Los valores de M-WCAS, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y SatO₂ mejoraron en ambos grupos durante el tiempo del estudio ($p < 0.01$ en los dos grupos). Al cabo de 1 hora la mejoría en la puntuación de M-WCAS era significativamente mayor

en el grupo de HELIOX que en el control [3.6 (1.16) frente a 5.5 (0.89); $p < 0.01$], con un descenso medio de 3 frente a 1.1 puntos, respectivamente ($p < 0.01$). La puntuación siguió mejorando en ambos grupos (Figura 27), aunque las diferencias en el M-WCAS entre los dos grupos seguían siendo significativas al final del periodo de observación [2.39 (0.69) y 4.07 (0.96), respectivamente] ($p < 0.01$). El descenso total medio en la puntuación clínica desde el comienzo del estudio fue de 4.2 puntos en el grupo de HELIOX y 2.5 puntos en el grupo control ($p < 0.01$).

Tabla 16. Características basales de los pacientes del grupo tratado con HELIOX y de los pacientes del grupo control. Los datos se expresan como media (desviación estándar). Se aplicó el test t para muestras independientes con intervalos de confianza del 95%.

	Heliox (n=19)	Control (n=19)	p
Edad (meses)	5.5 (3.1)	5.9 (3.0)	NS
Tiempo de evolución previa al ingreso (hrs)	47.3 (19.3)	45.4 (18.6)	NS
M-WCAS	6.7 (1.1)	6.6 (1.0)	NS
Frecuencia cardiaca (lpm)	160 (24)	165 (20)	NS
Frecuencia respiratoria (rpm)	64 (7)	61 (7)	NS
SatO₂(%)	91.1 (2.3)	91.2 (2.5)	NS
EtCO₂ (mmHg)	34 (7)	33 (6)	NS

NS= no significativo estadísticamente; hrs = horas; lpm = latidos por minuto; rpm = respiraciones por minuto.

Las cifras de frecuencia cardiaca (Figura 28) y frecuencia respiratoria (Figura 29) fueron también significativamente más bajas en el grupo tratado con HELIOX que en el grupo control al cabo de 1 hora ($p < 0.01$); dichas frecuencias permanecieron más bajas durante el período de observación, con un valor de $p < 0,01$

en todos los intervalos de tiempo. No se detectaron diferencias con respecto a la SatO₂ entre ambos grupos. Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de etCO₂ ni dentro de cada grupo, ni entre ambos grupos, durante todo el estudio.

En el grupo de estudio, la duración de la administración del HELIOX osciló entre 24 y 112 horas, con una media de 53 (1.6) días.

No se detectaron efectos adversos atribuibles al tratamiento con HELIOX. La duración de la estancia en UCIP fue significativamente más breve en el grupo de HELIOX [3.5 (1.1) días] que en el control [5.4 (1.6) días] ($p < 0.01$).

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio requirió el reingreso en la UCIP después de ser dado de alta a la planta de hospitalización.

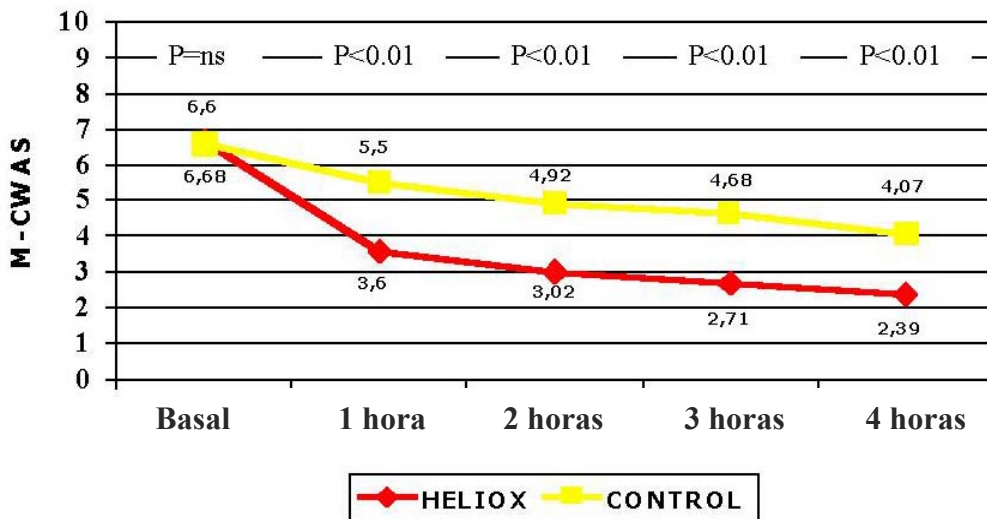


Figura 27. Comparación del M-CWAS medio entre el grupo tratado con HELIOX y el grupo control a lo largo del periodo de estudio. Las diferencias estadísticas señaladas se confirmaron aplicando ANOVA para medidas repetidas. M-CWAS indica escala clínica de Wood-Downes modificada.

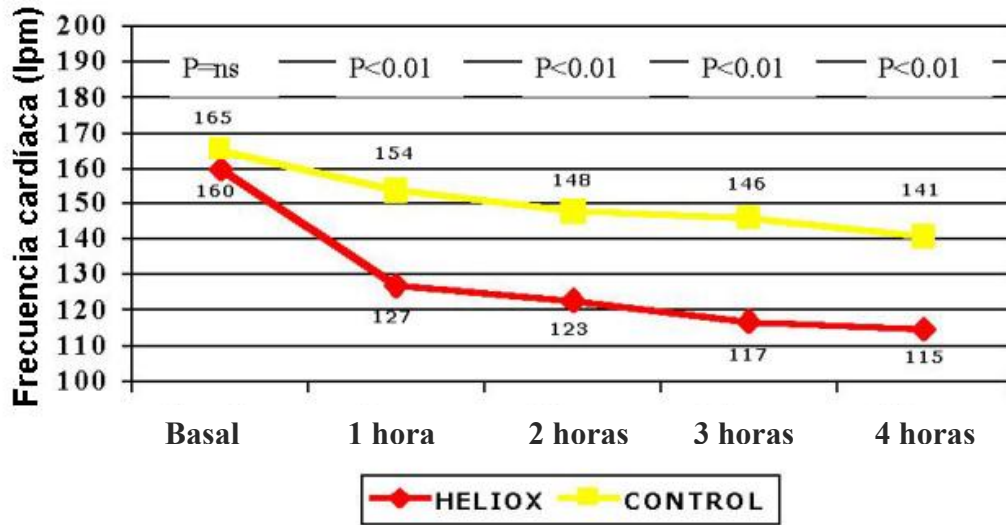


Figura 28. Comparación de la frecuencia cardíaca media entre el grupo tratado con HELIOX y el grupo control a lo largo del periodo de estudio. Las diferencias estadísticas señaladas se confirmaron aplicando ANOVA para medidas repetidas. lpm indica latidos por minuto.

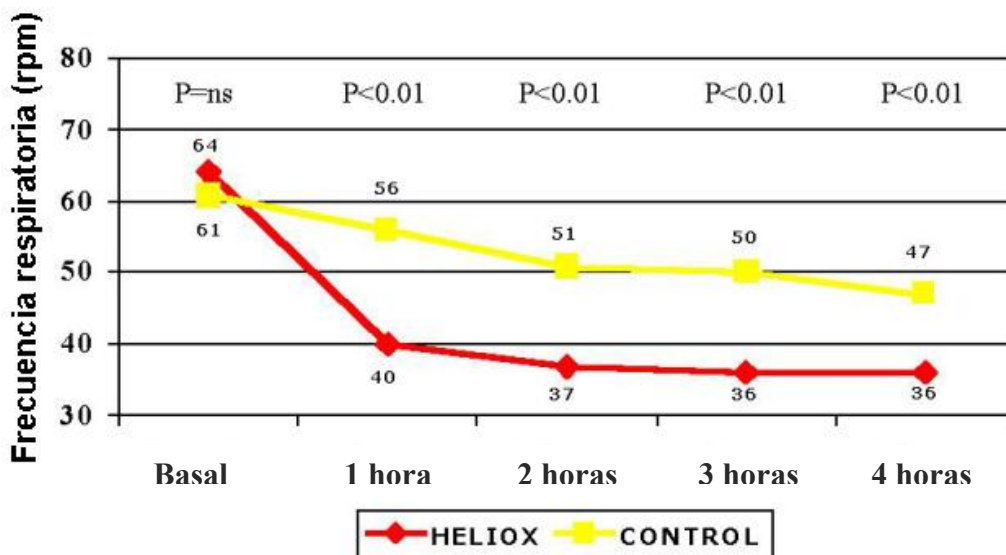


Figura 29. Comparación de la frecuencia respiratoria media entre el grupo tratado con HELIOX y el grupo control a lo largo del periodo de estudio. Las diferencias estadísticas señaladas se confirmaron aplicando ANOVA para medidas repetidas. Rpm indica respiraciones por minuto.

3.5.2. Fase Heliox VNI - Rescate

Durante la duración de esta fase del estudio (1 de Enero de 2002 a 1 de Febrero de 2004), 78 lactantes con bronquiolitis aguda severa ingresaron en la UCIP. Quince de ellos, 8 varones y 7 hembras, cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. Su edad media fue de 2.6 (1.9) meses. Uno de los pacientes presentaba además enfermedad cardíaca subyacente y 3 pacientes habían padecido bronquiolitis en los dos meses precedentes. Los cuatro pacientes tuvieron un ELISA positivo para VRS y fueron intencionadamente no excluidos del estudio.

Todos los pacientes recibieron una dosis de adrenalina nebulizada al comienzo del estudio; posteriormente se administró a intervalos de 2-6 horas según necesidad y a discreción del médico responsable del lactante. Ningún paciente recibió medicación nebulizada distinta de adrenalina, o corticosteroides antes de su inclusión o durante el estudio.

La puntuación en la escala clínica, la satO_2 , la FR y la pCO_2 mejoraron a lo largo del tiempo de estudio ($p < 0.05$) (Tabla 17). En el momento basal, el puntaje medio en la escala clínica era de 7.4 (1) puntos. Después de una hora, el puntaje clínico descendió una media de 1.5 puntos ($p < 0.05$). La puntuación siguió mejorando, alcanzando un descenso medio total de 3.5 puntos al final del periodo de estudio ($p < 0.05$) (Figura 30).

Los niveles medios iniciales de pCO_2 fueron de 63.8 (12) mmHg. Tras una hora, se alcanzó un descenso medio de 9 mmHg ($p < 0.05$). Los niveles de pCO_2 continuaron mejorando significativamente en todos los intervalos de medida, alcanzando un descenso medio total de 25 mmHg al final del periodo de observación ($p < 0.05$) (Figura 31).

Tabla 17.- Resumen de los datos de los pacientes durante las primeras 48 horas de tratamiento con Hx-nCPAP . Los datos se expresan como media (desviación estándar). Para la evaluación de las diferencias en los parámetros medidos a lo largo del tiempo, se empleó análisis de varianza de Friedman.

	Basal	1 hora	6 horas	24 horas	48 horas	
M-WCAS	7.4 (1.2)	6.0 (0.8)	5.5 (0.9)	4.6 (1.0)	3.9 (0.7)	p< 0.05
FR (rpm)	66.4 (9.9)	52.7 (5.4)	43.6 (5.6)	36.2 (3.4)	31.5 (3.5)	p< 0.05
PCO₂ (mmHg)	63.8 (12.0)	54.8 (9.5)	50.1 (10.2)	43.2 (7.9)	38.2 (6.4)	p< 0.05
SatO₂ (%)	88.6 (4.7)	95.3 (2.4)	95.6 (2.8)	97.6 (1.8)	97.6 (2.0)	p< 0.05

M-WCAS – Puntaje clínico - Modified-Wood clinical asthma score. Sat O₂, saturación arterial de oxígeno. FR, frecuencia respiratoria. rpm, respiraciones por minuto.

La FR fue de 66.4 (10) rpm al inicio del estudio, disminuyendo una media de 13 rpm tras una hora, y alcanzando un descenso final de 30 rpm (p<0.05) (Figura 32). La satO₂ basal media fue de 88.6 (4) %, y mejoró un 7% hasta 95.3 (2.4) % durante la primera hora (p<0.05). La satO₂ media se mantuvo estable por encima de 95% durante el resto del periodo de observación, alcanzándose un incremento medio final de 9% (p<0.05) (Figura 33).

La duración total del tratamiento con Hx-nCPAP osciló entre 2 y 14 días, con una media de 6.1 (3.3 días). No se detectaron efectos adversos relacionables con el tratamiento con Hx-nCPAP. Un paciente, con respuesta inicial positiva al tratamiento con Hx-nCPAP, empeoró transcurridos 3 días y precisó intubación endotraqueal y ventilación mecánica, siendo destetado y extubado sin incidencias. Todos los pacientes se recuperaron por completo y sin secuelas, y continúan evolucionado favorablemente transcurridos de 1 a 3 años de seguimiento. Ningún paciente requirió re-ingreso en UCIP en los 3 meses siguientes a haber sido dado de alta de la misma.

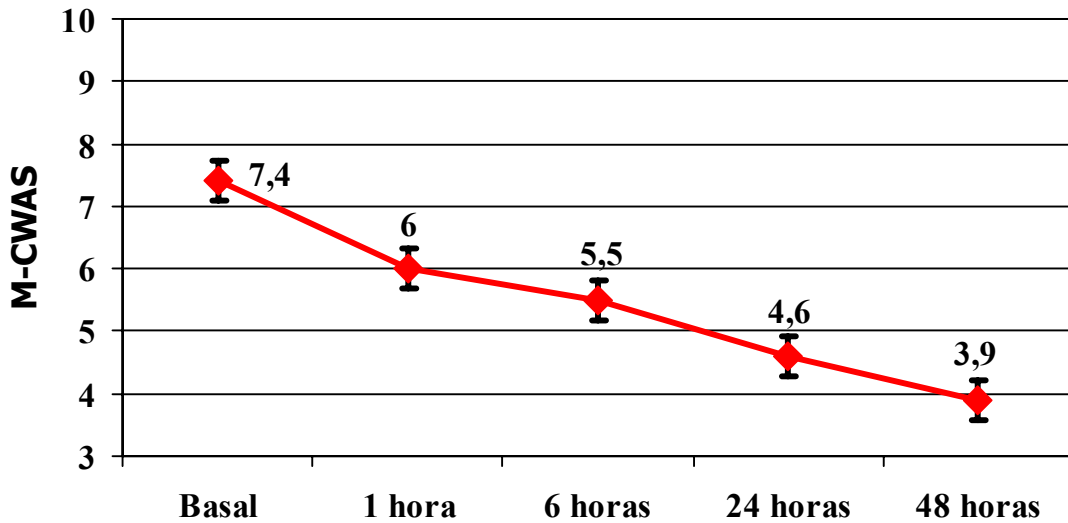


Figura 30. Evolución del puntaje clínico (M-CWAS) durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP). Puntaje clínico expresado como media \pm error estándar de la media a lo largo del periodo de observación. Las diferencias en el puntaje a lo largo del tiempo fueron estadísticamente significativas (Friedman test, $p < 0.05$).

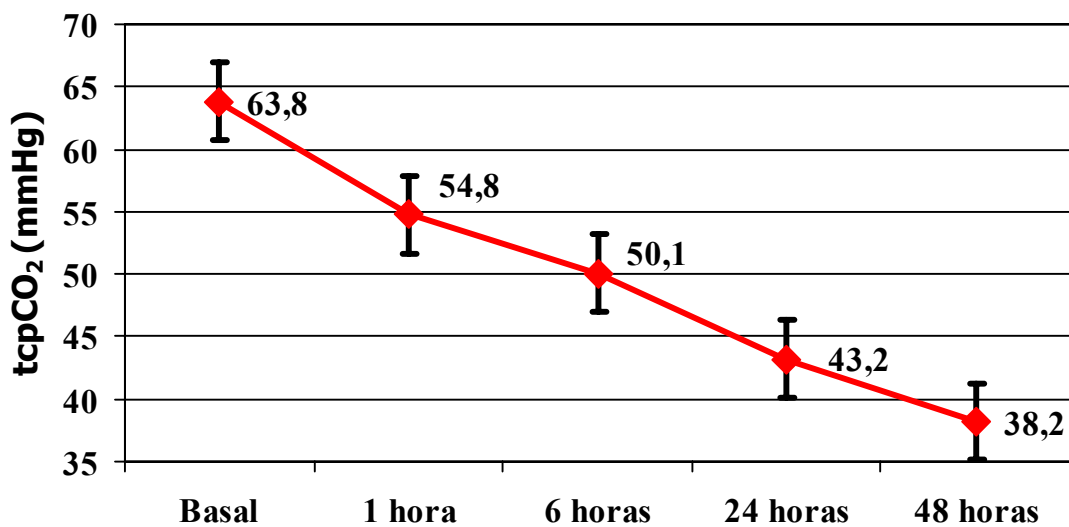


Figura 31. Evolución de la tcpCO₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP). Presión parcial transcutánea de CO₂ (tcpCO₂) expresada como media \pm error estándar de la media a lo largo del periodo de observación. Las diferencias en la tcpCO₂ fueron estadísticamente significativas (Friedman test, $p < 0.05$).

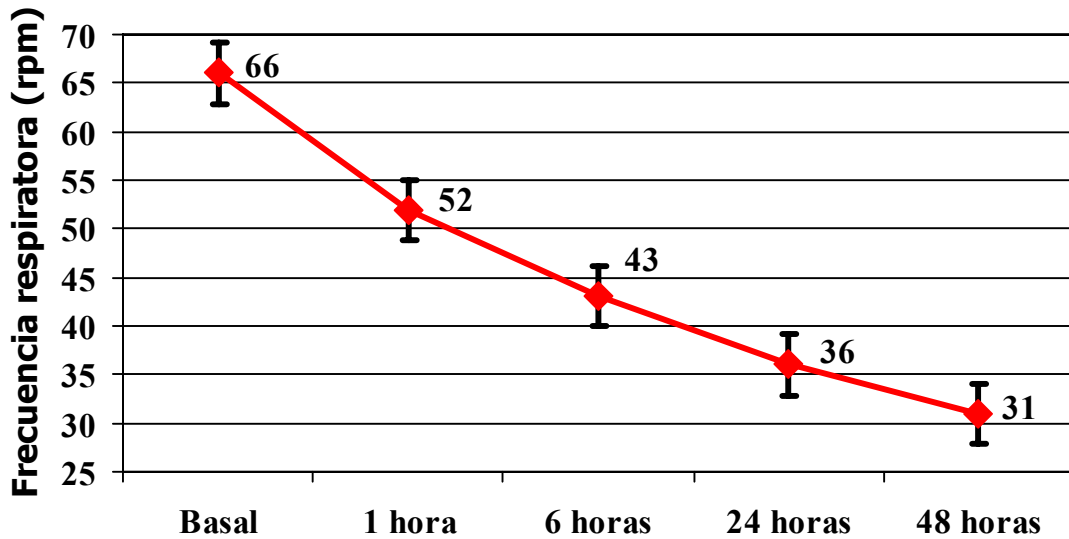


Figura 32. Evolución de la frecuencia respiratoria durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP). Frecuencia respiratoria expresada como media \pm error estándar de la media a lo largo del periodo de observación. Las diferencias en la frecuencia respiratoria fueron estadísticamente significativas (Friedman test, $p < 0.05$).

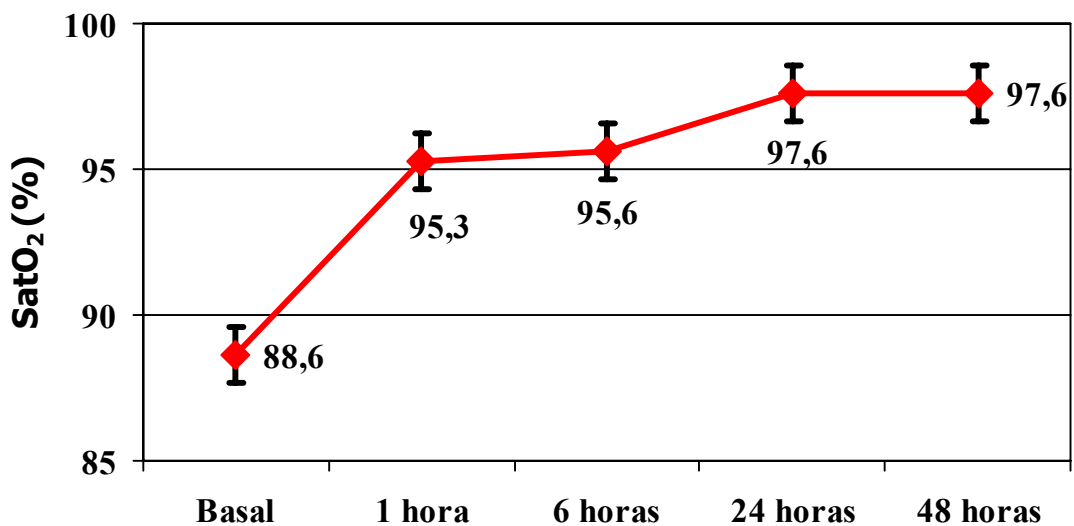


Figura 33. Evolución de la satO₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX (Hx-nCPAP). Saturación arterial de oxígeno (SatO₂) expresada como media \pm error estándar de la media a lo largo del periodo de observación. Las diferencias en la saturación arterial de oxígeno fueron estadísticamente significativas (Friedman test, $p < 0.05$).

3.5.3. Fase Heliox VNI – Comparativo cruzado

Durante esta fase del estudio (1 de Febrero de 2004 a 1 de Febrero de 2005) 12 lactantes, 7 varones y 5 hembras, cumplieron los criterios de inclusión; en la Tabla 18 se resumen sus características basales. Dos de los pacientes presentaban además enfermedad cardíaca subyacente, otros dos tenían antecedente de prematuridad y un paciente había padecido bronquiolitis en los dos meses precedentes. Todos ellos tuvieron un ELISA positivo para VRS y fueron intencionadamente no excluidos del estudio.

Tabla 18. Características basales de los 12 pacientes incluidos en el estudio y parámetros programados inicialmente en el ventilador. Los datos se expresan como media (desviación estándar).

Edad (meses)	4.7 (2,5)
M-WCAS	7.7 (1)
Sat O₂ (%)	88.6 (3,3)
tcpCO₂ (mm Hg)	61.6 (10,5)
CPAP (cmH₂O)	7.2 (1.2)
FiO₂ (%)	35.4 (6.2)

Todos los pacientes recibieron una dosis de adrenalina nebulizada al comienzo del estudio; posteriormente se administró a intervalos de 2-6 horas según necesidad y a discreción del médico responsable del lactante. Ningún paciente recibió medicación nebulizada distinta de adrenalina, o corticosteroides antes de su inclusión o durante el estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio precisaron unas presiones CPAP iniciales medias de 7.2 (1.21) cm de H₂O y una

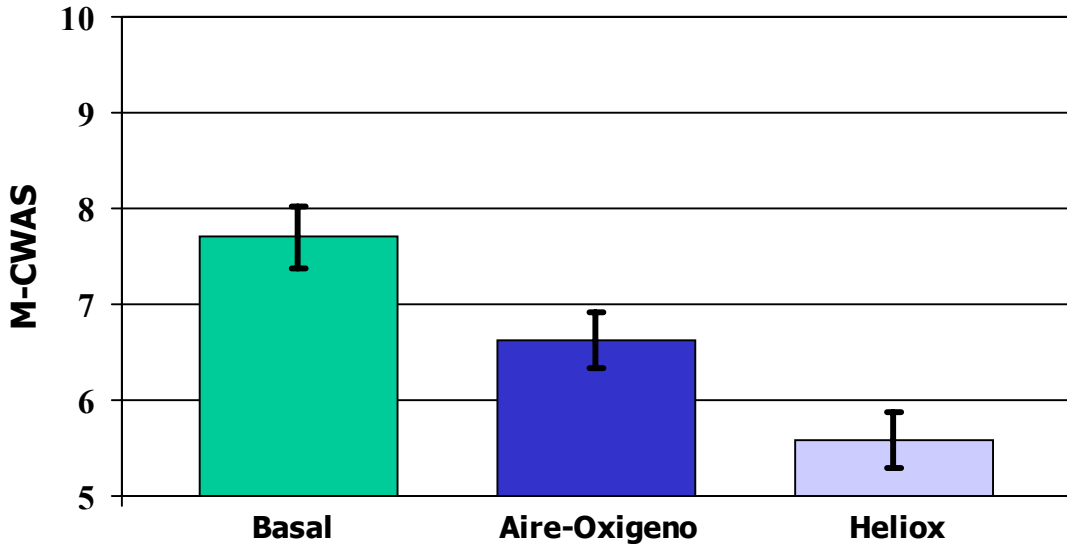


Figura 34. Puntaje clínico según la escala modificada de asma de Wood (M-CWAS) expresado como media + error estándar de la media, antes de iniciarse el tratamiento (Basal), tras el tratamiento con CPAPn con aire/oxígeno (Aire-Oxígeno) y tras el tratamiento con CPAPn con HELIOX (Heliox). Las diferencias en el puntaje clínico fueron estadísticamente significativas entre Basal y Aire-Oxígeno ($p < 0.001$), Basal y Heliox ($p < 0.001$), y Aire-oxígeno y Heliox ($p < 0.001$).

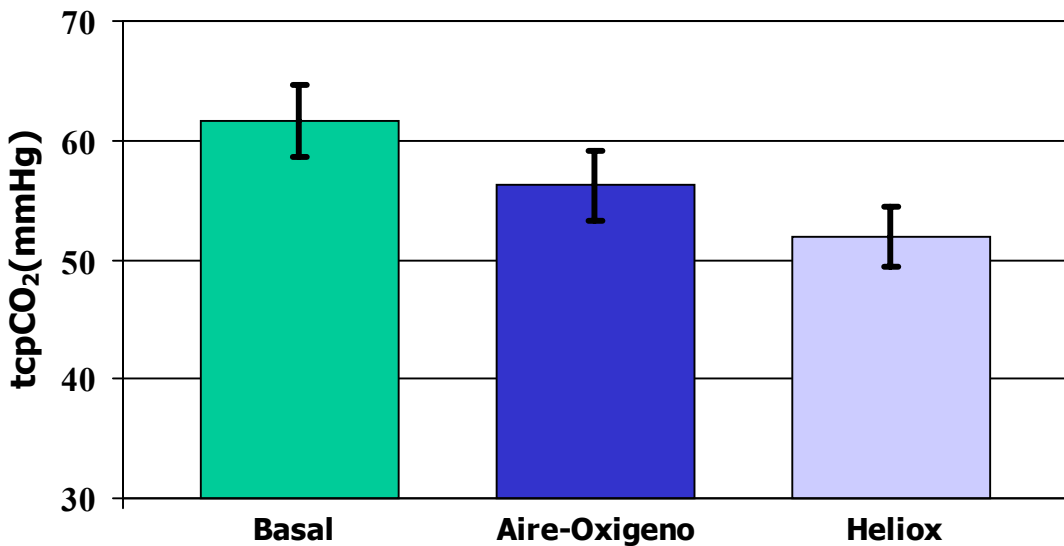


Figura 35.- Presión parcial de CO₂ transcutánea (tcpCO₂) expresada como media + error estándar de la media, antes de iniciarse el tratamiento (Basal), tras el tratamiento con CPAPn con aire/oxígeno (Aire-Oxígeno) y tras el tratamiento con CPAPn con HELIOX (Heliox). Las diferencias en los niveles de CO₂ fueron estadísticamente significativas entre Basal y Aire-Oxígeno ($p < 0.001$), Basal y Heliox ($p < 0.001$), y Aire-oxígeno y Heliox ($p < 0.001$).

FiO₂ con mediana de 35 (6.2) % para mantener la saturación arterial de oxígeno $\geq 94\%$ (Tabla 18).

Tabla 19. Comparación de las mediciones realizadas después de aplicar el tratamiento con CPAPn con HELIOX o con aire-oxígeno. Los datos se expresan como media (desviación estándar). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

	Aire-oxígeno	Heliox	p
M-WCAS	6,62 (1,0)	5,58 (0,9)	<0.001
pCO₂	56.2 (10.2)	51.9 (8.7)	=0.179
Sat O₂	95.5 (1.7)	96.5 (1.9)	<0.001

Todos los pacientes mejoraron con respecto a sus valores basales con ambos tratamientos. El puntaje en la escala clínica descendió 1.7 (0.7) puntos ($p < 0.001$), los niveles de tcpCO₂

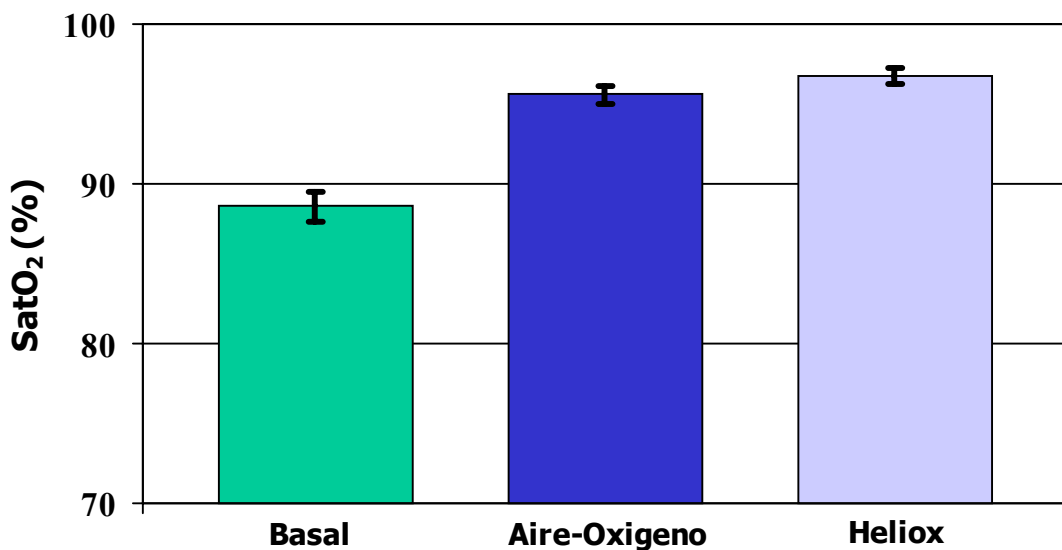


Figura 36. Saturación arterial de oxígeno (SatO₂) expresada como media + error estándar de la media, antes de iniciarse el tratamiento (Basal), tras el tratamiento con CPAPn con aire/oxígeno (Aire-Oxígeno) y tras el tratamiento con CPAPn con HELIOX (Heliox). Las diferencias en la saturación arterial de oxígeno fueron estadísticamente significativas entre Basal y Aire-Oxígeno ($p < 0.001$), Basal y Heliox ($p < 0.001$), pero no entre Aire-oxígeno y Heliox ($p = 0.179$).

disminuyeron 8.2 (4.2) mmHg ($p < 0.001$) y la saturación de oxígeno aumentó un 7.7 (3.8)% ($p < 0.001$) con respecto a los valores basales tras la administración de ambos tratamientos.

Tabla 20. Diferencias entre grupos, en función del orden de administración de tratamientos, en el momento basal y una vez administrados ambos tratamientos (a los 60 minutos). Los datos se expresan como media (desviación estándar). Grupo AOH = Grupo en que primero se administro VNI con aire-oxígeno y posteriormente con HELIOX. Grupo HAO = Grupo en que primero se administró VNI con HELIOX y posteriormente con aire-oxígeno. Diferencia final-basal = Diferencia entre valor obtenido finalizados ambos tratamientos y el valor basal. (*) $p < .05$, consideradas estadísticamente significativas.

Medición	Grupo AOH (n=6)	Grupo HAO (n=6)	p
Edad (meses)	5 (2.9)	4.5 (2.2)	0.749
M-CWAS basal	7.6 (1.2)	7.7 (1.0)	0.903
Sat O₂ basal	87.8 (3.7)	89.5 (2.9)	0.409
tcpCO₂ basal	63.6 (13.8)	59.6 (6.4)	0.536
M-CWAS final	5.5 (1)	6.5 (0.8)	0.090
Sat O₂ final	96.6 (2.2)	96.1 (2.1)	0.701
tcpCO₂ final	52.3 (11.2)	54.5 (6.7)	0.694
Diferencia final-basal M-CWAS	2.1 (0.6)	1.2 (0.2)	0.012*
Diferencia final-basal SatO₂	8.8 (5.1)	6.6 (1.6)	0.361
Diferencia final- basal tcpCO₂	11.3 (3.7)	5.1 (1.8)	0.008*
Duración tratamiento (días)	5.1 (2.6)	6.6 (4.0)	0.467

La mejoría en el puntaje clínico fue más significativa con el tratamiento con HELIOX que con aire-oxígeno: 5.58 (0.9) vs 6.62 (1.0), $p < 0.001$ (Figura 34), con un descenso medio en el puntaje

clínico frente a los valores basales de 2.12 (0.6) vs 1.08 (0.4) puntos ($p < 0.001$), lo que supone una disminución en el puntaje de casi el doble a favor del tratamiento con HELIOX (Tabla 19).

Igualmente, el descenso en los niveles de CO_2 fue más significativo tras la administración de CPAPn con HELIOX que con aire-oxígeno: 51.9 (8.7) mmHg vs 56.2 (10.2) mmHg, $p < 0.001$ (Figura 35), lo que supuso un descenso medio frente a los niveles basales de CO_2 de 9.7 (3.3) vs 5.4 (1.6) mmHg, es decir una disminución un 80% mayor en los niveles de CO_2 con el tratamiento con HELIOX que con aire-oxígeno.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SatO_2 resultante tras el tratamiento con HELIOX o con aire-oxígeno: 96.5 (1.9)% vs 95.5 (1.7)%, $p = 0.179$. (Figura 36).

No existieron diferencias en las mediciones basales realizadas entre los grupos determinados por el orden en que el tratamiento fue administrado (Tabla 20). Tampoco hubo diferencias en la edad de los pacientes ni en la duración del tratamiento con nCPAP. Sin embargo, una vez administrados ambos tratamientos, la diferencia frente a los valores basales en el puntaje clínico, y los niveles de CO_2 fue significativamente mayor en el grupo en que el HELIOX fue el último tratamiento administrado (Tabla 20). El orden en que cada uno de los tratamientos fue administrado, no condicionó diferencias en las respuestas obtenidas para cada tratamiento (Tabla 21), lo que se traduce en la inexistencia de contaminación por arrastre.

Terminada la fase experimental cruzada del estudio, los pacientes continuaron con el tratamiento con CPAPn con HELIOX, y la puntuación en la escala clínica, la satO_2 , y la pCO_2 continuaron mejorando a lo largo del tiempo de estudio ($p < 0.001$). El puntaje clínico alcanzó un descenso medio total de 3.41 (1.2) transcurridas 48 horas (Figura 37). Los niveles de pCO_2 continuaron mejorando significativamente en todos los intervalos de medida, alcanzando

Tabla 21.- Comparación entre las mediciones realizadas en el puntaje clínico (MCWAS), los niveles transcutáneos de pCO_2 ($tcpCO_2$) y la saturación arterial de oxígeno ($satO_2$) para cada uno de los tratamientos (ventilación no invasiva con aire-oxígeno o con HELIOX), según el tratamiento se administrase en primero o segundo lugar. Los datos se expresan como media (desviación estándar). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Medición	Como 1 ^{er} tratamiento (n=6)	Como 2 ^o tratamiento (n=6)	p
M-CWAS HELIOX	5.6 (1.0)	5.5 (1.0)	0.787
M-CWAS aire-oxígeno	6.7 (1.2)	6.5 (0.8)	0.693
tcpCO₂ HELIOX	51.5 (6.6)	52.3 (11.2)	0.879
TcpCO₂ aire-oxígeno	58.0 (13.3)	54.5 (6.7)	0.579
Sat O₂ HELIOX	96.5 (1.8)	96.6 (2.25)	0.892
Sat O₂ aire-oxígeno	95.0 (1.0)	96.1 (2.1)	0.271

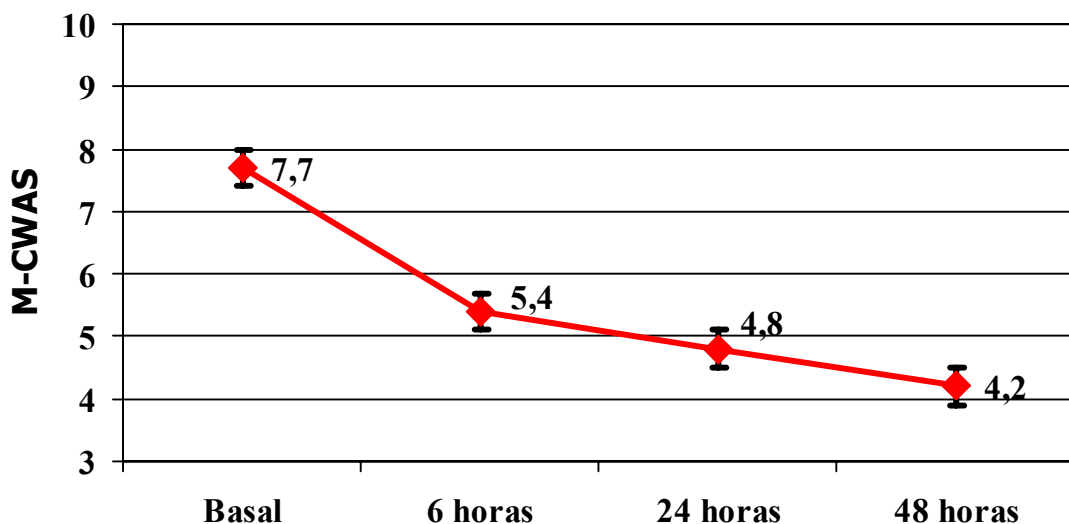


Figura 37. Evolución del puntaje clínico (M-CWAS) durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX. Puntaje clínico expresado como media + error estándar de la media a lo largo del periodo de observación. Las diferencias en el puntaje a lo largo del tiempo fueron estadísticamente significativas (Friedman test, $p < 0.001$).

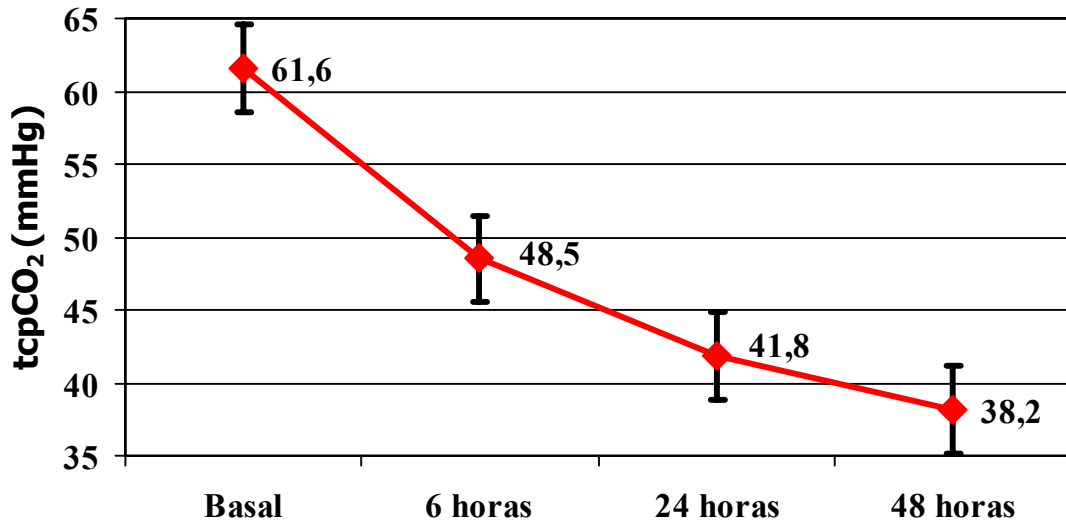


Figura 38. Evolución de la tcpCO₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX. Presión parcial transcutánea de CO₂ (tcpCO₂) expresada como media + error estándar de la media a lo largo del periodo de observación. Las diferencias en la tcpCO₂ fueron estadísticamente significativas (Friedman test, p<0.001).

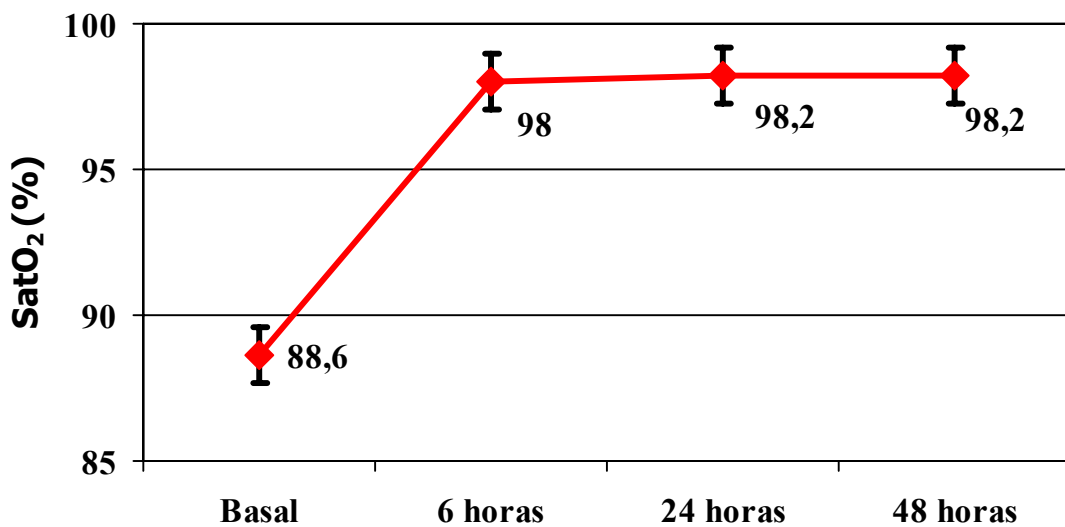


Figura 39. Evolución de la satO₂ durante las primeras 48 horas de tratamiento con presión positiva continua nasal con HELIOX. Saturación arterial de oxígeno (SatO₂) expresada como media + error estándar de la media a lo largo del periodo de observación. Las diferencias en la saturación arterial de oxígeno fueron estadísticamente significativas (Friedman test, p<0.001).

un descenso medio total de 23.4 (6.7) mmHg al final del periodo de observación ($p < 0.001$) (Figura 38). La satO_2 media se mantuvo estable por encima de 95% durante el resto del periodo de observación, alcanzándose un incremento medio final de 9 (3.7)% ($p < 0.001$) (Figura 39).

La duración total del tratamiento con Hx-nCPAP osciló entre 3 y 14 días, con una media de 5.9 (3.3) días. No se detectaron efectos adversos relacionables con el tratamiento con Hx-nCPAP. Todos los pacientes incluidos inicialmente en el estudio, completaron la fase experimental. Ninguno de los pacientes precisó intubación endotraqueal e instauración de ventilación mecánica. Todos los pacientes se recuperaron por completo y sin secuelas, y continúan evolucionado favorablemente transcurridos de 2 meses a 2 años de seguimiento. Ningún paciente requirió re-ingreso en UCIP en los tres meses posteriores a haber sido dado de alta de la misma.

3.6. DISCUSION

3.6.1. Eficacia del HELIOX en el tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante.

Nuestros resultados sugieren que la terapéutica con HELIOX a través de mascarilla con reservorio constituye una *opción inocua y eficaz* para el tratamiento electivo de la bronquiolitis aguda producida por el VRS. La administración de HELIOX mejoró la situación clínica respiratoria de estos pacientes, que se objetivó por la *notable mejoría experimentada en la puntuación clínica y por la disminución de la taquicardia y la taquipnea concomitantes*. Es importante reseñar que a diferencia del tratamiento convencional, el comienzo de esta respuesta beneficiosa al tratamiento con HELIOX *ocurrió durante la primera hora de su administración y se mantuvo mientras prosiguió el tratamiento*. Además, *la duración de la estancia en la UCIP fue más breve* en los niños tratados con HELIOX.

Igualmente, en función de los datos obtenidos, podemos afirmar que el tratamiento combinado con HELIOX y presión positiva continua no invasiva nasal (Hx-nCPAP) constituye una opción segura y eficaz en el tratamiento de rescate de lactantes con bronquiolitis aguda que son refractarios al tratamiento convencional, e incluso al tratamiento con HELIOX administrado con mascarilla con reservorio. El uso de Hx-nCPAP *disminuyó el trabajo respiratorio de los pacientes*, reflejado tanto en la mejoría del puntaje en la escala clínica como en la disminución de la taquipnea; además *mejoró su intercambio gaseoso*, evidenciado

por el incremento de la saturación arterial de oxígeno y sobre todo por la marcada reducción en los niveles de anhídrido carbónico.

Más aún, nuestro estudio muestra que el tratamiento con presión positiva continua nasal ya sea con aire-oxígeno o con HELIOX, mejora de forma segura y eficaz el estado respiratorio clínico (puntaje en la escala) y gasométrico (niveles de anhídrido carbónico y saturación arterial de oxígeno) de los lactantes con bronquiolitis aguda refractaria al tratamiento convencional; pero cuando esta modalidad se realizó con HELIOX en vez de aire-oxígeno, este tratamiento es *notablemente más eficaz*, lográndose *el doble de mejoría en el puntaje clínico y una disminución un 80% superior en los niveles de anhídrido carbónico* con el tratamiento con HELIOX que con aire-oxígeno.

La utilización de HELIOX en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, *puede haber disminuido también la necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica* en nuestros pacientes. Los lactantes con bronquiolitis que precisan intubación y soporte ventilatorio, pueden desarrollar múltiples complicaciones derivadas de la técnica, con un riesgo particularmente alto de barotrauma.^{105,110-115,325-332,386,387} En función de sus datos basales, todos los pacientes incluidos en nuestro estudio y tratados con Hx-nCPAP cumplían los criterios de intubación endotraqueal e inicio de ventilación asistida.^{105,110,111,325,326,386} Sin embargo, la aplicación de Hx-nCPAP evitó la intubación en todos los pacientes excepto uno (intubado en la segunda fase del estudio). La revisión de la literatura revela que entre un 25 y un 60% de los lactantes con bronquiolitis que ingresan en una unidad de cuidados intensivos pediátricos puede necesitar intubación y soporte ventilatorio.^{28,388-393} Incluso aceptando la influencia que otros factores distintos del tratamiento con Hx-nCPAP, tales como los criterios de ingreso en UCIP, inclusión de diferentes estaciones de VRS o las pautas

particulares de intubación de cada unidad, sólo un paciente de los 78 ingresados en nuestra Unidad durante la segunda fase del estudio (1.2%) y ninguno de los 40 ingresados durante la tercera fase del mismo precisaron ventilación mecánica. Estos porcentajes son aún menores si consideramos el total de pacientes ingresados en la Unidad y tratados con HELIOX desde el inicio del trabajo: un solo paciente intubado de 178 lactantes con bronquiolitis aguda moderada-severa ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos desde Noviembre de 1999 (0.5%). Si bien este no era uno de los objetivos primarios del trabajo, y el trabajo no fue diseñado específicamente para este propósito, el dato es lo suficientemente significativo como para ser tenido en cuenta. Más aún, si consideramos que muchos autores contemplan la reducción en los días de ventilación mecánica como un objetivo primario de sus trabajos y lo emplean como argumento para apoyar la utilidad de los tratamientos que preconizan,^{139-142,150} parece razonable que tratándose de poblaciones comparables en gravedad a la nuestra, nuestro tratamiento puede haber tenido un impacto mucho más significativo.

3.6.2. Mecanismo de actuación del HELIOX en el lactante con bronquiolitis aguda

El helio es un gas biológicamente inerte de bajo peso molecular, cuya densidad es la octava parte de la que tiene el nitrógeno.^{10-13,246-249,291,293} Al mezclarlo con oxígeno, la mezcla gaseosa resultante presenta una notable disminución de la densidad en comparación con el aire (específicamente, 3 veces menos al mezclarlo con oxígeno al 21%), lo que tendrá dos consecuencias, según sean las condiciones de flujo dentro de las vías aéreas.^{10-13,246-249,291,293} En primer lugar, canto más baja es la

densidad, tanto menor es el número de Reynolds y más probable que prevalezcan las características del flujo laminar; por consiguiente, el flujo para un determinado gradiente de presión será más elevado.^{10-13,41-44,299} En segundo lugar, en condiciones de turbulencia, la tasa de flujo es inversamente proporcional a la densidad, lo cual significa que para una determinada presión el flujo será de nuevo más elevado si la densidad es menor.^{10-13,41-44,299} En resumen, el uso del HELIOX en el contexto de la enfermedad obstructiva de las vías aéreas equivale a una disminución de la resistencia de las vías aéreas al flujo y, por tanto, del trabajo respiratorio.^{10-13,41-44,299-301} En estudios previos, tal como se refleja en la revisión del problema (véase 2.2.), se ha observado que al respirar HELIOX se producen efectos fisiológicos beneficiosos en los pacientes asmáticos, intubados o no, así como en las obstrucciones respiratorias altas de diversa etiología y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por otra parte, el HELIOX carece de un efecto terapéutico intrínseco, por lo cual sólo puede utilizarse como agente sintomático transitorio con el que se logra el tiempo necesario para que actúe el tratamiento definitivo o se resuelva espontáneamente la circunstancia patológica subyacente.^{10-13,246-249,291-293}

La bronquiolitis por VRS es un proceso heterogéneo que afecta principalmente a las vías aéreas de pequeño calibre, pero también al intersticio pulmonar.^{1-3,17,34-46} La obstrucción de las vías aéreas da lugar al aumento de la resistencia inspiratoria y espiratoria.^{1-3,17,34-46} En estas circunstancias, el paciente trata de contrarrestar dicho aumento de la resistencia y de mantener un intercambio gaseoso suficiente, para lo cual incrementa el esfuerzo y la frecuencia respiratorias, es decir, el trabajo respiratorio.^{1-3,17-19,26-28} Esta respuesta puede conducir a la fatiga muscular y finalmente a la insuficiencia respiratoria.^{1-3,17-19,26-28} De hecho, la

bronquiolitis por VRS puede conducir a la insuficiencia respiratoria en más del 50% de los pacientes afectados de bronquiolitis ingresados en la UCIP, a pesar del empleo de un enérgico tratamiento de apoyo.^{28,393} Por esta razón, muchos de los tratamientos ensayados hasta la fecha en la terapéutica de la bronquiolitis aguda, se centran en el componente obstructivo de su fisiopatología (véase 2.1.8.4), si bien ninguno se ha probado que sea consistentemente eficaz. Por este motivo y teniendo en cuenta la cadena fisiopatológica que se establece en la bronquiolitis, las propiedades del HELIOX podrían ser beneficiosas en estos pacientes. Ciertos datos sugieren que en la bronquiolitis podría predominar la afección de las vías aéreas de pequeño calibre, en donde prevalece el flujo laminar;⁴³ si esto fuera así, los beneficios previsibles del HELIOX serían menores. Sin embargo, se discute la proporción exacta entre las vías aéreas periféricas y las de grueso calibre que intervienen en el proceso, y su consiguiente influencia sobre el cuadro clínico de la bronquiolitis, proporción que además puede variar de un caso a otro.⁴⁴ Además, incluso aunque predominen las condiciones del flujo laminar, el HELIOX ha demostrado efectos beneficiosos.³⁰²

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) proporciona un nivel único de presión en la vía aérea que es mantenido constante a lo largo de todo el ciclo respiratorio, lo que ayuda a reclutar volumen pulmonar, y lo que es más importante, a mantener una adecuada expansión pulmonar evitando el colapso de la vía aérea durante la espiración.³⁹⁴⁻⁴⁰⁴ Una de las principales ventajas de esta modalidad de ventilación no invasiva es la evitación de la intubación endotraqueal.³⁹⁴⁻⁴⁰⁴ A pesar de que las evidencias actualmente existentes apoyando la utilidad de la ventilación no invasiva son escasas, controvertidas y en su mayoría extrapoladas de estudios en pacientes adultos,^{405,406} la utilización

de la ventilación no invasiva se ha extendido rápidamente en UCIs y unidades de urgencias, donde ha encontrado el apoyo incondicional de los clínicos, y para la que se han sugerido múltiples indicaciones potenciales.³⁹⁴⁻⁴⁰⁴ Una de las indicaciones concretas de la utilización de CPAP nasal es la bronquiolitis aguda, particularmente en los lactantes con bronquiolitis aguda y apneas frecuentes.^{107-109,407,408}

No existen datos en la literatura sobre la aplicación específica en pacientes lactantes con bronquiolitis aguda de la combinación de HELIOX y ventilación no invasiva, pero considerando las características de ambos tratamientos, los datos existentes sobre su aplicación en pacientes adultos,^{275-278,409-415} y nuestra experiencia inicial en pacientes pediátricos, podemos postular que la combinación de HELIOX y VNI tiene múltiples efectos complementarios, si no sinérgicos. Como CPAPn disminuye la carga impuesta a los músculos inspiratorios, previene o revierte la formación de atelectasias, mejora la oxigenación, evita el colapso de la vía aérea y promueve la distribución del HELIOX dentro de la vía aérea obstruida.^{399,400} Como terapia con HELIOX, disminuye aun más el trabajo respiratorio, potencia la ventilación alveolar y aumenta el flujo espiratorio para un mismo coste de presión.^{275-278,302,409-415} Este último efecto puede contribuir a mejorar la mecánica pulmonar espiratoria pasiva, reduciendo el riesgo de barotrauma derivado del atropamiento aéreo, y limitando los efectos deletéreos potenciales de la CPAPn. Además, cuanto mayor es la concentración de gas helio en el gas inspirado, mayor es la probabilidad de obtener sus beneficios,^{10,291,292,364,416,417} así que la aplicación de CPAPn puede disminuir las necesidades de FiO₂ de estos pacientes, aumentando la concentración real de helio entregada al paciente. Por otro lado, se ha descrito que el HELIOX, administrado no invasivamente en respiración espontánea y sin

presión positiva, podría producir hipoxia secundaria al desarrollo de atelectasias;^{10,291,292,359,364,367} este potencial efecto adverso, no detectado en nuestros pacientes, puede en cualquier caso ser fácilmente prevenido con el uso concomitante de CPAPn.

3.6.3. Características de la respuesta terapéutica al HELIOX

Al añadir el HELIOX a través de mascarilla con reservorio a la terapéutica convencional, nuestros pacientes mejoraron de un modo apreciable desde el punto de vista clínico, no sólo en la puntuación clínica, principal reflejo de su estado respiratorio, consecuencia de la disminución del trabajo respiratorio del paciente y objetivo primario del trabajo, sino también en las frecuencias respiratoria y cardiaca. Esta disminución de la taquipnea y la taquicardia podría explicarse principalmente por el alivio de la disnea y la consiguiente recuperación subjetiva del paciente, ya que el HELIOX carece de efectos directos sobre los centros de control de la frecuencia cardiaca o respiratoria.^{10,279,283,284} Cuando el HELIOX se administró en combinación con presión positiva, el puntaje también descendió, con un promedio de 3.5 puntos transcurridas 48 horas de su aplicación como terapia de rescate durante la segunda fase del estudio y 3.4 puntos a las 48 horas de su aplicación en la fase comparativa cruzada, lo que confirma los efectos beneficiosos del HELIOX sobre el estado respiratorio de los pacientes. En lo que a su administración como terapia de rescate en combinación con presión positiva se refiere, es necesario reseñar que la mejoría en el puntaje clínico transcurridos los 30 minutos de tratamiento, fue el doble con HELIOX que con aire-oxígeno, lo que ratifica el efecto diferencial positivo de esta mezcla gaseosa de baja densidad, sobre el estado respiratorio de los

lactantes con bronquiolitis aguda. La frecuencia respiratoria también mejoró significativamente durante la segunda fase del estudio, observándose una reducción a la mitad en la taquipnea de los pacientes. La frecuencia respiratoria en la tercera fase, y la frecuencia cardíaca en la segunda y tercera fases, no fueron evaluadas, pero es de esperar, fundamentándonos en la misma explicación que se aludió para explicar la disminución de la taquicardia y la taquipnea durante la primera fase, que también mejorasen de forma significativa con la administración de HELIOX, gracias a su efecto sobre el estado clínico respiratorio del paciente y la disminución de su sensación de disnea.

Uno de los principales efectos esperables del HELIOX es su eficacia en la ventilación alveolar, debida entre otros mecanismos, a su elevado coeficiente de difusión,^{42,305-309} y razón por la que las variaciones en los niveles de CO₂ constituyeron uno de los objetivos primarios de nuestro trabajo. Durante la primera fase del estudio, en la que el HELIOX se administró a través de mascarilla con reservorio, no se observaron diferencias de etCO₂ dentro de cada grupo ni entre ambos. Por el contrario, durante la segunda y la tercera fase del estudio, la disminución en los niveles de CO₂ del paciente fue uno de los efectos más significativos, con descensos promedios transcurridas 48 horas, de 25 y 23 mm Hg en las fases 2 y 3 del estudio, respectivamente. La ausencia de beneficio sobre la ventilación alveolar de nuestros pacientes de la administración de HELIOX con mascarilla con reservorio, frente a su administración en combinación con presión positiva, puede explicarse mejor por las diferentes características de los pacientes y las limitaciones de los sistemas de estimación de CO₂ empleados en las distintas fases del estudio, que en la utilización de uno u otro medio de administración del HELIOX. Durante la primera fase del estudio, se empleó capnografía tipo side-stream para la estimación

de la pCO₂ arterial de forma no invasiva a través del etCO₂, técnica que tratándose de pacientes en respiración espontánea, lactantes, y taquipneicos, es menos fiable que la medición transcutánea.⁴¹⁸⁻⁴²² Además, la ausencia de efecto sobre el CO₂ en los pacientes de la primera fase, podría explicarse también en parte por el hecho de que la cifra basal de etCO₂ se hallaba dentro de los límites normales en todos los sujetos estudiados. Para la estimación de CO₂ en la segunda y tercera fases del estudio se utilizó un sistema de última generación de medición transcutánea auricular de CO₂, mucho más exacto en este contexto que la capnografía side-stream no invasiva.^{385,423,424} Además, los pacientes de la segunda y tercera fase, estaban más afectados clínicamente, y partían de unos niveles de carbónico medios mucho más elevados -34 mmHg en la primera fase, 63.8 mmHg en la segunda fase y 61.6 mmHg en la tercera fase-, factores que se ha visto que influyen significativamente en la magnitud de la respuesta al tratamiento con HELIOX.^{10,279,283,284,291,292,364,416,417}

Los cambios detectados en la oxigenación de nuestros pacientes con la administración de HELIOX fueron positivos, pero más discretos que los producidos en el score clínico o en la ventilación alveolar. Los cambios en la oxigenación no constituían una variable primaria de estudio en nuestro trabajo, puesto que ya desde una perspectiva teórica, los efectos del HELIOX sobre la oxigenación son mucho menos significativos y más controvertidos que sobre la eliminación de carbónico o el estado respiratorio clínico de los pacientes.^{10,291,292,416,417,425-429} Durante la fase de administración con mascarilla con reservorio no se evidenciaron diferencias respecto al grupo control, pero tampoco el trabajo estaba diseñado para ello. Cuando se administró como terapia de rescate en combinación con presión positiva durante la segunda fase del estudio, sí se produjeron cambios significativos en la

saturación de oxígeno a lo largo del periodo de estudio, sin embargo, este efecto podía ser explicado más satisfactoriamente por la introducción de presión positiva en el tratamiento del paciente, que porque ésta se realizase con HELIOX. Esta última afirmación no se confirmó en la tercera fase del estudio, si bien, la FiO_2 se mantuvo intencionadamente constante para eliminar su potencial papel de confusión en la evaluación de las variables primarias del trabajo durante la fase cruzada del estudio. Durante esta fase, la saturación arterial de oxígeno mejoró tanto con la presión positiva con aire-oxígeno como con HELIOX con respecto a su valor basal, pero de forma similar en ambos grupos; posteriormente, la saturación arterial de oxígeno continuó mejorando, con el tratamiento combinado con HELIOX y presión positiva continua nasal de manera similar a lo que acontecía en la segunda fase del estudio.

Además, en nuestra primera fase del estudio observamos un descenso medio de 45 horas en la duración de la estancia en la UCIP de los pacientes tratados con HELIOX, lo cual supone ahorrar el coste de casi 2 días de hospitalización. Aunque hemos seguido los criterios de alta que normalmente empleamos en nuestra UCIP para los pacientes afectados de bronquiolitis, y se aplicaron de forma similar en ambos grupos, es necesario realizar ulteriores investigaciones para confirmar este hallazgo, de impacto esencial en futuros estudios coste-beneficio. La explicación de esta menor duración del ingreso, es difícilmente justificable en función de los datos obtenidos en esta primera fase del estudio, máxime cuando el HELIOX es un tratamiento inerte sin efectos biológicos sobre la enfermedad subyacente. No obstante, es posible que la propia mejoría en el estado respiratorio de los pacientes producida por el HELIOX, tanto subjetiva para el paciente, como objetiva para el equipo que lo atendía, condicionase una reintroducción más precoz

de la alimentación oral, y una mejor tolerancia por parte del niño, así como valoraciones y puntajes clínicos más favorables, que les permitiese alcanzar más precozmente los criterios de alta, y acelerar por tanto, el proceso de transferencia a planta de estos niños.

En todos los casos tratados con HELIOX a través de mascarilla comenzaron sus efectos beneficiosos en la primera hora de tratamiento y se mantuvieron durante todo el tiempo de administración, lo cual concuerda con su mecanismo de acción, y ya se había observado en otros contextos.^{10,291,292,416,417,425-429} Como era de esperar, este mismo modelo de respuesta se produjo durante su administración con presión positiva. A la vista de estos resultados, el plazo de una hora parece ser suficiente para detectar a los pacientes que no responden al HELIOX. Este periodo ventana de una hora es un hecho importante puesto que por un lado, y considerando la inocuidad del HELIOX, nos permite ampliar el número de pacientes en que podemos ensayar la terapéutica, y por otro, detectar no respondedores precozmente y por tanto reducir los costes derivados de su aplicación si ésta no es eficaz.

No se encontraron diferencias, ni en el tipo de respuesta, ni entre grupos de tratamiento, en función de ningún otro factor considerado potencialmente importante: edad, tiempo de evolución previa, o número de dosis de adrenalina administradas. Esta ausencia de diferencias, que confirma los efectos beneficiosos encontrados en el tratamiento con HELIOX, también podría ser debida a un tamaño muestral insuficiente y a la ausencia de una potencia adecuada cómo para detectar diferencias significativas en estos parámetros.

Por tanto, el HELIOX parece capaz de mantener al paciente en mejor situación respiratoria, tanto desde el punto de vista clínico como gasométrico, mientras la bronquiolitis sigue su curso

natural, evitando el empleo de otros tratamientos potencialmente lesivos o de eficacia no demostrada. Más aún, la omisión de estos otros tratamientos, podría contribuir a justificar la disminución en el tiempo de estancia en nuestra Unidad observado en el grupo de pacientes tratados con HELIOX mediante mascarilla con reservorio.

3.6.4. Antecedentes de la utilización de HELIOX en el contexto de la bronquiolitis aguda

Paret y col. fueron los primeros en sugerir el tratamiento de la bronquiolitis con HELIOX, en un caso clínico aislado.¹⁴ El único estudio prospectivo sobre la terapéutica con HELIOX en niños afectados de bronquiolitis aguda que respiran espontáneamente es el de Hollman y col.¹⁵ En este estudio realizado en 18 pacientes, trece pacientes recibieron aleatoriamente y doble ciego, HELIOX o aire-oxígeno a través de mascarilla con reservorio durante 20 minutos y de forma secuencial; se registraron el puntaje clínico, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría, basalmente, y después de cada periodo de randomización.¹⁵ Estos autores hallaron que el HELIOX mejoraba la situación respiratoria global de los niños con bronquiolitis leve o moderada (un descenso medio de 1.23 puntos en el puntaje clínico), con mayor mejoría en los pacientes más gravemente afectados ($r=0.72$, $p=0.009$), y además, se produjo un descenso de la frecuencia cardíaca y respiratoria pero sin significación estadística.¹⁵ De manera similar, nuestro estudio demostró que se producía una mejoría en la puntuación clínica; además hubo una disminución significativa en la taquipnea y la taquicardia acompañantes y los efectos positivos se mantuvieron durante todo el período de administración del HELIOX. El mayor grado de compromiso respiratorio de los pacientes incluidos en

nuestro estudio, -score basal de los pacientes de la fase 1 del estudio de 5.5 en el grupo HELIOX y 5.9 en el grupo control, frente a los 4.25 puntos del estudio de Hollman-, podría explicar que la respuesta haya sido más acentuada, como sugieren el propio Hollman¹⁵ y con anterioridad otros autores;^{10,279,283,284} sin embargo, las diferencias en el diseño de los estudios dificultan la comparación de los resultados obtenidos.

Después de revisar exhaustivamente la literatura hemos encontrado un único estudio pediátrico sobre el uso terapéutico combinado de HELIOX y CPAPn.³⁶⁶ En este estudio, el tratamiento con Hx-nCPAP se utilizó con éxito en el destete precoz de ventilación mecánica de 11 lactantes sometidos a cirugía cardiaca.³⁶⁶ La mayoría de la literatura existente sobre la aplicación combinada de HELIOX y CPAP se concentra en la población adulta, y de manera concreta, en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).^{275-278,409-415} De igual manera que lo que evidenciamos en nuestro trabajo, estos estudios sugieren que el tratamiento con Hx-nCPAP puede utilizarse de forma segura para mejorar el intercambio gaseoso y reducir los síntomas de los pacientes con insuficiencia respiratoria debida a exacerbaciones de EPOC.^{275-278,409-415}

Sólo se ha publicado otro estudio sobre la aplicación del HELIOX en el contexto de la bronquiolitis aguda, si bien realiza su aplicación con presión positiva en pacientes intubados y ventilados mecánicamente.⁴³⁰ En este estudio, diez lactantes sometidos a ventilación mecánica en modalidad controlada por presión sincronizada mandatoria intermitente recibieron tratamientos de 15 minutos de duración con distintas mezclas de aire-oxígeno o helio-oxígeno: 50-50 nitrógeno-oxígeno, 50-50 helio-oxígeno, 60-40 helio-oxígeno y 70-30 helio-oxígeno.⁴³⁰ Los resultados no mostraban diferencias significativas en la ventilación o la

oxigenación entre las distintas mezclas; sin embargo, el diseño de este estudio tenía limitaciones importantes. Entre estas limitaciones, debemos destacar la duración de los intervalos de tratamiento a sólo 15 minutos, un espacio de tiempo probablemente demasiado corto para obtener los beneficios diferenciales potenciales de las mezclas de aire-oxígeno sobre el intercambio gaseoso, variables primariamente evaluadas en este trabajo.⁴³⁰

3.6.5. Logística y Metodología de aplicación del HELIOX

3.6.5.1. Gas empleado.

Desde un inicio, se decidió la utilización por defecto de una concentración prefijada de helio-oxígeno, concretamente con un 70% de helio y un 30% de oxígeno. Esta modalidad, empleada por otros autores, evita la necesidad de la monitorización continua de la FiO_2 y asegura la llegada constante de una mezcla no hipóxica al paciente.^{10-12,278,284,291,292,347,353,409,416,417,426-429,431-434} Por otro lado, la proporción escogida de 70% helio y 30% oxígeno, contiene suficiente cantidad de helio para conservar sus propiedades físicas potencialmente beneficiosas (véase 2.2.2.1 y Figura 2); y además proporciona oxígeno suplementario en una cantidad no tóxica y conocida, que será necesario en la mayoría de nuestros pacientes. No olvidemos que en este trabajo, el HELIOX se aplica en el contexto de una unidad de cuidados intensivos pediátricos, y de acuerdo a los criterios de entrada de nuestro estudio, por lo que la mayoría de los candidatos estarían recibiendo oxígeno suplementario previamente a su inclusión. En cualquier caso, la mayoría de los estudios registrados en la literatura pediátrica sobre la aplicación de HELIOX, emplean esta proporción de helio y oxígeno.^{10,269,279,284,288,289,291,292,347,430}

Las botellas de gases empleadas, tal como se reseñó en la sección de material y métodos, cumplían todos los requisitos legislativos de seguridad y aplicabilidad médica.³⁶⁹⁻³⁷¹ El manorreductor/caudalímetro empleado, combinación de un manorreductor de alta presión y de un caudalímetro de varilla, constituye uno de los caudalímetros más eficaces, seguros y precisos existentes en el mercado, con sistema de distensión de doble etapa.³⁷² Posteriormente, la instalación de la central de botellas Oxhel®, única existente en el mundo de tales características, y que comenzaría a utilizarse en la segunda fase del estudio, nos proporcionó múltiples ventajas, tales como la reducción del parque de botellas, mayor espacio disponible en la Unidad y alrededor del paciente evitando la presencia directa de la botella en el entorno, disponibilidad continua y sin interrupciones de suministro de gas, posibilidad de utilización de altos flujos de gas de forma continuada (con la utilización de ventiladores), y el mejor aprovechamiento del gas en las botellas. Además, el sistema centralizado permitió situar las botellas en una planta baja, lejos de los locales ocupados por el personal y/o los pacientes, y eliminando los peligros debidos a caídas accidentales de las botellas, a la presión, o a las características del propio gas. Adicionalmente, ha eliminado la necesidad de transporte de botellas a través de los servicios hospitalarios, y nos ha garantizado una alimentación continua durante la sustitución de las botellas vacías.

3.6.5.2. Metodología de aplicación

3.6.5.2.1. Adecuación del gas

No existe ningún trabajo en la literatura que evalúe directamente la importancia o no del calentamiento y humidificación del gas HELIOX para su aplicación médica. No

obstante, si se ha descrito el riesgo de hipotermia que puede tener su administración prolongada, debido a su elevada conductividad térmica (véase 2.2.2.1 y 2.2.5.2). Por otro lado, la humidificación de cualquier gas previa a su administración constituye un requisito estándar para pacientes pediátricos.^{325,326,386,435,436} Si además tenemos en cuenta que nuestros pacientes son lactantes, y que el HELIOX se administra de forma continua y prolongada, parece lógico prevenir este riesgo potencial. El sistema, programación y montaje empleados (véase 3.4.2.1.) fueron eficaces, y se constató de manera repetida que la temperatura de la mezcla que llega a la mascarilla y por tanto a la vía aérea del paciente se mantiene por encima de 35°C con este método; además no se observó hipotermia en ninguno de nuestros pacientes. El sistema de humidificación y calentamiento fue el mismo tanto si el HELIOX se administró con mascarilla con reservorio como si se administró combinado con presión positiva nasal; únicamente, el fungible empleado fue distinto, acorde a la interfase de aplicación.

3.6.5.2.2. Mascarilla con reservorio

El trabajo de Stillwell deja claro que el único método de administración no invasiva en respiración espontánea que garantiza la llegada de helio en concentración suficiente a la vía aérea del paciente, es la mascarilla con reservorio sin re-inhalación, la misma que se empleó en nuestro estudio.³⁶⁵ Otras modalidades, como las mascarillas simples, son a priori menos eficaces, y algunas como las cánulas nasales o las campanas, inadecuadas o insuficientes.³⁶⁵ La rotundidad de esta afirmación no se ve afectada por el reciente trabajo de Williams, que sugiere que las cánulas nasales son efectivas en la administración de HELIOX a lactantes; se trata de una descripción de 5 casos clínicos analizados retrospectivamente, de validez y calidad metodológica muy discutible.⁴³⁷

Cuando se inició el estudio, no existían en el mercado español mascarillas pediátricas con reservorio y sin re-inhalación y sistema de nebulización en "Y". Esto nos llevó a idear soluciones temporales descritas en la metodología (véase 3.4.2.1.), y simultáneamente a desarrollar en colaboración con Intersurgical® (Intersurgical Complete Respiratory Solutions, Reino Unido) y BOC medical® (Guildford, Reino Unido), -y tras el fracaso y la falta de interés de todas las casas potencialmente involucradas en fungibles de este tipo en nuestro país-, un prototipo pediátrico de mascarilla con reservorio sin re-inhalación y nebulizador incorporado en "Y", actualmente comercializado como *HELIOX 21 nebuliser kits*® (Intersurgical Complete Respiratory Solutions®, Reino Unido). La ventaja de este modelo radica en que posibilita la nebulización simultánea con HELIOX, sin necesidad de interrumpir la inhalación del gas, y manteniendo el aporte de todo el volumen minuto del paciente en forma de HELIOX. Este hecho, tal como se ha corroborado posteriormente en la literatura, condiciona que los efectos beneficiosos de la nebulización de fármacos con HELIOX, sean más marcados, probablemente porque simultáneamente se posibilita una mejor distribución intrapulmonar del fármaco.⁴³⁸⁻⁴⁴¹ De hecho, y al margen de otras diferencias en el diseño, llama la atención que todos los estudios de nebulización con HELIOX de fármacos que obtienen resultados significativamente positivos, emplean un modelo de mascarilla equiparable al nuestro,⁴³⁸⁻⁴⁴¹ mientras que aquellos que aplican otras modalidades de administración, no logran demostrar beneficio alguno.³³⁶

La sistematización empleada para la preparación y utilización del HELIOX en nuestros pacientes (véase tablas 12 y 13 para mayor detalle) fue útil y eficaz, y no conllevó problemas significativos en el personal encargado de su montaje y aplicación del HELIOX.

3.6.5.2.3. Presión positiva continua nasal

No existen en el mercado dispositivos de ventilación no invasiva específicamente diseñados o que contemplen su utilización con HELIOX, ni para pacientes adultos ni para pacientes pediátricos. Todos los estudios realizados hasta la fecha en adultos con ventilación no invasiva y HELIOX, empleaban modelos comerciales de VNI adaptados para su uso con HELIOX, o más frecuentemente, introducen la fuente de HELIOX en el circuito del paciente (método postdilucional, véase 2.2.4.2.2.2.).^{275-278,409-415,442-448} Recientemente, algunos de estos métodos han sido validados experimentalmente por Chatmongkolchart y col., en un trabajo que se convertirá en referencia para la ventilación no invasiva con HELIOX.⁴⁴⁹ Tal como se detallaba en el apartado 3.6.4., no existen apenas datos sobre la utilización de VNI con HELIOX en pacientes pediátricos,³⁶⁶ por lo que fue necesario idear un sistema para su realización durante las fases 2 y 3 del estudio, tomando en consideración los datos existentes en la literatura del adulto, los dispositivos existentes para la realización de VNI pediátrica, y las peculiaridades y requisitos teóricos necesarios para su utilización con HELIOX. Finalmente, el aparato seleccionado fue el Infant Flow® (EME, Reino Unido)(véase 3.4.2.2.).

Las razones por las que se seleccionó este aparato para la aplicación combinada de CPAPn con HELIOX fueron múltiples⁴⁵⁰⁻⁴⁶⁸ En el momento actual, existe una amplia y diversa tecnología para la realización de la VNI pediátrica y neonatal, que emplea diferentes interfases (tubo nasofaríngeo, prótesis nasales, mascarilla nasal), y generadores de presión de flujo continuo o variable.^{394-404,450-468} La propia diversidad tecnológica, hace muy difíciles las comparaciones, por ello, los pocos estudios comparativos existentes de las diferentes modalidades de VNI neonatal no han demostrado la superioridad clara de una interfase,

generador, estrategia o modalidad concreta, para este grupo de edad.^{394-404,450-468} Los trabajos realizados en modelos físicos comparando el sistema Infant Flow Driver® con dispositivos de flujo constante, muestran una disminución en la variabilidad de la presión generada a nivel de la vía aérea del paciente, una resistencia menor al flujo y una mayor tolerancia a la fuga que otros dispositivos.^{455,467,468} Adicionalmente, aunque son escasos los EACs comparando específicamente los diferentes sistemas de generación de CPAPn, los trabajos existentes encuentran en mayor o menor medida ventajas de la aplicación de CPAPn con el sistema IFD frente a otros dispositivos comerciales existentes, en términos de mayor capacidad de reclutamiento pulmonar para un mismo nivel de presión, mejoría de la distensibilidad pulmonar, disminución del trabajo respiratorio, y reducción en el tiempo de recuperación y duración del tratamiento, entre otros.^{456-464,467,468}

Además, la adaptación requerida para la utilización de HELIOX con este aparato es técnicamente muy sencilla y permite la conexión predilucional (véase 2.2.4.2.2.1), lo que garantiza la administración de la proporción exacta de helio y oxígeno que deseemos, y permite la programación precisa de la FiO₂ objetivo. Se trata además de un aparato de uso muy extendido en las unidades neonatales y pediátricas, con lo que el personal está además familiarizado con el manejo del mismo.⁴⁵⁰ Alternativamente, podríamos haber valorado la utilización de otros dispositivos mediante conexión postdilucional o bien la BiPAP Vision®, que permite también su administración predilucionalmente (Figura 40). Sin embargo, no existen interfases nasales adecuadas para lactantes pequeños, -población de estudio mayoritaria- y su manejo práctico es más complejo, ya que sólo tienen una entrada de gas a presión (para oxígeno), lo que implica la administración de oxígeno postdilucionalmente y por tanto la

necesidad de control oximétrico externo; conlleva imprecisión en la FiO_2 entregada, y además es necesario adaptar la manguera específicamente para la toma monobloque de helio empleada en nuestro estudio (Figura 40). Adicionalmente, el sistema de compensación de fugas de la BiPAP Vision® supone un gasto considerable de gas helio,⁴⁴⁹ algo que no ocurre con el sistema Infant Flow®, con el que tampoco hemos detectado fugas internas significativas. Las propiedades físicas del HELIOX, fundamentalmente su menor densidad, pueden interferir con diversas funciones claves del ventilador, algo que no aconteció con nuestra adaptación del Infant Flow®, y que si está sin embargo descrito en la literatura para otros modelos de ventiladores, esencialmente en los volúmenes registrados y la FiO_2 , pero también en el trigger (anulado en nuestro estudio por tratarse de una modalidad CPAP), o la medida del flujo.^{10,291,292,317-320,364,416,417,469,470} Nuestro dispositivo, dispone de un caudalímetro de aire-oxígeno simple, que con los factores de conversión nos informa del caudal de HELIOX empleado y cuyo funcionamiento no se ve interferido por la mezcla utilizada; y posee una válvula de seguridad solenoide activada por presión que no se afecta por la menor densidad del HELIOX. Finalmente, reseñar que el protocolo de utilización del Infant Flow® con HELIOX, no ha conllevado problemas de manejo por parte del personal, ni complicaciones derivadas de su aplicación en nuestros pacientes.

En lo que a interfases se refiere, existen diferentes tipos de interfases nasales para realizar VNI pediátrica y neonatal, todas ellas con ventajas y desventajas.^{465-468,471,472} Como desventajas comunes, en mayor o menor medida, y presentes también en nuestros pacientes, destacaremos: la dificultad para obtener una sellado adecuado que mantenga la presión estable en la vía aérea del paciente; la posibilidad de obstrucción nasal y por tanto que la

presión no sea entregada al pulmón; la pérdida de presión con el llanto del paciente; y con frecuencia, el problema de originar lesiones, excoriaciones y decúbitos locales.^{468,472} Además, en las binasales, puede ser necesaria la retirada de la sonda nasogástrica para alcanzar los niveles de presión objetivos.⁴⁶⁷ No obstante, no

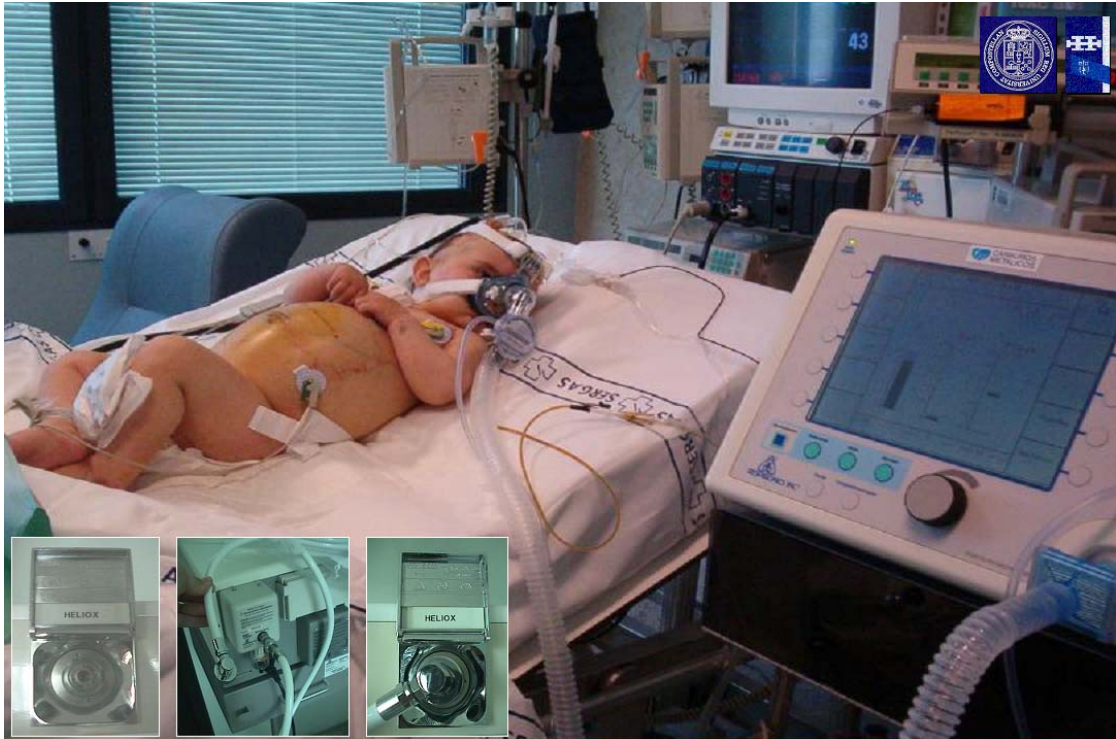


Figura 40.- Montaje para la administración pre-dilucional de HELIOX con la BiPAP Vision de Respirationics®. Nótese como el gas se introduce a través de la manguera de entrada de oxígeno a presión en el ventilador, por lo que es necesario cambiar el rácor para que se adapte a la toma monobloque de helio; el selector de FiO₂ debe colocarse en posición 1.0 para que todo el gas del circuito sea HELIOX, administrando el oxígeno suplementario, en caso de ser necesario, postdilucionalmente (en "T" en el circuito del paciente).

hay evidencias que muestren claramente la superioridad de la aplicación de una interfase sobre otra.⁴⁶⁷ Cuando se seleccionó el sistema infant Flow® para nuestro estudio, también se tuvo en consideración que este aparato sólo funciona con fungibles, y por tanto, con interfases, específicamente diseñadas para el ventilador

(véase 3.4.2.2.3.), y que las ventajas de dicho sistema, se fundamentan en el uso conjunto de ese generador y de esa interfase específicas (véase 3.4.2.2.4). Por otro lado, estas interfases, incluyen una gama de tamaños y modelos de fijación pensados para englobar desde neonatos a lactantes mayores, y por tanto, abarcaban a toda nuestra población de estudio potencial.

3.6.6. Tolerancia y seguridad del tratamiento

En ninguno de nuestros pacientes y con ninguna de las modalidades estudiadas de aplicación, se detectaron efectos adversos relacionables con el HELIOX y/o su método de administración. La propia naturaleza inerte del helio explica sus escasos efectos secundarios, no sólo con nuestros pacientes, sino en general cuando se aplica con fines médicos.^{10-13,246-249,291-293,416,417,426-429}

Los riesgos más frecuentes derivados de la administración del HELIOX, especialmente en los lactantes, son la incidencia de hipoxemia debida a los elevados requerimientos de FiO_2 o al aporte de mezclas hipóxicas, así como la aparición de hipotermia por la alta conductividad térmica del helio.^{10,246-249,291-293,359,367,416,417} Ambos efectos adversos pueden haberse evitado en nuestros pacientes, al menos en parte, de dos modos: a) con el empleo de concentraciones prefijadas de helio-oxígeno, lo que evita la necesidad de la monitorización continua de la FiO_2 y asegura la llegada constante de una mezcla no hipóxica que contiene suficiente helio para conservar sus propiedades; y b) con el calentamiento y la humidificación de la mezcla de HELIOX a través de dispositivos estándares. En nuestros pacientes no apareció hipoxemia ni hipotermia atribuibles al HELIOX durante todo el período de estudio, en ninguna de sus fases.

Por otra parte, aunque se ha sugerido que la mascarilla facial con reservorio sin reinhalación puede molestar al paciente,⁴³⁷ en nuestra experiencia la mascarilla fue siempre bien tolerada, y en ningún caso condicionó la retirada del tratamiento. La propia disminución de la sensación de disnea y la mejoría en el estado clínico del paciente, pueden haber contribuido a esta tolerancia.

Igualmente, es importante reseñar que no se encontraron efectos adversos graves del uso de Hx-nCPAP en nuestros pacientes, y que la técnica fue muy bien tolerada en todos los casos. Únicamente, se apreciaron excoriaciones leves en pacientes aislados, en relación con decúbitos por la interfase, y con una frecuencia similar a la referida en la literatura.^{467,471,472}

3.6.7. Limitaciones del estudio

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones que es necesario reseñar. Tiene todas las limitaciones de un estudio unicéntrico, que pretende evaluar un tratamiento muy específico en una población muy concreta, lo que implica que para que tenga una potencia estadística y diseño adecuados, y se alcance el número de pacientes suficiente, es necesario prolongar mucho el tiempo de reclutamiento. Además, carecíamos de cualquier fuente de financiación externa, y partíamos de unos recursos humanos limitados, con dedicación sólo parcial y no remunerada. Conscientes de estas limitaciones, el estudio fue dividido en fases, posiblemente en un intento por responder el mayor número de preguntas posibles, en el menor tiempo y tratando de contrarrestar a priori las desventajas de salida. Es posible que un planteamiento menos ambicioso, y la restricción a sólo alguno de los objetivos del estudio, nos hubiese permitido validar o rechazar con más rotundidad la hipótesis nula. Sin embargo, éramos sabedores de

que sólo nuestro centro estaba técnicamente y logísticamente capacitado para llevar a cabo el estudio, y que incluso ahora, seis años más tarde, sería difícil realizar las fases 2 y 3 del estudio en ningún otro centro nacional, y la fase 1, teóricamente, sólo podría plantearse su realización en dos centros diferentes del nuestro. Esto es debido, por una lado a la falta de la infraestructura necesaria, y por otro a la falta de interés sobre el tema, o incluso a nuestra "incapacidad" para atraerla. De hecho, se intentó realizar de salida un planteamiento multicéntrico y así se ofertó en el contexto de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, y a través del Grupo de Trabajo Respiratorio, en diferentes reuniones, y de manera personal y escrita a todos los miembros del grupo y jefes de Servicio de la Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro país, pero sin éxito. Si bien es cierto que un diseño más ambicioso de la primera fase, podría haber evaluado la hipótesis de trabajo de forma más contundente, también lo es que transcurridos seis años, toda la información práctica y las líneas de investigación que se derivan de las fases 2 y 3 del estudio no existirían.

Debido a la necesaria prolongación del tiempo de reclutamiento durante la primera fase del estudio, y el planteamiento de inclusión consecutiva por problemas iniciales de suministro que nos obligaron a comenzar por el reclutamiento de los controles, se compararon pacientes procedentes de distintas estaciones de VRS, lo que podría teóricamente influir en la población de estudio seleccionada, por las diferencias potenciales en la virulencia del VRS según la estación.^{1-3,18,23-30} No obstante, los grupos eran basalmente comparables tanto demográfica como clínicamente, lo que hace poco probable que este hecho tuviese impacto alguno en las diferencias encontradas con el tratamiento con HELIOX.

Existen otras tres limitaciones de diseño, esenciales en nuestro trabajo, que afectan sobre todo a la primera y tercera fases del estudio: el tamaño de la muestra, la ausencia del carácter ciego y el empleo de los cambios en la puntuación clínica como parámetro evolutivo primario. A pesar del reducido número de participantes y la baja potencia del estudio para detectar pequeñas diferencias entre los grupos, todos los pacientes lo completaron tanto en la fase 1 como en la fase 3, los dos grupos fueron homogéneos y el tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande como para detectar diferencias en la mejoría de los parámetros evolutivos investigados, de acuerdo a la potencia, diferencias mínimas detectables y tamaño muestral fijados como válidos en el diseño inicial del estudio. Por otra parte, las puntuaciones clínicas, más allá de sus limitaciones conocidas, se emplean a menudo como elemento de investigación para proporcionar una medición objetiva de la mejoría clínica, y las medidas ya mencionadas en la sección de metodología podrían haber contrarrestado razonablemente el sesgo del observador.^{159,196,373} La necesidad de una mascarilla facial con reservorio sin reinhalación para aportar el HELIOX de un modo adecuado durante la fase 1 del estudio, junto con las modificaciones producidas en el timbre de voz o el llanto secundarias a la respiración con HELIOX, junto con el cambio significativo y fácilmente identificable en el ruido producido por el ventilador (fundamentalmente a través de la rama espiratoria del generador de flujo), impidieron el carácter ciego del estudio. Existen estudios con HELIOX en la literatura que afirman realizar un diseño doble ciego,^{15,287-289,355,441,473-475} pero creemos sinceramente que esto no es técnicamente posible, y que cualquiera que este familiarizado con el uso de este gas, reconoce fácilmente cuándo se está aplicando.

La elección arbitraria de un periodo de análisis de cuatro horas durante la primera fase del estudio, pretendía delimitar exclusivamente el efecto del HELIOX, ya que cuatro horas era el tiempo mínimo transcurrido entre la nebulización inicial de adrenalina y las siguientes. De este modo, como así se evidenció, el efecto beneficioso a las 4 horas, continuaba en el grupo tratado con HELIOX, pero de forma mucho más significativa que en el grupo control, sin que esta diferencia pudiese achacarse al efecto de la adrenalina. Por otro lado, el número medio de nebulizaciones fue similar en ambos grupos finalizado el estudio, por lo que tampoco parece que influyese en el resultado final observado en nuestros pacientes.

En la segunda fase, las deficiencias son evidentes e inherentes al propio diseño al tratarse de un estudio prospectivo observacional, intervencionista, no comparativo, no controlado. Sin embargo, la pretensión del mismo era comprobar la eficacia y seguridad del uso combinado de HELIOX y CPAP nasal con un montaje y dispositivo en concreto, y aplicado como técnica de rescate en pacientes que iban a ser intubados y ventilados mecánicamente. Una vez comprobado, la tercera fase nos permitiría, como así fue, comprobar el efecto diferencial que el HELIOX podía tener a la hora de realizar CPAP con estos pacientes, además de corroborar prospectivamente y comparativamente, los beneficios de esta técnica en estos pacientes, al margen de su uso con HELIOX o con aire-oxígeno.

Para la tercera fase, y de nuevo por las limitaciones aludidas inicialmente, el diseño escogido fue cruzado,^{476,477} tratando de compensar el reducido número de pacientes reclutables. No obstante, tal como se refleja en la sección 3.4.3.3.5 y en los resultados (3.5.3.), el estudio aprovechó todas las ventajas teóricas del diseño cruzado, con una potencia suficiente para el

tamaño muestral y las diferencias mínimas seleccionadas, y sin que hubiese evidencia de contaminación por arrastre.

Aunque en el propio diseño de nuestra primera fase del estudio está contemplada la administración de oxígeno suplementario a través de gafas nasales, y siendo conscientes de que podía constituir un elemento de confusión, ya que diluye de forma incuantificable la proporción de helio que alcanza la vía aérea del paciente, y la propia cánula con un flujo adecuado puede originar cierto grado de PEEP inadvertida,^{400,467} más pacientes en el grupo control que en el grupo HELIOX precisaron este suplemento (19 versus 6, respectivamente), con lo cual, de influenciar el resultado, habría en todo caso disminuido la diferencia entre el grupo control y el grupo tratamiento. Durante la fase cruzada de la tercera fase del estudio, tanto la FiO_2 como el nivel de presión fijados inicialmente, se mantuvieron constantes intencionadamente para eliminar su potencial papel de confusión en la evaluación de las variables primarias del trabajo, el puntaje clínico y la eliminación de anhídrido carbónico.

3.6.8. Discusión y actualización de la bibliografía

Desde que en 1999 se realizó el diseño de esta tesis y se hizo la pertinente revisión del problema, previo lógicamente al inicio de la investigación aplicada (véase apartados 2.1 y 2.2), han transcurrido 5 años de trabajo de campo, durante los cuales, han ido apareciendo nuevas aportaciones en la literatura realizadas por otros autores, que complementan, confirman o modifican las afirmaciones que en esos apartados, fundamento del presente trabajo, realizamos en su día. Por este motivo, incorporamos y comentamos aquellos trabajos que desde la perspectiva de la búsqueda sistemática y continuada de nuevas evidencias, suponen

una aportación sustancial a los contenidos de esta tesis, y que están relacionados directamente con aseveraciones realizadas por nosotros al respecto.

3.6.8.1. Etiología de la bronquiolitis: Metapneumovirus

Recientemente se ha descubierto un nuevo agente viral que ha sido involucrado en la etiología de la bronquiolitis aguda: el metapneumovirus.⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁴ Perteneciente a la familia de los Paramyxoviridae, ha sido últimamente identificado en los aspirados nasofríngeos de niños y adultos con infecciones respiratorias agudas de tracto respiratorio inferior en diversas partes del mundo.⁴⁷⁸⁻⁴⁹⁵ Este agente, cuya prevalencia no ha sido determinada aún en nuestro entorno,⁴⁸⁵ y que origina síndromes clínicos que oscilan entre cuadros catarrales leves y bronquiolitis y neumonitis, podría estar involucrado en los casos más severos de bronquiolitis aguda.^{480,486-495} Aunque su aislamiento e identificación sólo puede ser llevado a cabo en laboratorios de investigación, parece que además de ser un agente causal importante de bronquiolitis aguda, presenta una elevada tasa de coinfección con VRS, particularmente en los pacientes con afectación más grave.^{480,486-495} En definitiva, en los últimos años, se ha comenzado a señalar al metapneumovirus como una causa importante de enfermedad en lactantes y niños, con una presentación clínica similar a la bronquiolitis aguda, y con un probable papel en los casos más graves.⁴⁷⁸⁻⁴⁹⁵

3.6.8.2. Tratamiento de soporte: Alimentación con espesantes

Por las propias limitaciones éticas que supondría la realización de estudios prospectivos aleatorizados, no han aparecido nuevos estudios evaluando el papel de la oxigenoterapia

o la hidratación en el tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante. El manejo terapéutico básico de una bronquiolitis aguda se centra en asegurar la oxigenación e hidratación del paciente, administrando oxígeno suplementario en los pacientes hipóxicos y garantizando una adecuada hidratación, si es posible por vía oral o en su defecto por vía parenteral. Estas medidas constituyen el tratamiento de soporte de uso generalizado y uniformemente aceptado, y se mantiene de forma consensuada la recomendación como tratamiento de elección para dicha práctica (Véase 2.1.8.1).

El riesgo de broncoaspiración en pacientes con bronquiolitis aguda por VRS está aumentado incluso en los casos de afectación leve-moderada;^{125,496} la broncoaspiración de contenido gástrico puede producir un deterioro agudo de la situación respiratoria, neumonía, sensibilización a proteínas alimentarias e hiperreactividad bronquial.⁴⁹⁷ Aunque no se ha establecido una estrategia óptima de alimentación de estos pacientes, el fraccionamiento y espesamiento de las tomas podría mejorar la disfunción deglutoria y prevenir la aspiración.⁴⁹⁸⁻⁵⁰¹ En función de las evidencias existentes, esta práctica podría considerarse como una opción alternativa en el tratamiento de los lactantes con bronquiolitis aguda.

3.6.8.3. Tratamientos etiológicos: sin cambios.

No ha habido avances significativos en el tratamiento etiológico de la bronquiolitis aguda. Los trabajos más recientes confirman que el uso rutinario de antibióticos carece de efectos beneficiosos, no sólo en la bronquiolitis sino también en la neumonía por VRS, y que no sólo no está recomendado su uso sistemático en estos pacientes, sino que tampoco está justificado el despistaje rutinario de sepsis o meningitis bacterianas.⁵⁰²⁻⁵⁰⁹ En lo que a la ribavirina se refiere, Edell y col. publicaron un estudio

evaluando los efectos en la morbilidad a largo plazo de la administración precoz (menos de 5 días de evolución de la enfermedad) del tratamiento con ribavirina en combinación con broncodilatadores y corticosteroides sistémicos en 49 lactantes previamente sanos con bronquiolitis severa por VRS.⁴⁹⁹ Según sus resultados, el tratamiento resultó en una reducción significativa en la incidencia y severidad de la enfermedad reactiva persistente de la vía aérea así como en las hospitalizaciones relacionadas con procesos respiratorios, durante un año de seguimiento.⁴⁹⁹ Sin embargo, estos resultados deben valorarse con cautela, puesto que otros estudios previos, con periodos de seguimiento incluso más prolongados (hasta 5 años), no han demostrado estos beneficios.^{144,145,510} Más aun, la revisión Cochrane realizada por Ventre y Randolph, actualizada por última vez en Julio del 2004, concluye que las evidencias existentes únicamente apuntan que podría reducir los días en ventilación mecánica o la duración del ingreso de los niños más graves, sin que esté claramente justificada la relación coste-beneficio.⁵¹¹

Continúan por tanto sin existir evidencias de que la utilización de ribavirina pueda mejorar clínicamente, o reducir la mortalidad, de los pacientes con bronquiolitis aguda, salvo como una opción alternativa en pacientes con bronquiolitis de alto riesgo (cardio-neumopatía, inmunodeficiencia) y/o con bronquiolitis severa que requiere ventilación asistida.⁵¹¹

3.6.8.4. Inmunoterapia: El futuro podría pasar por los anticuerpos monoclonales

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, continúa siendo un tratamiento prometedor, para el que no existen evidencias definitivas sobre su utilidad. Únicamente los trabajos del equipo de Prince han abordado el papel terapéutico de los

anticuerpos monoclonales solos⁵¹² y en combinación con tratamiento anti-inflamatorio (acetónido de triamcinolona) en un modelo de rata de infección por VRS;⁵¹³ en este último estudio, el tratamiento combinado redujo la carga viral y las lesiones patológicas resultantes.⁵¹³ La fisiopatología de la enfermedad y la lógica nos indican que la combinación de un tratamiento antiinflamatorio con anticuerpos monoclonales y/o antivirales, aplicados en el momento adecuado, pueden constituir el tratamiento idóneo de la enfermedad, si bien, desconocemos las moléculas y el momento, y los resultados de que disponemos son limitados a la hora de hacer generalizaciones a nuestros pacientes.^{153,512-514}

3.6.8.5. Corticosteroides: Se confirma su falta de utilidad.

Durante este tiempo, ha aparecido un meta-análisis realizado por Garrison y col. que encuentra efectos positivos frente al placebo a nivel sintomático, y una discreta disminución en la duración de síntomas y la estancia media de hospitalización; sin embargo, los EACs incluidos son heterogéneos, no se excluyeron los pacientes con historia previa de sibilancias, las escalas clínicas utilizadas y en concreto la valoración de cambios en la oximetría eran muy variables, y la mejoría media en el score a las 24 horas tiene un valor discutible tanto por el modo de cálculo como por su significación.⁵¹⁵

Más recientemente, Schuh y col. han publicado que la administración precoz (primeras 4 horas de tratamiento) de altas dosis de dexametasona (1 mg / kg, vía oral, durante 5 días) puede ser beneficiosa en lactantes previamente sanos con bronquiolitis aguda moderada severa mediante: la reducción de la tasa de hospitalización a la mitad, con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 4 (IC95% 2-24); y la mejoría de su estado

respiratorio medido por una escala de valoración del estado respiratorio.⁵¹⁶ Estos hallazgos tan significativamente distintos con estudios anteriores comparables, podrían explicarse por la mayor dosis de dexametasona aplicada, la mayor precocidad en la inclusión de los pacientes en el estudio (en las primeras 48 horas de su evolución), en la población estudiada (sólo lactantes previamente sanos con un primer episodio) y/o en las variables evaluadas como resultado primario (tasa de hospitalización).⁵¹⁶ Sin embargo, deberíamos tomar en consideración algunas limitaciones importantes a la hora de interpretar este trabajo. Ningún estudio previo ha demostrado la existencia de ventajas en la administración de dosis supraterapéuticas de corticosteroides, mientras que su uso podría originar un riesgo elevado de efectos secundarios graves en sujetos susceptibles;¹⁵⁴⁻¹⁶⁴ estudios anteriores evaluando dosis similares y/o aplicando diseños similares no encontraron ningún beneficio;^{161,162} sólo se incluyó un centro de estudio, lo que originó una muestra relativamente pequeña (n=70); y aquellos pacientes más gravemente afectados y que podían requerir ingreso en UCIP, fueron excluidos del estudio. Además, el mecanismo de acción sugerido por los autores, no explica la atenuación de los efectos beneficiosos inicialmente encontrados, a lo largo de los días siguientes. También, se ha sugerido que la dexametasona podría haber beneficiado a los pacientes a través de su efecto antipirético, ya que casi el 60% de los pacientes del grupo tratado con corticosteroides estaba febril en el momento del ingreso.⁵¹⁷

3.6.8.6. Broncodilatadores: Parece que tampoco la adrenalina.

Los broncodilatadores se usan comúnmente en el tratamiento de la bronquiolitis aunque su eficacia no está clara, su uso no es

inocuo y se desconoce su relación coste-beneficio.^{1-7,175,182-217} Desde que se inició la revisión del problema, han ido apareciendo nuevos trabajos como el de Kellner y col., que en una revisión sistemática que recogía 8 estudios aleatorios controlados con un total de 485 niños, analizaban la efectividad de los broncodilatadores en la bronquiolitis aguda, encontrando que sólo producían una discreta mejoría a corto plazo en la puntuación clínica de pacientes con afectación leve a moderada, y siendo este beneficio de dudoso impacto real.⁵¹⁸ Esta revisión, actualizada por última vez en agosto de 2001, agrupaba a todos los broncodilatadores y los comparaba con placebo, sin analizar la eficacia relativa de los distintos tipos.⁵¹⁸ Aparecieron después nuevos trabajos que parecían encontrar ventajas en la aplicación de broncodilatadores adrenérgicos no selectivos (adrenalina) frente a los beta2-agonistas selectivos o el placebo, basándose en los beneficios teóricos adicionales que las propiedades alfa-adrenérgicas producirían sobre la vía aérea: vasoconstricción y reducción del edema.^{204-210,519-525} A falta de trabajos con mayor potencia y mejor diseño, las evidencias existentes señalaban a la adrenalina como el agente broncodilatador de elección en el tratamiento de la bronquiolitis aguda y una opción terapéutica eficaz en estos pacientes.^{204-210,519-525} Mientras tanto, otros broncodilatadores como los anticolinérgicos (ipratropio) o las xantinas (teofilina y derivados), continúan careciendo de evidencias que avalen su indicación en este contexto²¹¹⁻²²⁰, y tampoco han dado lugar a nuevos estudios evaluando su utilidad.

King y col. realizan una revisión sistemática cualitativa que evalúa la efectividad de tratamientos farmacológicos utilizados habitualmente en el tratamiento de la bronquiolitis aguda.⁵²⁶ Utilizan como fuentes MEDLINE y el registro de estudios aleatorios controlados de la Cochrane, y la búsqueda abarca todos los

estudios publicados exclusivamente en inglés desde 1980 hasta Noviembre de 2002 con un tamaño muestral mínimo de 10 pacientes.⁵²⁶ Finalmente incluyen 44 estudios: adrenalina (n=8), beta2-agonistas (n=13), corticosteroides (n=13) y ribavirina (n=10).⁵²⁶ Refieren que la mayoría de los trabajos existentes carecen del diseño y potencia estadística adecuados para detectar diferencias significativas entre los grupos de estudio, y que son pocos los ensayos que evalúan primariamente variables de importancia real para los padres o los clínicos, tales como la necesidad o la duración de la hospitalización.⁵²⁶ En el apartado adrenalina recogen 8 EAC con 660 pacientes en los que se compara la administración de adrenalina nebulizada frente a placebo y/o salbutamol, y concluyen que existen pocos estudios favoreciendo la utilización de adrenalina, y la mayoría de ellos con resultados positivos sólo a corto plazo.⁵²⁶ En lo que a los beta2-agonistas se refiere, incluyen 13 estudios muy heterogéneos con 956 pacientes, no encontrándose diferencias, o sólo a corto plazo, en la mayoría de los estudios; de los siete estudios incluidos en la revisión sistemática que valoraban la necesidad o la duración de la hospitalización, ninguno demostró diferencias significativas entre grupos.⁵²⁶ Concluyen que apenas existen evidencias que justifiquen la utilización rutinaria de ninguno de los tratamientos farmacológicos habitualmente utilizados en pacientes con bronquiolitis aguda, y que son necesarios nuevos estudios con diseño y tamaño muestral adecuados que permitan dilucidar las estrategias terapéuticas más efectivas en este contexto.⁵²⁶ Por lo tanto, la revisión sistemática de King y col. nos confirma que existen pocas evidencias que justifiquen la utilización rutinaria de ningún broncodilatador, beta 2 agonista selectivo, adrenérgico o anticolinérgico, en el tratamiento de la bronquiolitis aguda.⁵²⁶ Esta revisión posee algunas limitaciones, a pesar de la transparencia en

su metodología de búsqueda y en la declaración previa de intenciones: por un lado, la restricción a sólo dos bases de datos y a estudios exclusivamente en la lengua inglesa eleva significativamente el sesgo de información; y por otro, la no aplicación de un método meta-analítico cuantitativo, amparándose en la heterogeneidad de los estudios revisados, hace que sus conclusiones sean cualitativas y subjetivas.

Hartling y col. llevan a cabo una revisión sistemática para la Cochrane Library, actualizada por última vez en Noviembre de 2003, que analiza la utilidad de la adrenalina en el tratamiento de lactantes menores de dos años con bronquiolitis, en comparación con otros broncodilatadores o placebo.⁵²⁷ Incluye 14 estudios (1015 pacientes), con una mediana de 3 en la escala Jadad, y un enmascaramiento adecuado en 6 de los estudios y desconocido en los 8 restantes.⁵²⁷ Entre los estudios de pacientes hospitalizados comparando adrenalina y placebo (n=5), hubo un resultado favoreciendo a la adrenalina: el cambio en la escala clínica a los 60 minutos post-tratamiento (Diferencia media estandarizada (DME): -0.52; IC95%: -1.00; -0.03).⁵²⁷ En los estudios de pacientes ambulatorios (n=3), el cambio en la puntuación clínica a los 60 minutos (DME -0.81; -1.56; -0.07), la saturación de oxígeno a los 30 minutos (Diferencia media ponderada (DMP) 2.79; 1.50; 4.08), la frecuencia respiratoria a los 30 minutos (DMP -4.54; -8.89 - 0.19) y la "mejoría" del paciente (odds ratio (OR) 25.06; 4.95; 126.91) favorecieron el tratamiento con adrenalina.⁵²⁷ La frecuencia cardíaca a los 60 minutos postratamiento favoreció sin embargo al placebo (DMP 11.80; 5.20; 18.40).⁵²⁷ No se detectaron diferencias en las tasas de ingreso (OR 0.51; 0.18; 1.42) ni cambios en la saturación de oxígeno a los 60 minutos (DMP 1.20; -0.13; 2.53).⁵²⁷ En los estudios con pacientes hospitalizados comparando la adrenalina y el salbutamol (n=4), solamente uno de

los siete resultados evaluados resultó estadísticamente significativo: la frecuencia respiratoria a los 30 minutos favoreció a la adrenalina (DMP -5.12; -6.83; -3.41).⁵²⁷ Entre los estudios de pacientes ambulatorios (n=4), el cambio en la saturación de oxígeno a los 60 minutos (DMP 1.91; 0.38; 3.44), la frecuencia cardíaca a los 90 minutos (DMP -14.00; -22.95; -5.05), la frecuencia respiratoria a los 60 minutos post-tratamiento (DPP -7.76; -11.35; -4.17) y la "mejoría" (OR 4.51; 1.93; 10.53) favorecían a la adrenalina frente al salbutamol.⁵²⁷ No se redujo significativamente la tasa de ingresos (OR 0.40; 0.12; 1.33), y en los pacientes tratados con adrenalina se presentó con más frecuencia palidez a los 30 minutos postratamiento (OR 6.00; 1.33; 27.00).⁵²⁷ Se concluye que no existen pruebas suficientes para apoyar el uso de la adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis en pacientes hospitalizados, y que existen algunas evidencias que sugieren que la adrenalina puede ser más beneficiosa que el salbutamol y el placebo entre los pacientes ambulatorios, siendo necesarios nuevos estudios con muestra y diseño adecuados, que corroboren o descarten estas conclusiones.⁵²⁷ Lo cierto, es que esta revisión señala que la adrenalina nebulizada parece superior al placebo y al salbutamol en el manejo de pacientes no ingresados con bronquiolitis, pero no que sea capaz de prevenir su ingreso; y es que aunque la odds ratio de la adrenalina en comparación con el placebo en la reducción de la tasa de ingresos es de 0.51, el intervalo de confianza es amplio.⁵²⁷ Por otro lado, la validez de estas conclusiones puede verse reducida por las múltiples y diferentes variables evaluadas en cada estudio, lo que redujo significativamente el número de estudios incluidos en cada comparación estadística.⁵²⁷ A pesar de estas limitaciones, parece que existen evidencias sustanciales favoreciendo la utilización de

adrenalina en el tratamiento de lactantes no hospitalizados con bronquiolitis aguda.

Tanto el trabajo de King⁵²⁶ como el de Hartling⁵²⁷ coinciden en señalar una vez más las importantes deficiencias existentes en los estudios sobre broncodilatadores y bronquiolitis, la ausencia de evidencias contundentes en contra de su utilidad, y la necesidad de estudios adecuados en forma (tamaño muestral, diseño) y fondo (variables evaluadas de importancia real clínica, sanitaria o económica, a medio y largo plazo).

Un estudio clave, ya incluido en la revisión de King,⁵²⁶ y en la de Hartling⁵²⁷, es el realizado por Wainwright,⁵²⁸ que merece mención aparte por su elevada calidad metodológica y su peso relativo en las conclusiones obtenidas. Se trata de un estudio aleatorio controlado doble ciego comparando la administración de adrenalina nebulizada (3 dosis de 4 ml de adrenalina al 1% / dosis, cada 4 horas) frente a placebo (salino normal) en el tratamiento de 194 lactantes ingresados con bronquiolitis aguda.⁵²⁸ Se consideraron variables principales el tiempo de estancia hospitalaria (TEH) y el tiempo transcurrido hasta que el lactante estuvo listo para el alta (TTHLA); como variables secundarias se evaluaron los cambios en la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la escala de esfuerzo respiratorio, y la duración del tratamiento con oxígeno suplementario.⁵²⁸ El estudio tiene una buena calidad metodológica, con un cuatro en la escala de Jadad, y una potencia estadística del 85% para detectar diferencias significativas en las variables principales.⁵²⁸ No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos ni en el TEH (58.8 h versus 69.5 h, $p=0.16$) ni en el TTHLA (46.5 h versus 47.7 h, $p=0.86$).⁵²⁸ Entre los lactantes que requirieron oxígeno suplementario y líquidos intravenosos, el TTHLA fue significativamente más largo en los tratados con adrenalina (135.9

h, intervalo de confianza al 95% (IC95%): 96.9 – 191.3) que en el grupo placebo (80.2 h, IC 95%: 62.0 – 103.5)($p=0.02$).⁵²⁸ La necesidad de oxígeno suplementario en el momento del ingreso fue el factor con más influencia en la escala de severidad de la enfermedad y principal predictor del TEH y del TTHLA ($p<0.001$).⁵²⁸ No hubo cambios significativos en la frecuencia respiratoria, presión sanguínea, o escalas de esfuerzo respiratorio entre antes y después de cada tratamiento.⁵²⁸ La frecuencia cardíaca estuvo aumentada significativamente después de cada tratamiento con adrenalina ($p=0.02$ a $p<0.001$).⁵²⁸ Se concluye que la administración de adrenalina nebulizada a lactantes ingresados con bronquiolitis aguda, no reduce significativamente el tiempo de estancia hospitalaria o el tiempo transcurrido hasta que el lactante está listo para el alta.⁵²⁸ No obstante, es necesario señalar que los lactantes tratados con adrenalina tuvieron puntuaciones en las escalas clínicas más bajas después de todos los tratamientos, si bien la diferencia entre los grupos fue pequeña y de significación clínica trivial, no estando además asociada esta puntuación con una estancia o un tiempo de espera hasta el alta más cortos.⁵²⁸ Hay que reflexionar también sobre el hecho de que la frecuencia cardíaca aumentó significativamente después de cada tratamiento con adrenalina, y en aquellos lactantes que requirieron oxígeno suplementario y fluidoterapia intravenosa, el tiempo transcurrido hasta el alta fue significativamente mayor si fueron tratados con adrenalina en vez de placebo, lo que podría sugerir que la adrenalina no es útil, e incluso perjudicial, en pacientes ingresados.⁵²⁸

Los motivos que podemos encontrar para justificar las diferencias de los resultados de Wainwright con los de los trabajos previos son: el mayor tamaño muestral, y por tanto la menor probabilidad de haber cometido un error tipo I (rechazar la

hipótesis nula siendo cierta); el momento de reclutamiento (pacientes ya ingresados y por tanto con mayor tiempo de evolución que los que se reclutan en urgencias); y la edad de los pacientes incluidos (estudios previos^{209,522} habían demostrado una mayor eficacia de la adrenalina en pacientes menores de 6 meses).⁵²⁸ No obstante, hay que considerar que si bien la calidad del estudio es alta (Jadad de 4) y la aleatorización correcta, ésta no fue estratificada de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, factor considerado importante en la respuesta al tratamiento.⁵²⁸ En concreto, en el grupo placebo había la mitad de pacientes con enfermedad moderada que en el grupo tratado con adrenalina (16 vs 31, $p=ns$), pero más pacientes de máxima gravedad (24 vs 18, $p=ns$);⁵²⁸ si bien estas diferencias no eran estadísticamente significativas, si son cualitativamente llamativas. También hay que señalar que Wainwright y col., olvidan que la adrenalina es un tratamiento sintomático y de breve duración, que los pacientes recibieron a intervalos de 4 horas y sólo durante un total de 12 horas, cuando las variables principales de su estudio son a medio-largo plazo y aluden a los tiempos totales de estancia; no sabemos que habría ocurrido sobre estas variables si el tratamiento se hubiese mantenido tanto tiempo como hubiese durado su estancia en el hospital.⁵²⁸ Debemos añadir que hubo el doble de pacientes en el grupo tratamiento que en el grupo placebo que ni siquiera completaron las tres dosis pautadas, si bien sin significación estadística (10 vs 4, $p=0.11$).⁵²⁸ Además, aunque el diseño y la potencia del estudio son adecuados para detectar una diferencia superior a 28 horas (aproximadamente) entre ambos grupos,⁵²⁸ no son suficientes para el rango 0 – 28 horas, demasiado amplio como para desestimar su importancia en caso de existir diferencia.⁵²⁸ Todos estos factores mencionados, aunque son estadísticamente solventados en el trabajo ($p=ns$), pueden tener su importancia, en

nuestra opinión, más que los 13 latidos por minuto de diferencia media detectados entre el grupo adrenalina y el grupo placebo: 151 (147-156) vs 138 (134-142), ($p < 0,001$).⁵²⁸

Finalmente, Mull y col. han publicado el estudio aleatorio controlado más reciente sobre la aplicación de broncodilatadores en la bronquiolitis, realizado en 66 lactantes menores de 12 meses de edad que acuden a urgencias con un primer episodio de sibilancias precedido de una infección de vía aérea superior y con un grado de afectación clínica moderado (puntuación en la escala "RDAI" entre 8 y 15).⁵²⁹ Se nebulizó adrenalina racémica al 2.25% a una dosis de 0.9 mg / kg a 34 pacientes, y sulfato de albuterol a una dosis de 0.15 mg / kg a 32 pacientes, y se analizaron como resultados primarios los cambios en la puntuación clínica y en la frecuencia respiratoria, y como resultados secundarios, la saturación de oxígeno con aire ambiental, el tiempo de estancia en urgencias, la tasa de hospitalización y la tasa de recaída (re-asistencia en las 72 horas siguientes al alta).⁵²⁹ Los pacientes de ambos grupos mejoraron por igual en términos de escala clínica, frecuencia respiratoria y oxigenación, siendo dados de alta de urgencias más precozmente los lactantes tratados con adrenalina que los tratados con albuterol (90 minutos versus 120 minutos ($p = 0.01$)).⁵²⁹ La tasa de ingresos fue similar en ambos grupos: 47.1% en el grupo tratado con adrenalina frente al 37.5% en el grupo tratado con albuterol (riesgo relativo (RR) 1.25, IC 95%: 0.71-1.22).⁵²⁹ Tampoco hubo diferencias en la tasa de recaídas: 18.8% en el grupo adrenalina versus 42.1% en el grupo albuterol (RR 0.45; IC 95%: 0.14-1.41).⁵²⁹ Los efectos adversos fueron poco frecuentes y de incidencia similar en ambos grupos.⁵²⁹ Concluyen que los pacientes tratados con adrenalina fueron considerados aptos para ser dados de alta antes que los pacientes tratados con salbutamol, pero no se obtuvieron otros datos que avalen la eficacia mayor de

un tratamiento frente al otro, como tampoco se detectaron diferencias en la seguridad de su uso.⁵²⁹

El estudio de Mull y col. es el más reciente⁵²⁹, y por tanto no incluido en ninguna de las revisiones sistemáticas comentadas anteriormente.⁵²⁶⁻⁵²⁸ Este trabajo tampoco es capaz de demostrar diferencias significativas definitivas entre el tratamiento con adrenalina o con albuterol (salbutamol), salvo que los lactantes tratados en urgencias con adrenalina, son dados de alta 30 minutos antes que los tratados con salbutamol.⁵²⁸ Además tiene limitaciones: no incluye placebo; no especifica si los resultados fueron analizados en función de la "intención de tratar" o de manera independiente; y sobre todo, aunque la potencia es suficiente para detectar variaciones pequeñas en la escala clínica, el estudio carece de la potencia adecuada para detectar diferencias en las otras variables analizadas.⁵²⁹ Así, aunque las diferencias entre grupos en las tasas de hospitalización y recaída no eran estadísticamente significativas, si eran lo suficientemente llamativas como para preocuparse por esta falta de potencia. En cualquier caso, los datos aportados por este trabajo,⁵²⁹ no alteran las conclusiones de ninguna de las revisiones sistemáticas previas.⁵²⁶⁻⁵²⁸

Resulta difícil justificar la obstinación científica y práctica médicas existentes respecto a los broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, cuando incluso la justificación teórica de su aplicación en este contexto es limitada.^{34-40,45,46,530} El elemento clinicopatológico central de la bronquiolitis es la obstrucción, pero no secundaria a la broncoconstricción sino al acúmulo de secreciones y detritus celulares, y a la inflamación-necrosis de la vía aérea.^{45,46,530} Aún asumiendo que la broncoconstricción jugase un papel relevante en estos pacientes, se cree que los lactantes podrían tener receptores pulmonares

inadecuados para los beta2-agonistas (en número y madurez) y una respuesta de la musculatura lisa menor.^{45,46} Incluso si de verdad tiene efecto relajante sobre el músculo liso, podría aumentar de forma paradójica el grado de obstrucción por incremento de su colapsabilidad.⁵³⁰ Por otro lado, el subgrupo de pacientes que puede beneficiarse de su efecto, no está bien definido, no es identificable anticipadamente, el beneficio obtenido es limitado, y se desconoce todavía la relación riesgo-beneficio o coste-beneficio.^{518,526,527} Por si fuera poco, los beta2-agonistas no han demostrado su eficacia ni en los lactantes con sibilancias recurrentes, grupo de pacientes teóricamente mucho más proclives a presentar una respuesta positiva.⁵³¹ Además sabemos que los beta2-agonistas pueden aumentar el consumo de oxígeno.⁵³² Por todo ello, tiene poco sentido plantear la utilidad de un broncodilatador en este contexto, y no es de extrañar que los beneficios objetivos demostrados hasta la fecha con los beta2-agonistas sean nulos,^{518,526} y con los adrenérgicos limitados.^{204-210,518-529}

Por tanto, no existen en el momento actual evidencias científicas que justifiquen la utilización rutinaria de ningún broncodilatador en el tratamiento de lactantes con bronquiolitis aguda.^{1-7,175,182-217,518-529,533-542} Tampoco existen evidencias definitivas sobre la utilidad de la adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis aguda ni sobre su superioridad frente a otros tratamientos o el placebo, ni hay evidencias que demuestren que su utilización conlleve riesgos inaceptables para el paciente o que la adrenalina sea inferior a los beta2-agonistas o el placebo.^{518-529,533-542} Si la finalidad de la administración de broncodilatadores a lactantes menores de 12 meses previamente sanos con bronquiolitis aguda es prevenir su ingreso o reducir su estancia hospitalaria, creemos que no existe ninguna evidencia que

justifique esta práctica en el momento actual, ni con beta2-agonistas selectivos ni con agentes adrenérgicos.^{518-529,533-542} Si por el contrario buscamos el alivio sintomático y a corto plazo del paciente, podría estar justificado el ensayo terapéutico individualizado y vigilado con un broncodilatador, que deberá suspenderse en caso de no objetivarse beneficio.^{518-529,533-542} En el momento actual, las evidencias sugieren que el broncodilatador de elección es la adrenalina, y sus efectos beneficiosos son más probables en lactantes no hospitalizados, menores de 6 meses de edad, o con un tiempo de evolución más corto.^{518-529,533-542} En el caso de emplearse un beta2 agonista selectivo, la probabilidad de obtener beneficios es mayor en lactantes mayores de 6 meses, con hiperreactividad bronquial o sibilancias recurrentes, o alto riesgo de desarrollar de asma.^{1-7,175,182,183, 535,537,538,542.}

3.6.8.7. Aclaramiento de moco: Son necesarios más estudios

Una característica esencial de la bronquiolitis aguda, es la existencia de secreciones nasales profusas.^{1-3,165,166,543} Si bien no han aparecido nuevos estudios examinando el papel del aclaramiento de moco nasofaríngeo o desobstrucción nasofaríngea, si es cierto que se ha vuelto a poner de relieve su importancia y su utilidad en editoriales de expertos y revisiones de consenso, y la experiencia nos dice que los lactantes se benefician incuestionablemente del mantenimiento de la vía aérea nasal permeable.⁵⁴²⁻⁵⁴⁷ Desde un punto de vista práctico, es recomendable la aplicación de maniobras de desobstrucción de las vías aéreas superiores, antes de las tomas, a demanda y antes de cada terapia inhalatoria, pudiendo ayudarse de la administración previa de gotas nasales de suero fisiológico.^{542,543,547} Esta maniobra puede mejorar por sí misma el estado respiratorio del paciente, facilitar su nutrición y hacer innecesaria la administración de

medicación o bien aumentar la cantidad de fármaco inhalado que llega a las vías aéreas inferiores.⁵⁴²⁻⁵⁴⁷

La fisioterapia pulmonar, por el contrario, continúa siendo una práctica sin fundamentos en el contexto de la bronquiolitis aguda "anglosajona", pero no así en las escuelas francófonas, donde su papel es reconocido como útil, y se incluye en las revisiones de consenso como una práctica recomendable.^{542-544,546,548-551} Estas controversias, y la falta de evidencias definitivas, hacen recomendable la realización de nuevos estudios.

La desoxirribonucleasa recombinante humana (rhDNasa; Pulmozyme®, Genentech Inc.) es un nuevo agente mucolítico que actúa reduciendo la viscosidad del esputo mediante la digestión del ADN liberado en grandes cantidades por los neutrófilos lisados en las vías aéreas de los pacientes con bronquiolitis.⁵⁵² Al margen de casos clínicos aislados que sugieren que la instilación directa puede ser útil en el aclaramiento de secreciones retenidas o impactadas en la vía aérea de niños,^{553,554} dos estudios han evaluado recientemente la utilidad de este tratamiento en el tratamiento de la bronquiolitis aguda.^{552,555} Nastz y col. en un estudio aleatorizado controlado realizado en 86 lactantes tratados con DNasa nebulizada una vez al día durante 5 días, describen que los marcadores de las radiografías de tórax mejoraron significativamente en el grupo tratado con DNasa, pero sin cambios adicionales en ninguna de las otras variables evaluadas;⁵⁵² además un 25% de los pacientes inicialmente reclutados no concluyeron el estudio. Por otro lado, una serie de casos sugiere que este tratamiento podría haber evitado la intubación en dos lactantes con atelectasia masiva unilateral y que podría haber mejorado el cuadro clínico y radiológico de tres lactantes ya intubados.⁵⁵⁵ La DNasa es un tratamiento mucolítico

caro, que precisa de más estudios antes de plantearnos su utilidad rutinaria en la bronquiolitis aguda del lactante.

La administración de antihistamínicos, descongestionantes nasales o vasoconstrictores nasales, continúa sin estar recomendadas en este contexto.^{542,545,546,556-561}

3.6.8.8. Surfactante exógeno: más evidencias a favor.

Luchetti y col.⁵⁶² han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, que confirma lo reseñado por el también reciente estudio de Tibby y col.,⁵⁶³ y otros anteriores (véase 2.1.8.5.5.). En su estudio se reseña que la administración de surfactante en lactantes previamente sanos ventilados mecánicamente con fracaso respiratorio agudo secundario a bronquiolitis aguda complicada con atelectasias o neumonía, mejoró el intercambio gaseoso y la mecánica respiratoria, y acortó el tiempo de ventilación mecánica así como la estancia en la UCIP.⁵⁶² Aunque son necesarios estudios que determinen el momento y dosis óptimas, estas evidencias nos permiten considerar el surfactante como una opción alternativa en el tratamiento de la bronquiolitis aguda.

3.6.8.9. Nuevos tratamientos ensayados en la bronquiolitis aguda

3.6.8.9.1. Antileucotrienos: Montelukast

El Montelukast, un antileucotrieno utilizado en el tratamiento inflamatorio de pacientes asmáticos, se ha ensayado en el tratamiento de lactantes con bronquiolitis aguda.⁵⁶⁴ En este trabajo, Bisgaard y col. evalúan el efecto del Montelukast sobre la sintomatología a corto plazo después de padecida la bronquiolitis, y detectan ventajas sobre el placebo, en términos de reducción de síntomas pulmonares, fundamentalmente la tos.⁵⁶⁴ Este trabajo

abre una nueva línea de investigación en el tratamiento de la bronquiolitis aguda y una nueva opción en la búsqueda de un “nicho” para el montelukast, en nuestra opinión, y en la de otros autores.⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁷

3.6.8.8.2. Salino hipertónico

Teóricamente, la solución salina hipertónica puede revertir el edema alveolar mediante la absorción de agua desde la submucosa y disminuir la obstrucción en la vía aérea mediante la mejora en el aclaramiento de moco intraluminal, tal como se ha referido para diversas situaciones clínicas.⁵⁶⁸ Sarrell y col. evaluaron la utilidad de la solución salina hipertónica al 3% en el tratamiento ambulatorio de 65 lactantes con bronquiolitis.⁵⁶⁹ Simplemente sustituyendo la solución salina al 0.9% por salino hipertónico al 3% en la mezcla de suspensión de la terbutalina, lograron mejorar la severidad clínica, medida por puntaje clínico, respecto al grupo control.⁵⁶⁹ Más recientemente, Mandelberg y col. compararon la inhalación de 1.5 mg de adrenalina en 4 ml. de salino hipertónico al 3% o 4 ml. de salino al 0.9% en 52 lactantes hospitalizados con bronquiolitis aguda viral.⁵⁷⁰ Interesantemente, en aquellos niños en que se administró la solución salina al 3%, los síntomas y la duración del tiempo de hospitalización disminuyeron significativamente.⁵⁷⁰ En función de estos datos, y a la espera de nuevos y fácilmente justificables estudios, la utilización de salino hipertónico como excipiente de las medicaciones nebulizadas parece una medida simple, barata y segura en el tratamiento de nuestros lactantes con bronquiolitis aguda.

3.6.9. Propuesta de protocolo practico terapéutico para la bronquiolitis aguda

En función de los datos obtenidos durante la revisión crítica del problema y su actualización constante a lo largo de estos años, así como de los resultados obtenidos de la presente investigación sobre la aplicación terapéutica de HELIOX en este contexto, proponemos a continuación una guía practica de tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante, basada en el cuerpo de evidencia actualmente existente y los recursos potencialmente terapéuticos de que disponemos.

Por lo general, el tratamiento del paciente con bronquiolitis aguda se centrará en garantizar una buena oxigenación e hidratación (tratamiento de soporte) y una buena información-formación específica de los padres (Tabla 22).^{1-3,102-106,526,533-537,542,571,572} Los principales beneficios de su ingreso hospitalario consistirán en el mantenimiento de la vía aérea permeable (mediante lavados nasales con suero, aspiración suave de secreciones, tratamiento postural), la monitorización cuidadosa del estado clínico, el mantenimiento de una correcta hidratación y oxigenación, y la adecuada información / formación de los padres.^{1-3,102-106,526,533-537,542,571,572}

No se ha demostrado que ningún tratamiento farmacológico utilizado en la bronquiolitis aguda, sea capaz de alterar significativamente el curso natural de la enfermedad, sin embargo, algunos de ellos pueden prevenir la aparición de complicaciones y/o mejorar el confort del paciente. Aplicando la clasificación de los grados de recomendación recogida en la tabla 23,⁵⁷³⁻⁵⁷⁶ se resumen en las Tablas 24 y 25, las recomendaciones prácticas en el tratamiento de un lactante previamente sano con bronquiolitis

aguda típica, sobre las principales medidas terapéuticas disponibles y en función del cuerpo de evidencia actualmente existente.

Tabla 22. Temas esenciales en la información e instrucción de los padres de niños con bronquiolitis aguda.

1.- Fisiopatología y evolución de la enfermedad

2.- Mantenimiento de la vía aérea permeable

- Técnicas de desobstrucción de la vía aérea superior
 - o Maniobras
 - o Pauta (a demanda, antes de las tomas)
- Lavados nasales con gotas de suero salino fisiológico
- Posición en decúbito supino, elevación 30°, cuello en ligera extensión

3.- Importancia de una adecuada hidratación y técnica de alimentación

- Desobstrucción de la vía aérea antes de las tomas
- Fraccionamiento de las tomas (menos cantidad, más frecuente)
- Espesantes (cuando estén indicados)

4.- Signos de deterioro del estado clínico del niño (ante los cuales deberán buscar atención médica inmediata)

- Aumento de la frecuencia respiratoria
- Aumento del trabajo respiratorio, uso de musculatura accesorias.
- Crisis de apnea y/o cianosis
- Intolerancia alimentaria oral parcial o total
- Empeoramiento del estado general del niño

5.- Condiciones medioambientales idóneas

- No ambiente de humo de tabaco
- Reposo, tranquilidad, en domicilio
- Temperatura ambiental adecuada (19°C)

6.- Pauta de controles y seguimiento médico

7.- Adicionalmente, cuando el niño requiere hospitalización:

- Medidas de aislamiento (habitación de aislamiento, limitación visitas, lavado manos, mascarilla, guantes, gorro)
- Fármacos administrados
- Requerimientos de oxigenoterapia y monitorización

Tabla 23. Grados de recomendación: clasificación según el nivel de evidencia, significación e implicaciones prácticas.

Clase	Evidencias	Revisión de consenso	Recomendación práctica
A	Nivel óptimo (1 ó más estudios de nivel 1)	Evidencias excelentes, eficacia probada, recomendación definitiva	Siempre aceptable, seguridad probada definitivamente
B	Nivel elevado-bueno	Evidencias buenas, aceptable y útil	Aceptable, segura y útil, posible “tratamiento de elección”
C	Nivel regular-bajo	Evidencias regulares, pero aceptable y útil	Aceptable, segura y útil, posible “tratamiento alternativo”
D	Alguna evidencia, incompleta o con resultados contradictorios	Evidencia limitada para establecer una recomendación	Aplicable, aunque reconociendo sus limitaciones
E	No hay evidencia positiva o evidencia de efecto perjudicial	Inaceptable, carente de beneficio, puede ser peligrosa.	No recomendada

3.6.9.1. Evaluación inicial del paciente (Figura 41)

Una correcta anamnesis y exploración física, nos permitirá el diagnóstico de la bronquiolitis aguda, la identificación de criterios de riesgo y la evaluación del grado de afectación.

3.6.9.1.1. Datos anamnésticos

- 1) Edad (menor de dos años).
- 2) Estación (octubre a marzo).
- 3) Existencia de cuadro catarral alto en los días previos.
- 4) Crisis de apnea y/o cianosis.
- 5) Tolerancia alimentaria.
- 6) Antecedentes personales:
 - a) Episodios previos de sibilancias.
 - b) Cardiopatía / Enfermedad pulmonar crónica.
 - c) Inmunodepresión.
- 7) Antecedentes familiares de asma y/o atopia.
- 8) Entorno socio-familiar.

Tabla 24. Resumen de los grados de recomendación general de los diferentes tratamientos teóricamente aplicables en la bronquiolitis aguda (parte A). Cuando procede, se especifica el grado de recomendación para subpoblaciones específicas. (Véase texto para más detalle)

<i>Intervención terapéutica</i>	<i>Grado de Recomendación</i>
Tratamiento de Soporte	
Monitorización + Oxigenoterapia + Hidratación	B
Alimentación con espesantes naturales	C^(*)
Tratamientos etiológicos	
Antibióticos	E
Ribavirina	E / D⁽¹⁾
Inmunoterapia	
Inmunoglobulinas	E
Anticuerpos monoclonales	D^(*)
Otros Tratamientos	
Vitamina A	E
Hierbas Chinas (Shuang Huang Lian)	D
Interferón	E
Ketamina	E
Ventilación no invasiva	C^(*)
Ventilación mecánica invasiva	A
Surfactante exógeno	D / C⁽²⁾
Oxido nítrico	E
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria	D / C⁽²⁾
Oxigenación de membrana extracorpórea	C

(*) Tratamientos que podrían beneficiarse de nuevos estudios por la existencia de evidencias limitadas y/o resultados prometedores hasta la fecha.

(1) En pacientes con criterios de alto riesgo y/o bronquiolitis severa podría valorarse su administración (grado D)

(2) En pacientes que evolucionan a síndrome de distrés respiratorio agudo el grado de recomendación es C.

Tabla 25. Resumen de los grados de recomendación general de los diferentes tratamientos teóricamente aplicables en la bronquiolitis aguda (y parte B: Tratamientos anti-obstrucción). Cuando procede, se especifica el grado de recomendación para subpoblaciones específicas. (Véase texto para más detalle)

Intervención terapéutica	Grado de Recomendación
Tratamientos anti-inflamatorios	
Corticosteroides	E / D⁽¹⁾
Montelukast	E^(*)
Broncodilatadores	
Beta2-agonistas	E / D⁽²⁾
Adrenérgicos	C / B⁽³⁾
Anticolinérgicos	D
Xantinas	E^(*)
Aclaramiento de moco	
Maniobras de Desobstrucción Nasofaríngea	C^(*)
Fisioterapia pulmonar	D^(*)
Humidificación / Nebulización	D
Deoxirribonucleasa (rhDNasa)	D^(*)
Derivados de la cisteína	E
Salino hipertónico	D^(*)
Descongestionantes nasales	E
Antihistamínicos	E
Otros Tratamientos	
HELIOX	C^{(4)(*)}

(*) Tratamientos que podrían beneficiarse de nuevos estudios por la existencia de evidencias limitadas y/o resultados prometedores hasta la fecha.

(1) En pacientes con afectación grave que desarrollan síndrome de distrés respiratorio agudo podría valorarse su administración (grado D)

(2) En pacientes mayores de 6 meses, con hiperreactividad bronquial y/o sibilancias recurrentes y/o riesgo de asma, podría estar justificado un ensayo terapéutico, con suspensión en ausencia de respuesta positiva (grado D)

(3) De aplicarse un broncodilatador la adrenalina es el de elección (grado C), especialmente en lactantes no hospitalizados y menores de 6 meses de edad (grado B), siempre con suspensión de no objetivarse respuesta positiva.

(4) Más eficaz cuanto mayor es la afectación del paciente, puede suspenderse transcurrida una hora si no se objetiva mejoría. Su uso en combinación con CPAPnasal como tratamiento de rescate constituye una alternativa grado C.

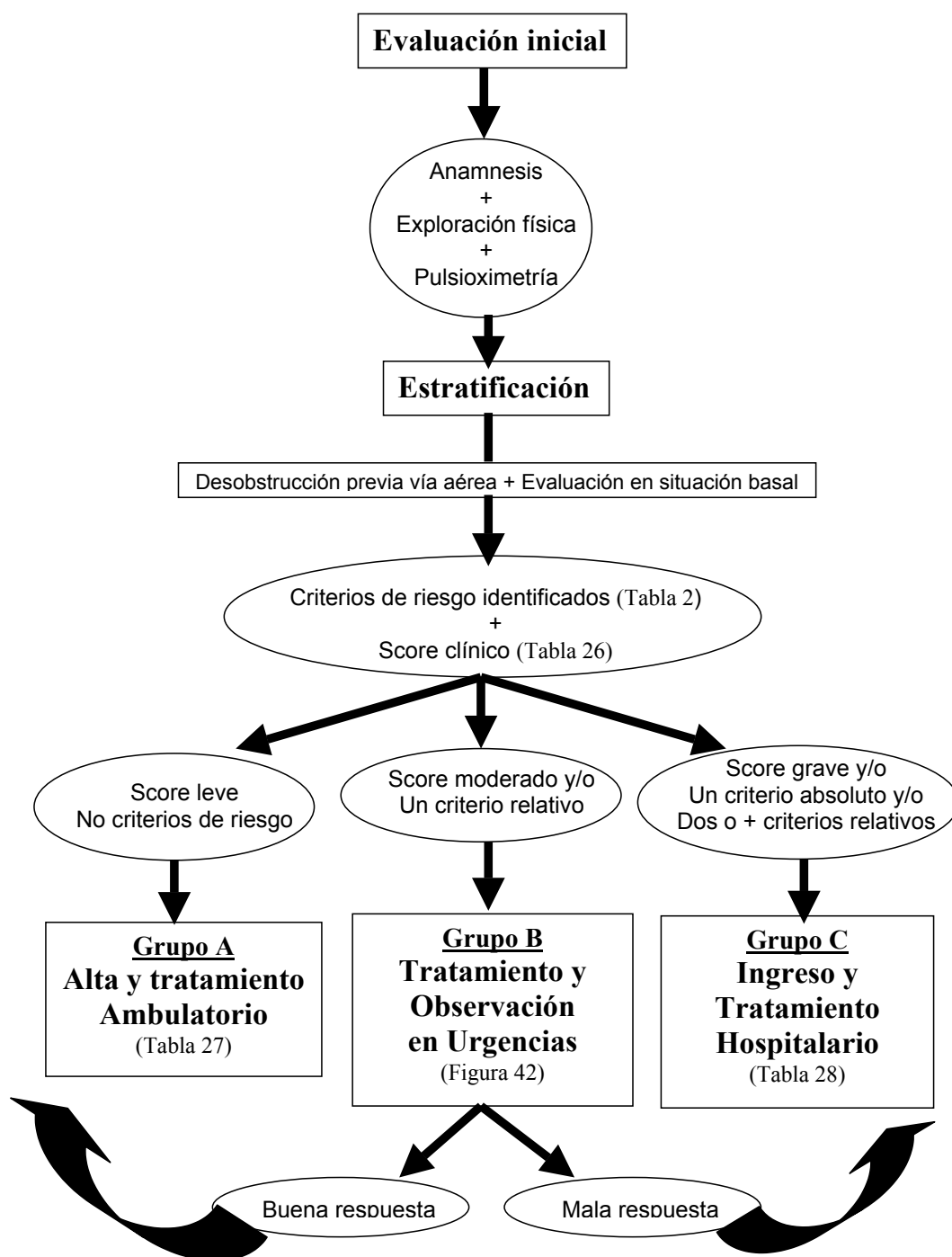


Figura 41. Esquema práctico de actuación ante un paciente con sospecha de bronquioltis aguda (Véase texto para explicación).

Tabla 26. Escala objetiva de valoración del grado de afectación del paciente con bronquiolitis aguda. Normas de aplicación e interpretación.

	0	0,5	1	2
SatO₂	SatO ₂ ≥ 95%, en aire ambiente	95% > SatO ₂ ≥ 90%, en aire ambiente	SatO ₂ ≥ 90, con FiO ₂ > 0.21	SatO ₂ < 90, con FiO ₂ > 0.21
Murmullo vesicular	Normal	Discretamente desigual	Marcadamente desigual	Disminuido / ausente
Sibilancias espiratorias	Ninguna	Leves	Moderadas	Intensas
Musculatura accesoria	Ninguna	Leve	Moderada	Máxima
Función cerebral	Normal	Agitado cuando es estimulado	Deprimido / agitado	Marcadamente deprimido / coma

A.- Normas de aplicación:

- El paciente debe estar en condiciones lo más cercanas posible a la basal.
- Se realizará previamente una adecuada desobstrucción de las vías aéreas superiores (lavado nasal y aspiración suave de secreciones nasofaríngeas).
- El puntaje post-desobstrucción será el empleado en la estratificación del paciente.
- Cuando se administre medicación, la comparación del puntaje obtenido antes /después, servirá para valorar la respuesta al tratamiento.

B.- Escala de Wood-Downes modificada

C.- Interpretación de la escala:

- Afectación **leve**: 0 a 3 puntos.
- Afectación **moderada**: 4 a 7 puntos.
- Afectación **grave**: 8 o más puntos.

3.6.9.1.2. Datos exploratorios

- 1) Estado general del paciente
- 2) Signos de cuadro respiratorio alto (fluxión y/o obstrucción nasal)
- 3) Taquipnea
- 4) Utilización de musculatura accesoria (retracciones, tiraje)
- 5) Auscultación (sibilancias espiratorias y/o disminución murmullo vesicular y/o roncus y/o crepitantes finos)

3.6.9.1.3. Exploraciones complementarias

- 1) Medición de saturación arterial de oxígeno transcutánea mediante *pulsioximetría*. Debe realizarse *sistemáticamente*, asegurándose la correcta medición e interpretación de la lectura (paciente tranquilo, no artefactos, onda correcta).
- 2) Se realizará únicamente en casos seleccionados:
 - a) *Rx. de tórax*:
 1. Ante sospecha clínica de complicaciones ventilatorias.
 2. En pacientes con deterioro clínico agudo.
 3. Si enfermedad cardiopulmonar grave crónica.
 - b) *Pruebas rápidas de detección de VRS* :
 1. Lactantes menores de 2 meses.
 2. Pacientes inmunodeprimidos.
 3. Pacientes graves con enfermedad moderada-severa.
 4. En el control de brotes hospitalarios.
 - c) *Hemograma/Hemocultivo*: ante sospecha clínica de sepsis.
 - d) *Gasometría*: pacientes graves (UCIP), valoración de pH.

3.6.9.2. Estratificación del paciente (Figura 41)

Una vez diagnosticado al paciente de bronquiolitis aguda, determinaremos la actitud terapéutica a seguir en función de:

- a.- La presencia de **criterios de riesgo** (Tabla 2)

b.- El grado de afectación del paciente, objetivado mediante la aplicación de una **escala clínica de severidad** (Tabla 26).

Es importante antes de la estratificación, realizar una buena *desobstrucción de las vías respiratorias altas* (lavado nasal con suero y aspiración suave de secreciones), y hacer la evaluación con el paciente en condiciones lo más cercanas posible a la basal. La comparación de la puntuación pre y post succión, y pre y post administración de medicación nebulizada nos indicará la necesidad o no de tratamiento farmacológico, y la respuesta o no al tratamiento, respectivamente.

Tabla 27. Grupo A: Alta y Tratamiento Ambulatorio.

1.- Instrucción – Formación adecuada de los padres (Tabla 22).

2.- Permeabilización de vía aérea superior.

- Tratamiento postural (decúbito supino, 30° elevación, cuello ligeramente extendido).
- Lavados nasales con suero fisiológico y maniobras de desobstrucción: a demanda, y siempre antes de las tomas.

3.- Pauta de alimentación.

- Fraccionamiento de las tomas.
- Espesante: crema de arroz 4 gr (1 cacito) por cada 30 cc.

4.- Sólo en pacientes procedentes de grupo B que tuvieron buena respuesta a beta2-agonista (salbutamol), se valorará su prescripción domiciliaria inhalado con cámara espaciadora.

5.- Antitérmico (paracetamol o ibuprofeno).

Con la combinación de estos datos, diferenciaremos tres grupos terapéuticos:

Grupo A. Alta y tratamiento ambulatorio (Tabla 27)

1. Score leve
2. Pacientes del grupo B con buena respuesta al tratamiento.

Grupo B. Tratamiento y Observación en Urgencias (Figura 42)

1. Score moderado y/o
2. Un criterio relativo de riesgo

Grupo C.- Ingreso y tratamiento hospitalario (Tabla 28)

1. Score grave y/o
2. Un criterio absoluto de riesgo y/o
3. Dos o más criterios relativos de riesgo
4. Pacientes del grupo B con mala o nula respuesta al tratamiento.

Tabla 28. Grupo C: Ingreso y Tratamiento en planta hospitalaria.

1. Valorar individualizadamente la realización de exploraciones complementarias.
2. Medidas de aislamiento y protección de diseminación nosocomial.
3. Monitorización
 - 1) Saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría
 - 2) Clínica – Aplicación repetida de escala de valoración
 - 3) Si apneas, monitorización de frecuencia cardiaca y respiratoria.
- 4.- Medidas generales
 1. Fluidoterapia intravenosa: necesidades basales + pérdidas extra
 2. Permeabilización vía aérea superior (lavados+aspiración+posición)
 3. Antitérmico
- 5.- Tratamiento específico
 1. **Adrenalina nebulizada**, 3 mg/dosis, a demanda.
 2. **HELIOX 70/30**, a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación, manteniendo Sat > 91% (si es necesario, suplementar oxígeno a través de gafas nasales, colocadas por debajo de mascarilla).

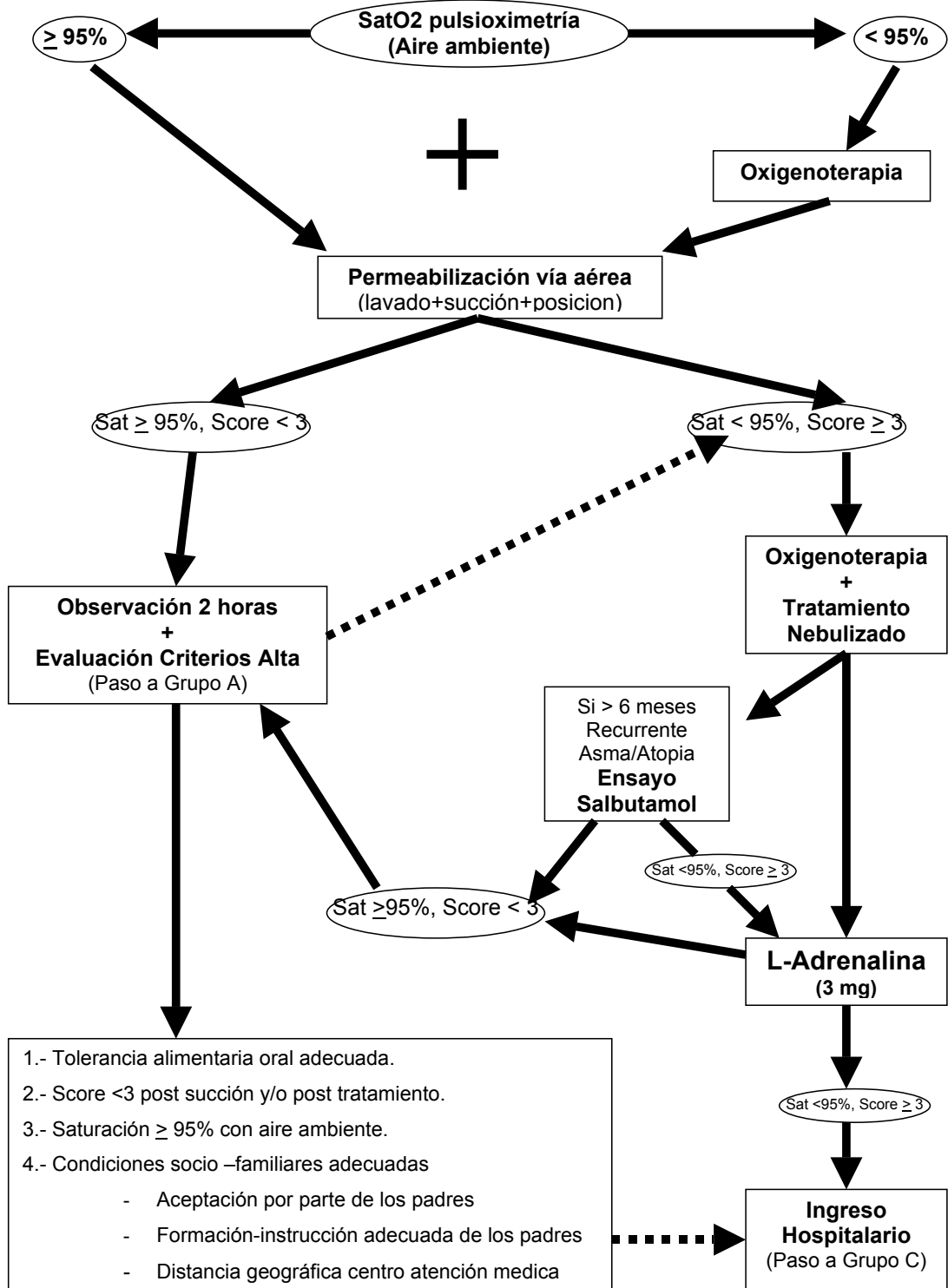


Figura 42. Grupo B: Tratamiento y Observación en Urgencias (véase texto)

3.6.9.3. Tratamiento

Grupo A. Alta y tratamiento ambulatorio (Tabla 27)

Seguiremos la pauta señalada en la Tabla 27, que incluye la pauta de información e instrucción de los padres reseñada en la Tabla 22.

Grupo B. Tratamiento y Observación en Urgencias (Figura 42)

Seguiremos el algoritmo señalado en la Figura 42, con atención a las siguientes aspectos:

a) Normas de Observación

El período de observación se prolongará durante *al menos 2 horas*, y durante este tiempo y en todos los casos se realizará:

1. Pulsioximetría
2. Controles clínicos periódicos
3. Desobstrucción de la vía aérea superior (lavados + succión + postura)
4. Información-instrucción de los padres

Tendremos en consideración durante la observación que :

- a. Si $\text{satO}_2 < 95\%$ en cualquier medición: *oxigenoterapia*.
- b. Si $\text{score} \geq 3$ post-succión en cualquier medición: *tratamiento nebulizado*.
- c. Si $\text{score} \geq 3$ post-tratamiento nebulizado: *paso a grupo C* (Tabla 28)
- d. Si se produce deterioro agudo y/o detección de nuevos criterios de riesgo: *paso a grupo C* (Tabla 28)

Concluido el periodo de observación, evaluamos los criterios de alta domiciliaria:

- a) SI cumple todos los criterios, pasará a grupo A (Tabla 27).
- b) NO cumple todos los criterios, pasará a grupo C (Tabla 28).

b) Criterios de alta domiciliaria (paso a grupo A) tras periodo de observación

1. Tolerancia alimentaria oral adecuada.
2. Score < 3 post succión y/o post tratamiento.
3. Saturación \geq 95% con aire ambiente.
4. Condiciones socio –familiares adecuadas
 - Aceptación por parte de los padres
 - Formación-instrucción adecuada de los padres
 - Distancia geográfica a centro de atención medica

c) Tratamiento nebulizado

a) Si el paciente es mayor de 6 meses, sibilante recurrente, asma, atopia, historia familiar sugestiva: prueba terapéutica con **Salbutamol** (solución para nebulización):

(1) Dosis 0.03 ml / Kg (máx 1 ml.) completando con 2-3 ml SSF, administrado en 10-15 minutos.

(2) Comparamos score pre y post nebulización:

a) Mejoría (score < 3): *Observación (2 horas)*

b) No mejoría (score \geq 3): *Pasa a b) (adrenalina).*

b) En todos los demás pacientes: **L-adrenalina** nebulizada

(1) Dosis 3 mg al 1:1000 (1mg/ml), en 10-15 minutos,

(2) Comparamos score pre y post nebulización:

a) Mejoría (score <3) y: Observación (2 horas) (véase Figura 42)

b) No mejoría (score \geq 3): Pasa a grupo C (véase Tabla 28).

GRUPO C.- Ingreso y tratamiento hospitalario:

a) Tratamiento en planta hospitalaria (Tabla 28)

b) Criterios de ingreso en Cuidados Intensivos Pediátricos

- b.1. Empeoramiento del estado general.
- b.2. Hipoxia (saturación < 91%) con $FiO_2 > 0.40$.
- b.3. Falta de respuesta al tratamiento.
- b.4. Alto riesgo de deterioro agudo.

c) Tratamiento en Cuidados Intensivos Pediátricos

- c.1. Monitorización en régimen de asistencia intensiva.
- c.2. Medidas de aislamiento y protección de diseminación nosocomial.
- c.3. Mantenimiento de la vía aérea permeable (postura, succión, lavados nasales).
- c.4. Adrenalina nebulizada a demanda (si fuera necesario, nebulización continua). Valorar realizar la nebulización utilizando como excipiente salino hipertónico al 3%.
- c.5. Terapia con HELIOX 70/30 a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación, manteniendo $SatO_2 > 91\%$ (si fuese necesario, suplementaríamos oxígeno a través de gafas nasales colocadas por debajo de la mascarilla).
- c.6. Soporte ventilatorio con presión positiva, en orden ascendente, según respuesta:
 - 1º.No invasivo : CPAP o BiPAP, nasal o facial con/sin HELIOX (preferiblemente CPAP nasal con HELIOX si se dispone de esta opción).
 - 2º.Invasiva: Ventilación en modo controlado por presión, con estrategia protectora, hipercapnia permisiva, y relajación neuromuscular del paciente.
 - 3º Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (seguir protocolo específico de VAFO para bronquiolitis).⁵⁷⁷⁻⁵⁸⁰

c.7. Otros tratamientos condicionales (valorables de forma individualizada y en casos particulares):

1. Corticoides: En pacientes que desarrollan SDRA.
2. Ribavirina: Poco recomendable, valorar únicamente en pacientes inmunocomprometidos.
3. Inmunoglobulinas: En general no recomendable.
4. Surfactante exógeno: Valorar su necesidad en todo lactante con bronquiolitis intubado y ventilado mecánicamente. Especialmente indicado en aquellos lactantes que desarrollan un SDRA secundario a la infección por VRS.
5. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria: Siempre indicada en situación de fracaso de la ventilación mecánica convencional y antes de proceder a métodos de oxigenación de membrana extracorpórea. Indicaciones más precoces o electivas en centros con experiencia o con protocolos de VAFO específicos.⁵⁷⁷⁻⁵⁸⁰
6. Oxigenación de membrana extracorpórea: En pacientes con insuficiencia respiratoria refractaria a todas las medidas anteriormente mencionadas.

3.7. CONCLUSIONES

1. No existen en el momento actual tratamientos contrastadamente eficaces en el tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante que sean capaces de modificar la historia natural de la enfermedad, por lo que no hay evidencias que justifiquen el uso rutinario e indiscriminado de cualquier terapia distinta del tratamiento de soporte en estos pacientes.
2. La literatura revela que aunque el HELIOX carece de efectos farmacológicos intrínsecos, su comportamiento físico le otorga propiedades terapéuticas en pacientes con patologías que dan lugar a una obstrucción del flujo aéreo, constituyendo un tratamiento de sostén que permite "ganar tiempo" en la evolución de la enfermedad y que puede prevenir la instauración de medidas terapéuticas más agresivas.
3. A pesar de la escasez relativa de estudios específicamente pediátricos de primer nivel sobre su utilización, el HELIOX constituye un tratamiento inocuo, seguro y de efectividad variable en diversos procesos obstructivos de la vía aérea de los niños, a tenor del cuerpo de evidencia existente.
4. El tratamiento electivo con HELIOX administrado no invasivamente a lactantes en respiración espontánea a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación parece ser eficaz para mejorar la situación respiratoria en los lactantes afectados de bronquiolitis aguda moderada-grave, de una manera sencilla, inocua, segura y no invasiva.

5. La administración electiva de HELIOX a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación a lactantes con bronquiolitis aguda y afectación moderada-grave, es capaz de mejorar la situación clínica respiratoria de estos pacientes, lo cual se objetiva por la notable mejoría experimentada en la puntuación clínica y por la disminución de la taquicardia y la taquipnea concomitantes.
6. El tratamiento con HELIOX administrado no invasivamente en lactantes en respiración espontánea a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación disminuye el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivo Pediátricos en casi dos días con respecto al tratamiento convencional, lo que sugiere que el HELIOX, además de eficaz, puede ser también un tratamiento eficiente.
7. La combinación de HELIOX y presión positiva continua nasal no invasiva parece segura y eficaz en el tratamiento de lactantes con bronquiolitis aguda severa refractaria a los tratamientos habituales, e incluso en aquellos pacientes resistentes al tratamiento con HELIOX a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación.
8. El uso combinado de HELIOX con presión positiva continua nasal disminuye el trabajo respiratorio de los pacientes, reflejado tanto en la mejoría del puntaje en la escala clínica como en la disminución de la taquipnea; además mejora su intercambio gaseoso, evidenciado por el incremento de la saturación arterial de oxígeno y sobre todo por la marcada reducción en los niveles de anhídrido carbónico.

9. El tratamiento con presión positiva continua nasal, ya sea con aire-oxígeno o con HELIOX, mejora de forma segura y eficaz el estado respiratorio clínico (puntaje en la escala clínica) y gasométrico (niveles de anhídrido carbónico y saturación arterial de oxígeno) de los lactantes con bronquiolitis aguda refractaria al tratamiento convencional; pero cuando esta modalidad se realiza con HELIOX en vez de aire-oxígeno, este tratamiento es notablemente más eficaz, lográndose el doble de mejoría en el puntaje clínico y una disminución un 80% superior en los niveles de anhídrido carbónico con el tratamiento con HELIOX que con aire-oxígeno.
10. En el momento actual no existen dispositivos específicos para la realización de ventilación no invasiva con HELIOX en niños, pero con las precauciones adecuadas parece que las adaptaciones que realizamos para su administración con un equipo comercial de ventilación no invasiva, son suficientes para poder aplicarla con seguridad y eficacia, y sin interferencias en el funcionamiento del dispositivo.
11. El tratamiento combinado de HELIOX con presión positiva continua nasal puede proporcionar tiempo para que otros agentes terapéuticos hagan su efecto o para que la enfermedad se resuelva de forma natural, y podría estar evitando intervenciones más agresivas, como la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, tal como sugieren nuestros datos.
12. El tratamiento con HELIOX constituye una opción terapéutica de rescate segura y eficaz que debería ser considerada en todo

paciente con bronquiolitis aguda grave refractaria al tratamiento convencional, antes de la intubación endotraqueal y la instauración de ventilación mecánica invasiva.

13. Los beneficios del tratamiento con HELIOX, tanto administrado con mascarilla con reservorio como en combinación con presión positiva, comienzan durante la primera hora de su administración y persisten mientras se mantiene el tratamiento, sugiriendo que una hora puede constituir un periodo ventana suficiente para detectar a respondedores y no respondedores al tratamiento.
14. El HELIOX puede constituir una nueva alternativa en el tratamiento de la bronquiolitis aguda del lactante, no obstante son precisos más estudios que delimiten específicamente su papel, indicaciones y modalidad de administración idóneas, y aclaren el lugar exacto que debe ocupar en el esquema terapéutico de la bronquiolitis aguda del lactante.
15. Dada la falta de alternativas terapéuticas con eficacia demostrada en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, y considerando las ventajas hasta la fecha constatadas de la aplicación de HELIOX en este contexto, creemos que éste podría considerarse como un tratamiento de primera línea para los lactantes afectados de bronquiolitis moderada o grave.
16. Cuando se administre HELIOX a un lactante con bronquiolitis aguda, de forma inicial debería realizarse a través de mascarilla con reservorio sin re-inhalación, y en caso de no objetivarse respuesta positiva o que ésta sea insuficiente,

aplicaríamos el HELIOX en combinación con presión positiva continua nasal no invasiva.

3.8. Perspectivas futuras

Los resultados de nuestro trabajo sobre la utilización del HELIOX en el tratamiento la bronquiolitis aguda, sólo satisfacen parcialmente los objetivos primarios que en su día nos planteamos, y generan una multitud de nuevos interrogantes antes de que podamos realizar recomendaciones definitivas sobre su utilidad, su forma de aplicación o sus indicaciones concretas. No obstante, creemos que tienen la entidad suficiente como para garantizar que se lleven a cabo nuevos estudios, que indudablemente son necesarios para confirmar y contrastar nuestros hallazgos y responder a las nuevas cuestiones que se plantean: cómo se ve influenciada la respuesta al HELIOX por otros factores como el patrón subyacente predominante (restrictivo-obstructivo), el tiempo de evolución previa de la enfermedad, o los factores demográficos; momento óptimo de inicio del tratamiento con mascarilla o con presión positiva; concentración idónea y porcentaje mínimo eficaz de HELIOX; evaluación de nuevas interfases; detección a priori de respondedores y no respondedores; pautas concretas de utilización, duración y destete del tratamiento; desarrollo y valoración de estrategias de ventilación no invasiva protectoras; y por supuesto, estudios coste-efectividad de cualquiera de las variantes de tratamiento que hemos propuesto.

Para garantizar en mayor medida el éxito e impacto de estos estudios, resulta recomendable tratar de evitar los defectos presentes en nuestro trabajo, mediante un diseño más ambicioso y riguroso, probablemente multicéntrico (para garantizar un número adecuado de pacientes), y con un soporte económico y humano

adecuados, algo que resulta difícil en el momento actual en nuestro país. En este sentido sería falso por nuestro parte no reconocer la satisfacción que nos produce que los resultados de nuestro trabajo hayan condicionado ya la puesta en marcha de al menos dos estudios multicéntricos internacionales, uno en el Reino Unido (protocolo B.R.E.A.T.H.E, Bronchiolitis RCT: Emergency Assisted Therapy with Heliox- an Evaluation) y otro en Santiago de Chile, tratando de reproducir y mejorar nuestro trabajo, y en cuyos diseños hemos sido invitados a colaborar activamente. Estas líneas independientes ya abiertas, suponen un reconocimiento al esfuerzo de estos años, y garantizan, cuando menos, que se pueda arrojar más luz sobre la utilidad del HELIOX en la bronquiolitis aguda.

Menos claro aún está el papel del uso combinado del HELIOX con ventilación no invasiva en pacientes pediátricos. Considerando las propiedades físicas ya mencionadas del HELIOX, y extrapolando los datos objetivos de su aplicación combinada con ventilación no invasiva en modelos experimentales, en pacientes adultos, y también nuestra propia experiencia, parece que las indicaciones pediátricas potenciales del uso combinado de ventilación no invasiva y HELIOX serían:

- 1.- Niños en respiración espontánea que reciben tratamiento con HELIOX y en los que la oxigenación que se obtiene es inadecuada.
- 2.- Niños en ventilación no invasiva en los que la ventilación lograda no es adecuada y/o que requieren presiones elevadas o en ascenso.
- 3.- Niños en ventilación no invasiva en los que por su patología de base/indicación, es deseable la aplicación de una estrategia protectora.

Nuestros datos hasta la fecha apoyan las dos primeras indicaciones, pero en la era de la protección pulmonar, la tercera

indicación abre una línea de investigación apasionante e interesante, que puede tener importantes aplicaciones e implicaciones prácticas. Aquí precisamente, se centra nuestra actual línea de investigación, en continuidad con la segunda y tercera fases del presente estudio: el desarrollo y evaluación de estrategias que aprovechen la ventajosa relación flujo-presión de esta modalidad de soporte ventilatorio.

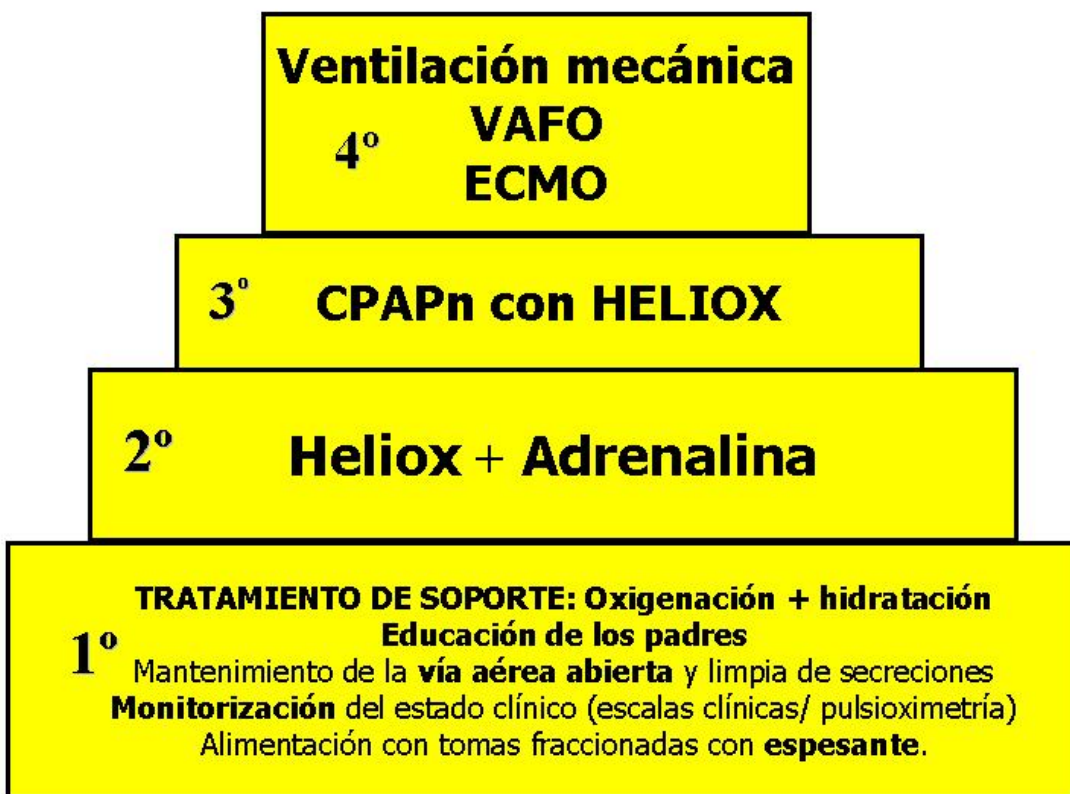


Figura 43. Escalera terapéutica de la bronquiolitis aguda del lactante - 2005. Interpretación personal del esquema terapéutico de la bronquiolitis aguda en función de las mejores evidencias existentes y de nuestra experiencia personal, sin olvidar la necesidad de aplicarlo finalmente en el contexto único de cada paciente individual.

En la Figura 43 se representa la escalera terapéutica progresiva de la bronquiolitis aguda, desde un perspectiva individual y personal, pero honesta y consecuente, que trata de integrar las mejores evidencias existentes con nuestra experiencia

personal, sin olvidar la necesidad de contextualizarlo en el paciente individual. Somos conscientes de que probablemente estemos “sobreponderando” el peso específico de las evidencias actualmente existentes para algunos de los tratamientos incluidos en el mismo, y especialmente del HELIOX, eje fundamental del presente trabajo, y elemento central de nuestro algoritmo terapéutico. Sin embargo, y aunque son necesarios todavía más estudios de alta calidad que confirmen los resultados obtenidos y delimiten mejor sus indicaciones y metodología de aplicación, las evidencias que aportamos con el presente trabajo junto con el hecho de que *menos del 1% de nuestros pacientes han alcanzado el último escalón terapéutico desde que este esquema se implantó en nuestra Unidad hace 5 años*, nos empujan a seguir investigando con ilusión, con ambición y con optimismo sobre el tema... y a seguir tratando con HELIOX a nuestros lactantes con bronquiolitis aguda, mientras no se demuestre lo contrario.



BIBLIOGRAFÍA

*“La vida es demasiado corta
para ser pequeña”*

Benjamín Disraelí

BIBLIOGRAFÍA

*"El mundo es de quien nace para conquistarlo
y no de quien sueña que puede conquistarlo"*

Fernando Pessoa

A.- POR ORDEN DE APARICIÓN EN EL TEXTO

1. Everard ML. Bronchiolitis. Origins and optimal management. *Drugs* 1995;49:885-96.
2. Everard ML. Acute Bronchiolitis and pneumonia in infancy resulting from respiratory syncytial virus. En: Taussig LM, Landau LI Ed. *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby, St Louis;1999:580-95.
3. Wohl MEB. Bronchiolitis. En: Chernick V, Boat TF Ed. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. WB Saunders, Philadelphia;1998:473-485.
4. Pilar Orive FJ, Casado Flores J, García Teresa MA, Rodríguez Nuñez A, Quiroga Ordoñez E, Cambra Lasaosa F, et al. Infecciones respiratorias agudas en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1998;48:138-42.
5. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:479-81.
6. Lugo RA, Nahata M. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993;12:95-116.
7. Rodríguez Nuñez A, Martínón-Torres F, Martínón Sánchez JM. Empleo de corticoides y broncodilatadores en el lactante con bronquiolitis. *An Esp Pediatr* 1999;128(supl):S24-S29.
8. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282:1440-6.
9. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104:1334-1341.
10. Manthous CA, Morgan S, Pohlman A, Hall JB. Heliox in the treatment of airflow obstruction: a critical review of the literature. *Respir Care* 1997;42:1034-1042.
11. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 1990;98:693-98.

12. Shiue ST, Gluck EH. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *J Asthma* 1989;26;26:177-80.
13. Tobias JD, Nichols DG. Croup, upper airway obstruction and status asthmaticus. In Tobias JD(ed): *Pediatric Critical Care: The Essentials*. Futura Publishing Co., Inc., Armonk, NY, 1999; 37-56.
14. Paret G, Dekel B, Vardi A, et al. HELIOX in respiratory failure secondary to bronchiolitis: a new therapy. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:322-3.
15. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998;26:1731-36.
16. Engle S, News GH. Proliferative mural bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1940;15:219-229.
17. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. *Am J Dis Child* 1979;798-802.
18. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
19. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992;151(9):638-51.
20. Cantani A. Bronchiolitis in infants. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:195-6.
21. Walsek C, Boler AM, Zwierski S. Lower respiratory tract infections in the pediatric patient. *Lippincotts Prim Care Pract* 1999;3:93-107.
22. Laurichesse H, Dedman D, Watson JM, Zambon MC. Epidemiological features of parainfluenza virus infections: laboratory surveillance in England and Wales, 1975-1997. *Eur J Epidemiol* 1999;15(5):475-84.
23. Lukic-Grlic A, Bace A, Lokar-Kolbas R, Loffler-Badzek D, Drazenovic V, Bozikov J, et al. Clinical and epidemiological aspects of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Eur J Epidemiol* 1999;15(4):361-5.
24. Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. [Clinical epidemiological study of lower respiratory tract illness with wheezing in children under 2 years of age and its risk factors]. *An Esp Pediatr* 1999;50(4):379-83.
25. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, al Jumaah S, Stephens D, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics* 1997;99(3):E9.
26. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infectons in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors

- and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993;92:501-4.
27. Davies HD, Matlow A, Petric M, Glazier R, Wang EEL. Prospective comparative study of viral, bacterial, and atypical organism identified in pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:371-375.
 28. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126(2):212-9.
 29. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996;129(3):390-5.31.
 30. Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O, Leegaard J. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 1987;3(3):153-60.
 31. Newth CJ, Hammer J. Pulmonary function in ventilated infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(6):438-41.
 32. Newth CJ. Time course of severe respiratory syncytial virus infection in mechanically ventilated infants. *Acta Paediatr* 2000;89(8):893-5.
 33. Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(3):176-83.
 34. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101-9.
 35. McLean KH. The pathology of acute bronchiolitis; a study of its evolution. II. The repair phase. *Australas Ann Med* 1957;6(1):29-43.
 36. McLean KH. The pathology of acute bronchiolitis; a study of its evolution. I. The exudative phase. *Australas Ann Med* 1956;5(4):254-67.
 37. Castleman WL, Dungworth DL, Schwartz LW, Tyler WS. Acute respiratory bronchiolitis: an ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in rhesus monkeys exposed to ozone. *Am J Pathol* 1980;98(3):811-40.
 38. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970;23(1):7-18.

39. Wohl MEB. Bronchiolitis. *Pediatr Ann* 1986;15:307-313.
40. Price JF. Acute and long-term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990;168 Suppl:414-21.
41. Dubois AB. Resistance to breathing. *Handbook Physiol. Am Physiol Soc.* 1964;1:451-62.
42. Nunn JF. Diffusion and alveolar/capillary permeability. In: Nunn JF, de. *Applied Respiratory Physiology*. London: Butterworth, 1987:184-206.
43. O´Brodovich HM, Haddad GG: The functional basis of respiratory pathology. En: Kendig´s *Disorders of the Respiratory Tract in children*. Chernick V, Kendig EL (Eds). Philadelphia, WB Saunders, 1990, 3-47.
44. Wood LDH, Engel LA, Griffin P, et al. Effect of gas physical properties and flow on lower pulmonary resistance. *J Appl Physiol* 1976;41:234-44.
45. Hughes DM, Lesouef PN, Landau LI. Effect of salbutamol on respiratory mechanics in bronchiolitis. *Pediatr Res* 1987;22(1):83-6.
46. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Henry RL, Elphick MC. Nebulised therapy in acute severe bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58(4):279-82.
47. Macklem PT. Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol Rev* 1971;51(2):368-436.
48. Menkes HA, Traystman RJ. Collateral ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1977;116(2):287-309.
49. Welliver RC. Immunologic mechanisms of virus-induced wheezing and asthma. *J Pediatr* 1999;135:14-20.
50. Chanock RM, Kapikian AZ, Mills J, Kim HW, Parrott RH. Influence of immunological factors in respiratory syncytial virus disease. *Arch Environ Health* 1970;21(3):347-55.
51. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, Hart CA. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997;76(3):210-4.
52. Hussell T, Openshaw PJ. Immunological determinants of disease caused by respiratory syncytial virus. *Trends Microbiol* 1996;4(8):299-300.
53. Graham BS. Immunological determinants of disease caused by respiratory syncytial virus. *Trends Microbiol* 1996;4(7):290-3.
54. Tripp RA, Moore D, Jones L, Sullender W, Winter J, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus G and/or SH protein alters Th1 cytokines, natural killer cells, and neutrophils responding to pulmonary infection in BALB/c mice. *J Virol* 1999;73(9):7099-107.

55. Bitko V, Velazquez A, Yang L, Yang YC, Barik S. Transcriptional induction of multiple cytokines by human respiratory syncytial virus requires activation of NF-kappa B and is inhibited by sodium salicylate and aspirin. *Virology* 1997;232(2):369-78.
56. Tang YW, Graham BS. T cell source of type 1 cytokines determines illness patterns in respiratory syncytial virus-infected mice. *J Clin Invest* 1997;99(9):2183-91.
57. Blyth DI, Pedrick MS, Savage TJ, Bright H, Beesley JE, Sanjar S. Induction, duration, and resolution of airway goblet cell hyperplasia in a murine model of atopic asthma: effect of concurrent infection with respiratory syncytial virus and response to dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19(1):38-54.
58. Noma T, Mori A, Yoshizawa I. Induction of allergen-specific IL-2 responsiveness of lymphocytes after respiratory syncytial virus infection and prediction of onset of recurrent wheezing and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):816-26.
59. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr* 1994;83(11):1151-5.
60. Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995;346(8978):789-90.
61. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(1):19-27.
62. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319(17):1112-7.
63. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Group Health Medical Associates. Thorax* 1995;50(10):1067-72.
64. Martinez FD. Viral infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1644-7; discussion 1647-8.
65. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994;49(12):1189-91.
66. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992;13(1):6-10.

67. Carlsen KH, Larsen S, Orstavik I. Acute bronchiolitis in infancy. The relationship to later recurrent obstructive airways disease. *Eur J Respir Dis* 1987;70(2):86-92.
68. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101:617-9.
69. Ackerman BD. Acute bronchiolitis: a study of 207 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1962;1:75-81.
70. Portnoy B, Haynes B, Salvator MA, et al. The peripheral white blood count in respiratory infection. *J Pediatr* 1966;68:181-188.
71. Wang EE, Law BJ, Stephens D, Langley JM, MacDonald NE, Robinson JL, et al. Study of interobserver reliability in clinical assessment of RSV lower respiratory illness: a Pediatric Investigators Collaborative Network for Infections in Canada (PICNIC) study. *Pediatr Pulmonol* 1996;22(1):23-7.
72. Simoes EA, Roark R, Berman S, Esler LL, Murphy J. Respiratory rate: measurement of variability over time and accuracy at different counting periods. *Arch Dis Child* 1991;66(10):1199-203.
73. Berman S, Simoes EA, Lanata C. Respiratory rate and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1991;66(1):81-4.
74. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):106-9.
75. Davies HD, Wang EE, Manson D, et al. Reliability of chest radiograph in the diagnosis of lower Respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:600-604.
76. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998;14(3):181-4.
77. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogrige N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990;26(4):209-11.
78. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998;351(9100):404-8.
79. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):219-25.
80. Reina J, Ros MJ, Del Valle JM, Blanco I, Munar M. Evaluation of direct immunofluorescence, dot-blot enzyme immunoassay, and shell-vial culture

- for detection of respiratory syncytial virus in patients with bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(11):1018-20.
81. Lipson SM, Krilov LR. Comparison of the rapid second generation directigen((R)) EIA with cell culture and immunofluorescence for the detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates. *Clin Diagn Virol* 1994;2(2):105-12.
 82. Hadziyannis E, Sholtis W, Schindler S, Yen-Lieberman B. Comparison of VIDAS with direct immunofluorescence for the detection of respiratory syncytial virus in clinical specimens. *J Clin Virol* 1999;14(2):133-6.
 83. Goyenechea A, Razon R, Savon C, Valdivia A, Chacon D, Sarmiento L. Rapid detection of respiratory syncytial virus by indirect immunofluorescence in infants hospitalized with acute respiratory disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996;91(4):489-90.
 84. Hite SA, Huang YT. Microwave-accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol* 1996;34(7):1819-20.
 85. Murphy P, Roberts ZM, Waner JL. Differential diagnoses of influenza A virus, influenza B virus, and respiratory syncytial virus infections by direct immunofluorescence using mixtures of monoclonal antibodies of different isotypes. *J Clin Microbiol* 1996;34(7):1798-800.
 86. Todd SJ, Minnich L, Waner JL. Comparison of rapid immunofluorescence procedure with TestPack RSV and Directigen FLU-A for diagnosis of respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol* 1995;33(6):1650-1.
 87. Barnes SD, Leclair JM, Forman MS, Townsend TR, Laughlin GM, Charache P. Comparison of nasal brush and nasopharyngeal aspirate techniques in obtaining specimens for detection of respiratory syncytial viral antigen by immunofluorescence. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(9):598-601.
 88. Margolis PA, Ferkol TW, Marsocci S, Super DM, Keyes LL, McNutt R, et al. Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness. *J Pediatr* 1994;124(4):552-60.
 89. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335(8700):1259-61.
 90. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145(2):151-5.
 91. Skaufle ML. Pulse oximetry to determine severity of bronchiolitis. *Am Fam Physician* 1995;51(2):346, 351.

92. Waite I, Walker RW, Sharples A, Dearlove O. Bronchiolitis. Isolated pulse oximetry readings are unreliable. *Bmj* 1995;310(6986):1065.
93. Pavon D, Castro-Rodriguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(6):423-7.
94. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998;157(4):331-5.
95. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997;45(6):473-81.
96. Abreu e Silva FA, Brezinova V, Simpson H. Sleep apnoea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1982;57(6):467-72.
97. Colditz PB, Henry RL, DeSilva LM. Apnoea and bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Aust Paediatr J* 1982;18(1):53-4.
98. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Murono K, Takimoto M, Fujita K. White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38(6):596-600.
99. De Weerd W, Twilhaar WN, Kimpen JL. T cell subset analysis in peripheral blood of children with RSV bronchiolitis. *Scand J Infect Dis* 1998;30(1):77-80.
100. Friis B, Andersen P, Brenøe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 1984;59:2038-45.
101. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics* 1997;99(5):681-6.
102. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;1205-1207.
103. Reynolds EOR. Arterial blood gas tensions in acute disease of lower respiratory tract infections. *Br Med J*;1963:1192-1195.
104. Simpson H, Matthew DJ, Inglis JM, George EL. Virological findings and blood gas tensions in acute lower respiratory tract infections in children. *Br Med J* 1964;2:629-632.
105. Outwater KM, Crone RK. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J DisChild* 1984;138:1071-1075.
106. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994;71(5):463-9.

107. Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(3):163-6.
108. Cahill J, Moore KP, Wren WS. Nasopharyngeal continuous positive airway pressure in the management of bronchiolitis. *Ir Med J* 1983;76(4):191-2.
109. Beasley JM, Jones SE. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283(6305):1506-8.
110. Tobin MJ. Principles and practice of mechanical ventilation. McGraw-Hill, New York; 1984.
111. Frankel LR, Lewiston NJ, Smith DW, Stevenson DK. Clinical observations on mechanical ventilation for respiratory failure in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:307-11.
112. Smith PG, el-Khatib MF, Carlo WA. PEEP does not improve pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1295-8.
113. Krafte-Jacobs B, Holbrook PR. Ribavirin in severe respiratory syncytial virus infection. *Crit Care Med* 1994;22:541-543.
114. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:870-4.
115. Priftis K, Everard M, Milner AD. Outcome of severe acute bronchiolitis needing mechanical ventilation. *Lancet* 1990;335(8689):607.
116. Lebel MH, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1431-7.
117. Hoehn T, Krause M, Krueger M, Hentschel R. Treatment of respiratory failure with inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation in an infant with respiratory syncytial virus pneumonia and bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 1998;65:477-480.
118. Medbo S, Finne PH, Hansen TW. Respiratory syncytial virus pneumonia ventilated with high-frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr* 1997;86:766-8.
119. Duval EL, Leroy PL, Gemke RJ, van Vaught AJ. High-frequency oscillatory ventilation in RSV bronchiolitis patients. *Respir Med* 1999;93:435-440.
120. Khan JY, Kerr SJ, Tometzki A, Tyszczyk L, West J, Sosnowski A et al. Role of ECMO in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:91-94.

121. Meyer TA, Warner BW. Extracorporeal life support for the treatment of viral pneumonia: collective experience from the ELSO registry. Extracorporeal Life Support Organization. *J Pediatr Surg* 1997;32:232-6.
122. Steinhorn RH, Green TP. Use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: the national experience, 1983-1988. *J Pediatr* 1990;338-42.
123. Van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child* 1990;65(11):1237-9.
124. Van Steensel-Moll HA, Van der Voort E, Bos AP, Rothbarth PH, Neijens HJ. Respiratory syncytial virus infections in children admitted to the intensive care unit. *Pediatrie* 1989;44(7):583-8.
125. Khoshoo V, Edell D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104(6):1389-90.
126. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with RSV infection. *J Pediatr* 1988;113:266-271.
127. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1207-14.
128. Liebelt EL, Qi K, Harvey K. Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants aged 90 days or younger with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(5):525-30.
129. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Jama* 1998;279(11):875-7.
130. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:739-44.
131. Samson L, Cooke C, Macdonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Paediatr Child Health* 1999;4:195-9.
132. Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis - a double-blind trial. *Br Med J* 1966;5479:83-85.

133. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. In: The Cochrane Library, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software.
134. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1996;97(1):137-40.
135. Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1986;61(6):593-7.
136. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB, et al. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr* 1990;117(5):792-8.
137. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991;325(1):24-9.
138. Johnson EM. Developmental toxicity and safety evaluations of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(Supl):S85-7.
139. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:829-834.
140. Ohmit SE, Moler FW, Monto AS, Khan AS. Ribavirin utilization and clinical effectiveness in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Clin Epidemiol* 1996;49(9):963-7.
141. Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham GL. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. Pediatric Critical Study Group. *J Pediatr* 1996;128(3):422-8.
142. Law BJ, Wang EE, MacDonald N, McDonald J, Dobson S, Boucher F, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. *Pediatrics* 1997;99(3):E7.
143. Edell D, Bruce E, Hale K, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants: a preliminary report. *Pediatr Pulmonology* 1998;25:154-158.

144. Krilov LR, Mandel FS, Barone SR, Fagin JC. Follow-up of children with respiratory syncytial virus bronchiolitis in 1986 and 1987: potential effect of ribavirin on long term pulmonary function. The Bronchiolitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(3):273-6.
145. Long CE, Voter KZ, Barker WH, Hall CB. Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1023-1028.
146. Decker JA, Seitz TA, Shults RA, Deitchman S, Tucker SP, Belinky BR, Clark NJ. Occupational exposures to aerosolized pharmaceuticals and control strategies. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18(Suppl 2):100-2.
147. Englund JA, Piedra PA, Ahn YM, Gilbert BE, Hiatt P. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1994;125(4):635-41.
148. Wang EEL, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection (Cochrane Review): In: *The Cochrane Library, Issue 1, 1999*. Oxford: Update Software.
149. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997;99:454-461.
150. Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, Hemming V. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997;100:937-942.
151. Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW, Brandt CD, Parrot RH, Burch B, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1882-1886.
152. Rimensberger PC, Burek-Kozłowska A, Morell A, Germann D, Eigenmann AK, Steiner F, et al. Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:209-216.
153. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in

- intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998;178:1555–1561.
154. Connolly JH, Field CM, Glasgow JF, Slattery CM, MacLynn DM. A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Scand* 1969;58:116–120.
155. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethason efficacy study. *J Pediatr* 1997;131:919-21.
156. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849–853.
157. Bulow SM, Nir M, Levin E. Prednisolone treatment for respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:e77.
158. Leer JA, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969;117:495–503.
159. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13–18.
160. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:162–166.
161. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-5.
162. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997;130:191-6.
163. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
164. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(6):967-76.

165. Postiaux G. Kinésithérapie respiratoire de l'enfant Les techniques de soins guidées par l'auscultation pulmonaire. Segunda Edición. Paris, De Boeck & Larcier, 1999.
166. Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management. *Lung* 1990;168:396-405.
167. Porter AL. Physiotherapy in the treatment of bronchiolitis and bronchopneumonia in babies and young children. *Physiotherapy* 1967;53:333-5.
168. Webb MS, Martin JA, Carlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985;60:1078-1079.
169. Viviano GG, Reale A, Iannelli M. Validity and limitations of respiratory physiotherapy in children. *Pediatr Med Chir* 1990;12:155-6
170. Hardy KA, Wolfson MR, Schidlow DV, Shaffer TH. Mechanics and energetics of breathing in newly diagnosed infants with cystic fibrosis: effect of combined bronchodilator and chest physical therapy. *Pediatr Pulmonol* 1989;6(2):103-8.
171. Nicholas KJ, Dhouieb MO, Marshall TG, Edmunds AT, Grant MB. An evaluation of chest physiotherapy in the management of acute bronchiolitis: changing clinical practice. *Physiotherapy* 1999;85(12):669-74.
172. Clemens CJ, Taylor JA, Almquist JR, Quinn HC, Mehta A, Naylor GS. Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? *J Pediatr* 1997;130(3):463-6.
173. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough syrups in pediatrics. *Pediatrics* 1978;62(1):118-22.
174. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics* 1997;99(6):918-20.
175. Makela MJ, Ruuskanen O, Ogra PL. Treatment of respiratory syncytial virus infections in children. *Ann Med* 1994;26(5):341-3.
176. Taussig LM. Mists and aerosols: new studies, new thoughts. *J Pediatr* 1974;84:619-22.
177. Parmar M. The myth of mist therapy. *Indian J Pediatr* 1987;54(5):615-8.
178. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Gunay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40(3):252-5.

179. Gibson LE. Use of water vapor in the treatment of lower respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:100-3.
180. Szilagyí PG. Humidifiers and other symptomatic therapy for children with respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(6):478-9.
181. Burke GW, Carrington CB, Strauss R, Fink JN, Gaensler EA. Allergic alveolitis caused by home humidifiers. Unusual clinical features and electron microscopic findings. *Jama* 1977;238(25):2705-8.
182. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta 2-agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997;100:233-239.
183. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(11):1166-72.
184. Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992;67(3):289-93.
185. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr* 1995;15(1):77-84.
186. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H, Reister T. Bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1994;17(2):81-5.
187. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997;38(8):326-8.
188. Klassen TP. Determining the benefit of bronchodilators in bronchiolitis. When is there enough benefit to warrant adoption into clinical practice? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(11):1120-1.
189. Cengizlier R, Saraclar Y, Adalioglu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39(1):61-3.
190. Rusconi F, Sideri S. Efficacy of epinephrine with salbutamol in treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1996;128(3):441-3.
191. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol* 1991;10(1):36-9.
192. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118(5):807-11.
193. Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(1):249-61.

194. Serwint J. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1995;95(2):320.
195. Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr* 1994;124(1):131-8.
196. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117(4):633-7.
197. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):361-8.
198. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994;93:907-912.
199. Ho L, Collins G, Landau LI, Le Souef P. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:1061-64.
200. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986;2:1424-5.
201. Prendeville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax* 1987;42:86-91.
202. Bharti S, Bharti B, Goraya JS, Poddar B, Parmar VR. Harmful effects of aerosolized bronchodilator therapy in bronchiolitis. *Indian Pediatr* 1999;36(10):1052-3.
203. Lugo RA, Salyer JW, Dean JM. Albuterol in acute bronchiolitis--continued therapy despite poor response? *Pharmacotherapy* 1998;18(1):198-202.
204. Lenney W, Milner AD. Alpha and beta adrenergic stimulants in bronchiolitis and wheezy bronchitis in children under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1978;53(9):707-9.
205. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-4.
206. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126:1004-7.

207. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas Síncope, et al. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:686-92.
208. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: The response to epinephrine. *Pediatrics* 1987;79:939-45.
209. Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-151.
210. Henderson AJ, Arnott J, Young S, Warshawski T, Landau LI, LeSouef PN. The effect of inhaled adrenaline on lung function of recurrently wheezy infants less than 18 months old. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(1):9-15.
211. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reissman J, Shields M, Kovesi T, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992;90:920-3.
212. Rubin BK, Albers GM. Use of anticholinergic bronchodilaton in children. *Am J Med* 1996;100:49s-53s
213. Seidenberg J, Masters IB, Olinsky A, Phelan PD. Effect of ipratropium bromide on respiratory mechanics in infants with acute bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1987;23:169-72
214. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipatropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983;58:925-6
215. Sammartino LP, Lines D. Efficacy of ipratropium bromide by metered dose aerosol and aerochamber in acute paediatric bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1997;33:459
216. Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992;67:289-93.
217. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
218. Brooks LJ, Cropp GJ. Theophylline therapy in bronchiolitis. A retrospective study. *Am J Dis Child* 1981;135:934-6
219. Labbe A, Billet P, Paire M, Storme B, Sablayrolles B, Vanlieferinghen P, et al. Treatment of acute bronchiolitis in infants by oral suspension theophylline. Double-blind study in 62 children. *Pediatric* 1985;40:195-9.
220. DeBuse P, Cartwright D. Respiratory syncytial virus with apnoea treated with theophylline. *Med J Aust* 1979;2(6):307-8.

221. Isaacs D. Production of interferon in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64:92-95.
222. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2a interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:653-658
223. Sung RY, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alfa-2^a. *Arch Dis Child* 1993;69:440-2.
224. Higgings PG, Barrow GI, Tyrrell DA, Isaacs D, Gauci CL. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection. *Antiviral Res* 1990;14:3-10.
225. Portnoy J, Hicks R, Pacheco F, Olson L. Pilot study of recombinant interferon alpha-2a for treatment of infants with bronchiolitis induced by respiratory syncytial virus. *Antimicrob Agents chemother* 1988;32:589-591.
226. Quinlan KP, Hyani KC. Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:25-30
227. Pinnock CB, Douglas RM, Martin AJ, Badcock NR. Vitamin A status of children with a history of respiratory syncytial virus infection in infancy. *Aust Paediatr J* 1988;24:286-9.
228. Neuzil KM, Gruber WC, Chytil F, Stahlman MT, Engelhardt B, Graham BS. Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1994;124:433-436.
229. Dowell SF, Papic Z, Bresee JS, et al. Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: A randomized, placebo-controlled trial in Santiago. Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:782-786.
230. Kjølhede CL, Chew FJ, Gadomski AM, Marroquin DP. Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. *J Pediatr* 1995;126:807-812.
231. Bresee JS, Fischer M, Dowell SF, Jonhston BD, Biggs VM, Levine RS, Lingappa JR et al. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:777-782.
232. Wang YH, Xu KJ, Jiang WS. Experimental and clinical study of shuanghuanglian aerosol in treating acute respiratory tract infections. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1995;15:347-50.

233. Kong XT, Fang HT, Jiang GQ, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child* 1993;68:468-71.
234. Ma R. Antiviral and interferon-inducing effect of fang-gan mixture. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1990;10:222-4.
235. Liu C, Douglas RM. Chinese herbal medicines in the treatment of acute respiratory infections: a review of randomized controlled clinical trials. *Med J Aust* 1998;169:579-582.
236. Leclerc F, Riou Y, Martinont A. Inhaled nitric oxide for a severe respiratory syncytial virus infection in an infant with bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 1994;20:511-512.
237. Patel NR, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth CJ. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1999;25:81-7.
238. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1115-8.
239. Skelton R, Holland P, Darowski M, Chetcuti PA, Morgan LW, Harwood JL. Abnormal surfactante composition and activity in severe bronchiolitis. *Acta Paediatr* 1999;88:942-6.
240. Wang SZ, Doyle IR, Nicholas TE, Forsyth KD. Plasma surfactant protein – B is elevated in infants with respiratory syncytial virus-induced bronquiolitis. *Pediatr Res* 1999;46:731-34.
241. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:805-10.
242. Van Bever HP, Desager KN, Pauwels JH, Wojciechowski M, Vermeire P. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:16-20.
243. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1996;22:972-6.
244. Zuniga A, Burdach R, Rubio S. Dimethyl sulfoxide therapy in bronchiolitis. *Ann N Y Acad Sci* 1975;243:460-7.
245. Maffei S, Mazzarino I, Forenza N, et al. First results and considerations upon treatment with heparin in bronchiolitis. *Ped Med Chir* 1986;8:373-376.

246. Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics 1999-2000 : A Ready-Reference Book of Chemical and Physical Data, CRC Press, Boca Raton, Florida, Estados Unidos, 79ª edición, 1998.
247. James AM, Lord MP. Macmillan's Chemical and Physical Data, Macmillan, London, United Kingdom, 1992.
248. Dean JA. Lange's Handbook of Chemistry. McGraw-Hill, New York, Estados Unidos, 14ª edición, 1992.
249. Kaye GWC, Laby TH. Tables of physical and chemical constants. Longman, London, Reino Unido, 15th edition, 1993.
250. Barach AL. Use of helium as a new therapeutic gas. Proc Soc Exp Biol Med 1934;32:462-64.
251. Barach AL. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. Ann Intern Med 1935;9:739-65.
252. Barach AL. The use of helium as a new therapeutic gas. Anesthesia Analg 1935;14:210-15.
253. Barach AL. The therapeutic use of helium. JAMA 1936;107:1273-75.
254. Duncan PG. Efficacy of helium-oxygen mixtures in the management of severe viral and post-intubation croup. Can Anaesth Soc J 1979;26:206-12.
255. Nelson DS, McClellan L. Helium-oxygen mixtures as adjunctive support for refractory viral croup. Ohio State Med J 1982;10:729-32.
256. Mizrahi S, Yaari Y, Lugasy G, et al. Major airway obstruction relieved by helium/oxygen breathing. Crit Care Med 1986;14:986-87.
257. Skrinkas GJ, Hyland RH, Hutcheon MA. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. Can Med Assoc J 1983;128(5):555-8.
258. Boorstein JM, Boorstein SM, Humphries GN, Johnston CC. Using helium-oxygen mixtures in the emergency management of acute upper airway obstruction. Ann Emerg Med 1989;18(6):688-90.
259. Torre M, Amari B, Barbieri B, Merli M, Belloni P. Emergency laser vaporization and helium-oxygen administration for acute malignant tracheobronchial obstruction. Am J Emerg Med 1989;7(3):294-6.
260. Riley RH, Platt PR, Phillips MJ, Schneider M. Helium-oxygen in laser therapy for bronchial stenosis. Anaesth Intensive Care 1990;18(4):583-4.
261. Solomons NB, Livesey JR. Acute upper airway obstruction following Teflon injection of a vocal cord; the value of nebulized adrenaline and a

- helium/oxygen mixture in its management. *J Laryngol Otol* 1990;104(8):654-5.
262. Riley RH, Raper GD, Newman MA. Helium-oxygen and cardiopulmonary bypass standby in anaesthesia for tracheal stenosis. *Anaesth Intensive Care* 1994;22(6):710-3.
263. Rudow M, Hill AB, Thompson NW, Finch JS. Helium-oxygen mixtures in airway obstruction due to thyroid carcinoma. *Can Anaesth Soc J* 1986;33(4):498-501.
264. Smith SW, Biros M. Relief of imminent respiratory failure from upper airway obstruction by use of helium-oxygen: a case series and brief review. *Acad Emerg Med* 1999;6(9):953-6.
265. Fu A, Kopec A, Markham M. Heliox in upper airway obstruction. *Off J Can Assoc Crit Care Nurs* 1999;10(4):12-3; quiz 14-5.
266. Milner QJ, Abdy S, Allen JG. Management of severe tracheal obstruction with helium/oxygen and a laryngeal mask airway. *Anaesthesia* 1997;52(11):1087-9.
267. Lu TS, Ohmura A, Wong KC, Hodges MR. Helium-oxygen in treatment of upper airway obstruction. *Anesthesiology* 1976;45(6):678-80.
268. Xie L, Liu Y, Ma Y. [The experimental and clinical study of heliox in treating bronchial asthma]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1998;21(3):150-3.
269. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest* 1999;116(2):296-300.
270. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 1995;107(3):757-60.
271. Austan F. Heliox inhalation in status asthmaticus and respiratory acidemia: a brief report. *Heart Lung* 1996;25(2):155-7.
272. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, Hall JB. Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med* 1999;27(12):2666-70.
273. Douglas JD, Robinson C. Heliox treatment for spinal decompression sickness following air dives. *Undersea Biomed Res* 1988;15(4):315-9.
274. Hyldegaard O, Moller M, Madsen J. Protective effect of oxygen and HELIOX breathing during development of spinal decompression sickness. *Undersea Hyperb Med* 1994;21:115-28.
275. Swidwa DM, Montenegro HD, Goldman B et al. Helium oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1985;87:790-95.

276. Polito A, Fessler H. HELIOX in respiratory failure from obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1995;332:192-93.
277. Gerbeaux P, Boussuges A, Torro D et al. HELIOX in the treatment of obstructive hypoventilation. *Am J Emerg Med* 1998;16:215-16.
278. Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, Chevrolet JC. Beneficial effects of helium:oxygen versus air:oxygen noninvasive pressure support in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1999;27(11):2422-9.
279. Terregino CA, Nairn SJ, Chansky ME, Kass JE. The effect of heliox on croup: a pilot study. *Acad Emerg Med* 1998;5(11):1130-3.
280. Polaner DM. The use of heliox and the laryngeal mask airway in a child with an anterior mediastinal mass. *Anesth Analg* 1996;82(1):208-10.
281. Tan TQ, Thiele JS, Cook EW, Jr. Use of helium in the management of upper airway obstruction. *J La State Med Soc* 1990;142(6):49-51.
283. Kemper KJ, Izenberg S, Marvin JA, Heimbach DM. Treatment of postextubation stridor in a pediatric patient with burns: the role of heliox. *J Burn Care Rehabil* 1990;11(4):337-9.
284. Rodeberg DA, Easter AJ, Washam MA, Housinger TA, Greenhalgh DG, Warden GD. Use of a helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1995;16(5):476-80.
285. Kemper KJ, Ritz RH, Benson MS, Bishop MS. Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med* 1991;19(3):356-9.
286. Tobias JD. Heliox in children with airway obstruction. *Pediatr Emerg Care* 1997;13(1):29-32.
287. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 1997;130(2):217-24.
288. Carter ER, Webb CR, Moffitt DR. Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized crossover trial. *Chest* 1996;109(5):1256-61.
289. Carter ER, Moffitt DR. HELIOX in children with acute severe asthma. *J Pediatr* 1997;131(2):333-4.
290. Martin-Barbaz F, Barnoud D, Carpentier F, Mingat J, Guignier M. Use of helium and oxygen mixtures in status asthmaticus. *Rev Pneumol clin* 1987;43:186-189.

291. Faisy C, Diehl JL, Guerot E, Rezgui N, Labrousse J. [Use of the helium-oxygen mixture in pneumology practice]. *Rev Mal Respir* 1999;16(6):1063-73.
292. Barthelemy L, Michaud A, Sebert P. [Medical value of a respiratory mixture of oxygen and helium (Heliox)]. *Rev Pneumol Clin* 1993;49(2):92-8.
293. Radford E. The physics of gases. In: Macklem P, Mead J, editors. *Handbook of physiology*, vol. 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1964:125-51.
294. Drazen JM, Loring SH, Ingram RH, Jr. Distribution of pulmonary resistance: effects of gas density, viscosity, and flow rate. *J Appl Physiol* 1976;41(3):388-95.
295. Pedley T, Schroter R, Sudlow M: Gas flow and mixing in the airways. In: *Bioengineering aspects of the lung*. West J Ed. New York:Marcel Dekker Inc.;1977:163-225.
296. Olson D, Dart G, Filley G. Pressure drop and fluid flow regimen of air inspired into the human lung. *J Appl Physiol* 1970;28:482-494.
297. O'Grady K, Doyle D, Irish J, et al. Biophysics of airflow within the airway: a review. *J Otolaryngol* 1997;26:123-128.
298. Jaffrin M, Kesic P. Airway resistance: a fluid mechanical approach. *J Appl Physiol* 1974;36:354-361.
299. Barnett T. Effects of helium and oxygen mixtures on pulmonary mechanics during airway obstruction. *J Appl Physiol*. 1967;22:707-13.
300. Mink S, Wood LDH. How does HeO₂ increase maximum expiratory flow in human lungs?. *J Clin Invest* 1980;66:720-9.
301. Mink S, Ziesmann M, Wood LDH. Mechanisms of increased expiratory flow during HELIOX breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1979;47:490-502.
302. Papamoschou D. Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Resp physiol* 1995;99:183-90.
303. Paiva M, Engel LA. Pulmonary interdependence of gas transport. *J Appl Physiol* 1979;46:269-305.
304. Scherer PW, Shendalmen LH, Green NM. Simultaneous diffusion and convection in a single breath wash out. *Bull Math Biophys* 1972;34:393-412.
305. Piiper J, Scheid P. Respiration: alveolar gas exchange. *Ann Rev Physiol* 1971;33:131-135.
306. Fredberg JJ. Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol* 1980;49:232-8.

307. Sikland RS, Magnussen H, Scheid P, Piiper J. Convective and diffusive gas mixing in human lung: experiments and model analysis. *J Appl Physiol* 1976;40:362-371.
308. Christopherson SK, Hlastala MD. Pulmonary gas exchange during altered density gas breathin. *J Appl Physiol* 1982;52:221-225.
309. Wood LDH, Bryan AC, Bau SK, et al. Effect of increased gas density on pulmonary gas exchang in man. *J Appl Physiol* 1976;41:206-10.
310. Yahagi N, Kumon K, Haruna M, Watanabe Y, Matsui J, Hayashi H, et al. Helium/oxygen breathing improves hypoxemia after cardiac surgery. *Artif Organs* 1997;21(1):24-7.
311. Yahagi N, Kumon K, Tanigami H, Watanabe Y, Matsui J. Helium/oxygen breathing improved hypoxemia after cardiac surgery: case reports. *Anesth Analg* 1995;80(5):1042-5.
312. Sackner MA, Landa J, Hirsch J, et al. Pulmonary effects of oxygen breathing. *Ann Intern Med* 1975; 82:40-43.
313. Senior RM, Wessler S, Avioli LV. Pulmonary oxygen toxicity. *JAMA* 1971;217:1373-77.
314. Brewis RA. Oxygen toxicity during artificial ventilation. *Thorax* 1969;24(6):656-66.
315. Devabhaktuni VG, Torres A, Jr., Wilson S, Yeh MP. Effect of nitric oxide, perfluorocarbon, and heliox on minute volume measurement and ventilator volumes delivered. *Crit Care Med* 1999;27(8):1603-7.
316. Jain S, Hanania NA, Guntupalli KK. Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 1998;14(4):685-705.
317. Levy BD, Kitch B, Fanta CH. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1998;24(2):105-17.
318. McArthur C, Adams A, Suzuki S. Effects of helum/oxygen mixtures on delivered and expired tidal volume during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A370.
319. Tassaux D, Jolliet P, Thouret JM, Roeseler J, Dorne R, Chevrolet JC. Calibration of seven ICU ventilators for mechanical ventilation with helium-oxygen mixtures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):22-32.
320. Tobias JD, Garrett JS. Therapeutic options for severe, refractory status asthmaticus: inhalational anaesthetic agents, extracorporeal membrane oxygenation and helium/oxygen ventilation. *Paediatr Anaesth* 1997;7(1):47-57.

321. Tobias JD, Grueber RE. High-frequency jet ventilation using a helium-oxygen mixture. *Paediatr Anaesth* 1999;9(5):451-5.
322. Greenspan JS, Davis DA, Russo P, Antunes MJ, Spitzer AR, Wolfson MR. High frequency jet ventilation: intraoperative application in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994;17(3):155-60.
323. Cros AM, Guenard H, Boudey C. High-frequency jet ventilation with helium and oxygen (heliox) versus nitrogen and oxygen (nitrox). *Anesthesiology* 1988;69(3):417-9.
324. Belaguid A, Guenard H. Variations in flows and pressures during jet ventilation in the infant: a model study. *Pediatr Pulmonol* 1994;17(3):183-8.
325. Tobias JD. Airway management for pediatric emergencies. *Pediatr Ann* 1996;25(6):317-20, 323-8.
326. Barkin RM. Pediatric airway management. *Emerg Med Clin North Am* 1988;6(4):687-92.
327. Verbrugge SJ, Lachmann B. Mechanisms of ventilation-induced lung injury: physiological rationale to prevent it. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54(1):22-37.
328. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110(6):482-8.
329. International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation Langue Francaise. *Intensive Care Med* 1999;25(12):1444-52.
330. Kacmarek RM. Ventilator-associated lung injury. *Int Anesthesiol Clin* 1999;37(3):47-64.
331. Hudson LD. Progress in understanding ventilator-induced lung injury. *Jama* 1999;282(1):77-8.
332. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):294-323.
333. Jaarsma AS, Kort E, Bergman KA. Inhalation of helium, a simple test to identify pneumoperitoneum secondary to pulmonary air leakage. *Eur J Pediatr* 1999;158(12):1008.
334. Downey P, Cox R. Update on the management of status asthmaticus. *Curr Opin Pediatr* 1996;8(3):226-33.
335. Verbeek PR, Chopra A. Heliox does not improve FEV1 in acute asthma patients. *J Emerg Med* 1998;16(4):545-8.

336. Henderson SO, Acharya P, Kilagbhan T, Perez J, Korn CS, Chan LS. Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1999;33(2):141-6.
337. Anderson M, Svartengren M, Bylin G, Philipson K, Camner P. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):524-8.
338. Svartengren M, Anderson M, Philipson K, Camner P. Human lung deposition of particles suspended in air or in helium/oxygen mixture. *Exp Lung Res* 1989;15(4):575-85.
339. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
340. Mildon A, Leroux M, Hutcheon M, Zamel N. The site of airways obstruction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(4):409-14.
341. Prefaut C, Lloret MC, Tronc JF, Michel FB, Chardon G. Density dependence of the maximal expiratory flow volume curves in normal and asthmatic children. *Scand J Respir Dis* 1979;60(3):109-18.
342. Greenough A, Loftus BG, Pool J, Price JF. Abnormalities of lung mechanics in young asthmatic children. *Thorax* 1987;42(7):500-5.
343. Eliasson O, Zuwallack RL. Density dependence of maximal expiratory air flow in asthmatics with exacerbation of their disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):573-8.
344. Cooper DM, Mellins RB, Mansell AL. Ventilation distribution and density dependence of expiratory flow in asthmatic children. *J Appl Physiol* 1983;54(4):1125-30.
345. Ashutosh K, Mead G, Dickey JC, Jr., Berman P, Kuppinger M. Density dependence of expiratory flow and bronchodilator response in asthma. *Chest* 1980;77(1):68-75.
346. Manthous CA, Hall JB, Caputo MA, Walter J, Klocksieben JM, Schmidt GA, Wood LDH. HELIOX improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:310-314.
347. Habib DM, Garner SS, Brandeburg S. Effect of helium-oxygen on delivery of albuterol in a pediatric, volume-cycled, ventilated lung model. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):143-9.
348. Houck JR, Keamy MF III, McDonough JM. Effect of helium concentration on experimental upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:556-61.

349. Dickison AE. The normal and abnormal pediatric upper airway. Recognition and management of obstruction. *Clin Chest Med* 1987;8(4):583-96.
350. Flom LL. Upper airway obstruction in the pediatric patient. *Emerg Med Clin North Am* 1991;9(4):757-66.
351. Roncoroni AJ, Goldman E, Puy RJ. Respiratory mechanics in upper airway obstruction. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1975;11(6):803-22.
352. Curtis JL, Mahlmeister M, Fink JB et al. Helium-oxygen gas therapy: use and availability for the emergency treatment of inoperable airway obstruction. *Chest* 1986;90:455-57.
353. Pingleton SK, Bone RC, Ruth WC. Helium-oxygen mixtures during bronchoscopy. *Crit Care Med* 1980; 8:50-3.
354. Shnider SM, Papper EM. Anesthesia for the asthmatic patient. *Anesthesiology* 1961;22:886-9.
355. Elleau C, Galperine RI, Guenard H, Demarquez JL. Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome: a double-blind study. *J Pediatr* 1993;122(1):132-6.
356. Wolfson MR, Bhutani VK, Shaffer TH, Bowen FW, Jr. Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1984;104(5):752-7.
357. De Gamarra E, Moriette G, Farhat M, Walti H. Heliox tolerance in spontaneously breathing neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 1998;74(3):193-9.
358. Monin P, Vert P. The management of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1987;14:531-49.
359. Butt WW, Koren G, England S, Shear NH, Whyte H, Bryan CA, Swyer PR. Hypoxia associated with helium-oxygen therapy in neonates. *J Pediatr* 1985;106:474-476.
360. Sirgi C, Bandi V, Guntupalli K. Helium-oxygen (80:20) improves peripheral deposition of bronchodilator aerosol. *Chest* 1994;106(supl):109A.
361. Grape B, Channin E, Tyler JM. The effect of helium and oxygen mixtures on pulmonary resistances in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:823-9.
362. Barr J, Lushkov G, Starinsky R, Klin B, Berkovitch M, Eshel G. Heliox therapy for pneumothorax: new indication for an old remedy. *Ann Emerg Med* 1997;30(2):159-62.
363. Pizov R, Oppenheim A, Eidelman LA, Weiss YG, Sprung CL, Cotev S. Helium versus oxygen for tracheal gas insufflation during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1998;26(2):290-5.

364. Shapiro B, Peruzzi W, Hauptman D, Cane R, Kacmarek R. Clinical application of respiratory care (4ª edición). Chicago, Mosby Year Book; 1991.
365. Stillwell PC, Quick JD, Munro PR, Mallory GB, Jr. Effectiveness of open-circuit and oxyhood delivery of helium-oxygen. *Chest* 1989;95(6):1222-4.
366. Tatsuno K, Imai Y, Konno S. Therapeutic use of helium-oxygen mixture in continuous positive airway pressure for early weaning from mechanical ventilation after cardiovascular surgery in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72(1):119-22.
367. Ravenel SD. Hypoxemia following inhalation of helium-oxygen. *J Pediatr* 1986;109(2):392-3.
368. Raymond L, Sode J, Langworthy HC, Blosser J, Johnsonbaugh RE. Increase in plasma growth hormone concentration: a new effect of helium breathing. *Undersea Biomed Res* 1974;1(1):91-8.
369. Ministerio de Industria y Energía. Reglamento de Aparatos a Presión. Instrucción Técnica Complementaria MIE - AP 7 B.O.E. nº 272 de 12.11.82. (Modificado y actualizado en B.O.E. nº 155 de 29.6.85)
370. Normas de referencia y reglamentación nacional y europeas sobre utilización medicinal de gases: EN 738-1, EN 15001, RTS 02-03, Directiva 93/42 CEE.
371. Legislación nacional sobre gases medicinales. Sitio web: Air Liquide Medicinal España. En: www.airliquide.es (última actualización consultada 3/12/1999)
372. Mezclas de helio y oxígeno. Sitio web: Air Liquide Medicinal España. En: www.airliquide.es (última actualización consultada 3/12/1999)
373. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972;123(3):227-8.
374. Smith TC, Proops DW, Pearman K, Hutton P. Nasal capnography in children: automated analysis provides a measure of obstruction during sleep. *Clin Otolaryngol* 1993;18(1):69-71.
375. Bhende M. Capnography in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(1):64-9.
376. Cote CJ, Rolf N, Liu LM, Goudsouzian NG, Ryan JF, Zaslavsky A, et al. A single-blind study of combined pulse oximetry and capnography in children. *Anesthesiology* 1991;74(6):980-7.

377. Iwasaki J, Vann WF, Jr., Dilley DC, Anderson JA. An investigation of capnography and pulse oximetry as monitors of pediatric patients sedated for dental treatment. *Pediatr Dent* 1989;11(2):111-7.
378. Anderson JA, Vann WF, Jr. Respiratory monitoring during pediatric sedation: pulse oximetry and capnography. *Pediatr Dent* 1988;10(2):94-101.
379. Hart LS, Berns SD, Houck CS, Boenning DA. The value of end-tidal CO₂ monitoring when comparing three methods of conscious sedation for children undergoing painful procedures in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997;13(3):189-93.
380. Bhende MS, Karasic DG, Menegazzi JJ. Evaluation of an end-tidal CO₂ detector during cardiopulmonary resuscitation in a canine model for pediatric cardiac arrest. *Pediatr Emerg Care* 1995;11(6):365-8.
381. Bhende MS, Thompson AE. Evaluation of an end-tidal CO₂ detector during pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics* 1995;95(3):395-9.
382. Abramo TJ, Cowan MR, Scott SM, Primm PA, Wiebe RA, Signs M. Comparison of pediatric end-tidal CO₂ measured with nasal/oral cannula circuit and capillary PCO₂. *Am J Emerg Med* 1995;13(1):30-3.
383. Tobias JD, Flanagan JF, Wheeler TJ, Garrett JS, Burney C. Noninvasive monitoring of end-tidal CO₂ via nasal cannulas in spontaneously breathing children during the perioperative period. *Crit Care Med* 1994;22(11):1805-8.
384. Franchi LM, Maggi JC, Nussbaum E. Continuous end-tidal CO₂ in pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(3):153-7.
385. Rohling R, Biro P. Clinical investigation of a new combined pulse oximetry and carbon dioxide tension sensor in adult anaesthesia. *J Clin Monit Comput* 1999;15:23-27.
386. Jacobs IN, Pettignano MM, Pettignano R. Airway management. In: Czervinske MP, Barnhart SL, eds. *Perinatal and pediatric respiratory care*. Philadelphia, USA: Elsevier science; 2003:207-233
387. Leclerc F, Scalfaro P, Noizet O. Mechanical ventilatory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:197-204.
388. Moler FW, Ohmit SE. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalisation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1234-1240.

389. Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in atertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002;91:593-598.
390. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Prediction of duration of hospitalization in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:453-457.
391. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003;88:1065-1069.
392. Prais D, Schonfeld T, Amir J, and the Israeli RSV Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics* 2003;112:548-552.
393. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis.* 2001;183:16-22
394. Akingbola OA, Hopkins RL. Pediatric noninvasive positive pressure ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2(2):164-9.
395. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley Jr EF, Hopkins RL. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(2):181-184.
396. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2003;35(6):418-26.
397. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care* 2003;48(4):442-53; discussion 453-8.
398. Padman R, Lawless ST, Ketricks RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 1998;26(1):169-73.
399. Birnkrant DJ, Pope JF, Eiben RM. Pediatric noninvasive nasal ventilation. *J Child Neurol* 1997;12(4):231-6.
400. Shah PS, Ohlsson A, Shah JP. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2005.* Oxford: Update Software.

401. Rimensberger PC. Noninvasive pressure support ventilation for acute respiratory failure in children. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(49):1880-6.
402. Norregaard O. Noninvasive ventilation in children. *Eur Respir J* 2002;20(5):1332-42.
403. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(4):337-42.
404. Donn SM, Sinha SK. Invasive and noninvasive neonatal mechanical ventilation. *Respir Care* 2003;48(4):426-39; discussion 439-41.
405. Carvalho WB, Fonseca MC. Noninvasive ventilation in pediatrics: we still do not have a consistent base. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(4):408-9.
406. Serrano T. The lack of data on off-label use of noninvasive positive pressure ventilation in children. *Respir Care* 2001;46(3):276-7.
407. McNamara F, Sullivan CE. Nasal CPAP treatment in an infant with respiratory syncytial virus-associated apnea. *Pediatr Pulmonol* 1997;24(3):218-21.
408. Duncan AW, Oh TE, Hillman DR. PEEP and CPAP. *Anaesth Intensive Care* 1986;14(3):236-50.
409. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe B, Walters EH. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
410. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1191-1200.
411. Hilbert G. Noninvasive ventilation with helium-oxygen rather than air-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive disease? *Crit Care Med* 2003;31(3):990-1.
412. Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, Burdet L, Broccard A, D'Hoore W, et al. Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 2003;31(3):878-84.
413. Laden G. Helium/oxygen and severe COPD. *Lancet* 2001;357(9255):559-60.

414. Morice AH. Helium/oxygen and severe COPD. *Lancet* 2000;356(9244):1785-6.
415. Andrews R, Lynch M. Heliox in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J* 2004;21(6):670-5.
416. Jolliet P, Tassaux D. Usefulness of helium-oxygen mixtures in the treatment of mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(1):45-50.
417. Jolliet P, Tassaux D. Helium-oxygen ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2002;8(2):295-307.
418. Berkenbosch JW, Lam J, Burd RS, Tobias JD. Noninvasive monitoring of carbon dioxide during mechanical ventilation in older children: end-tidal versus transcutaneous techniques. *Anesth Analg* 2001;92(6):1427-31.
419. Bhende MS. End-tidal carbon dioxide detectors--are they useful in children? *J Postgrad Med* 1994;40(2):78-82.
420. Morielli A, Desjardins D, Brouillette RT. Transcutaneous and end-tidal carbon dioxide pressures should be measured during pediatric polysomnography. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1599-604.
421. Eberhard P. Comparison of transcutaneous and end-tidal CO₂-monitoring for rigid bronchoscopy during high-frequency jet ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(2):260
422. Grenier B, Dubreuil M. Noninvasive monitoring of carbon dioxide: end-tidal versus transcutaneous carbon dioxide. *Anesth Analg* 1998;86(3):675-6.
423. Bernet-Buettiker V, Ugarte MJ, Frey B, Hug MI, Baenziger O, Weiss M. Evaluation of a new combined transcutaneous measurement of PCO₂/pulse oximetry oxygen saturation ear sensor in newborn patients. *Pediatrics* 2005;115(1):e64-8.
424. Dullenkopf A, Bernardo SD, Berger F, Fasnacht M, Gerber AC, Weiss M. Evaluation of a new combined SpO₂/PtcCO₂ sensor in anaesthetized paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2003;13(9):777-84.
425. Ho AM, Lee A, Karmakar MK, Dion PW, Chung DC, Contardi LH. Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma: a systematic overview. *Chest* 2003;123(3):882-90.
426. Berkenbosch JW, Grueber RE, Graff GR, Tobias JD. Patterns of helium-oxygen (heliox) usage in the critical care environment. *J Intensive Care Med* 2004;19(6):335-44.
427. Chevrolet JC. Helium oxygen mixtures in the intensive care unit. *Crit Care* 2001;5(4):179-81.

428. Carvalho WB. [Clinical use of helium-oxygen mixture revisited]. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76(1):1-2.
429. Myers TR. Therapeutic gases for neonatal and pediatric respiratory care. *Respir Care* 2003;48(4):399-422; discussion 423-5.
430. Gross MF, Spear RM, Peterson BM. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care* 2000;4:188-192
431. Tassaux D, Jolliet P, Roeseler J, Chevrolet JC. Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2000;28(8):2721-8.
432. Siddappa R, Dowhy MS, Rotta AT, Hernan LJ, Fuhrman BP. Low bias flow oscillation with heliox in oleic acid-induced lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):70-75.
433. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97(5):1637-42.
434. Siddappa R, Dowhy MS, Rotta AT, Hernan LJ, Heard CM, Fuhrman BP. Heliox enhances carbon dioxide clearance from lungs of normal rabbits during low bias flow oscillation. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(1):89-93.
435. Todd DA, Boyd J, Lloyd J, John E. Inspired gas humidity during mechanical ventilation: effects of humidification chamber, airway temperature probe position and environmental conditions. *J Paediatr Child Health* 2001;37(5):489-94.
436. AARC Clinical Practice Guideline. Humidification during mechanical ventilation. American Association for Respiratory Care. *Respir Care* 1992;37(8):887-90.
437. Williams J, Stewart K, Tobias JD, Berkenbosch JW. Therapeutic benefits of helium-oxygen delivery to infants via nasal cannula. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(9):574-8.
438. Corcoran TE, Gamard S. Development of aerosol drug delivery with helium oxygen gas mixtures. *J Aerosol Med* 2004;17(4):299-309.
439. Kress JP, Noth I, Gehlbach BK, Barman N, Pohlman AS, Miller A, et al. The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1317-21.

440. Corcoran TE, Shortall BP, Kim IK, Meza MP, Chigier N. Aerosol drug delivery using heliox and nebulizer reservoirs: results from an MRI-based pediatric model. *J Aerosol Med* 2003;16(3):263-71.
441. Piva JP, Menna Barreto SS, Zelmanovitz F, Amantea S, Cox P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(1):6-10.
442. Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49(7):810-29.
443. Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(2):117-24.
444. Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(1):70-6.
445. Hess D, Chatmongkolchart S. Techniques to avoid intubation: noninvasive positive pressure ventilation and heliox therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2000;38(3):161-87.
446. Austan F, Polise M. Management of respiratory failure with noninvasive positive pressure ventilation and heliox adjunct. *Heart Lung* 2002;31(3):214-8.
447. Stucki P, Scalfaro P, de Halleux Q, Vermeulen F, Rappaz I, Cotting J. Successful management of severe respiratory failure combining heliox with noninvasive high-frequency percussive ventilation. *Crit Care Med* 2002;30(3):692-4.
448. Johnson JE, Gavin DJ, Adams-Dramiga S. Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest* 2002;122(2):464-72.
449. Chatmongkolchart S, Kacmarek RM, Hess DR. Heliox delivery with noninvasive positive pressure ventilation: a laboratory study. *Respir Care* 2001;46(3):248-54.
450. Bowe L, Clarke P. Current use of nasal continuous positive airways pressure in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(1):F92-3.
451. Claris O, Salle BL, Lapillonne A, Ronin E, Picaud JC, Besnier S. [New technique of nasal continuous positive pressure in neonatology]. *Arch Pediatr* 1996;3(5):452-6.
452. Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Arnold GK, Pandit PB, Habib RH. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow

- nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation of three devices. *Pediatrics* 2001;107(2):304-8.
453. Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, issue 1, 2003. Oxford:Update Software.
454. De Paoli AG, Davis PG, Lemyre B. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2003;92(1):70-5.
455. Pandit PB, Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Habib RH. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics* 2001;108(3):682-5.
456. Robertson NJ, Hamilton PA. Randomised trial of elective continuous positive airway pressure (CPAP) compared with rescue CPAP after extubation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79(1):F58-60.
457. Ahluwalia JS, White DK, Morley CJ. Infant Flow Driver or single prong nasal continuous positive airway pressure: short-term physiological effects. *Acta Paediatr* 1998;87(3):325-7.
458. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G. Effect on lung function of continuous positive airway pressure administered either by infant flow driver or a single nasal prong. *Eur J Pediatr* 2000;159(4):289-92.
459. Klausner JF, Lee AY, Hutchison AA. Decreased imposed work with a new nasal continuous positive airway pressure device. *Pediatr Pulmonol* 1996;22(3):188-94.
460. Mazzella M, Bellini C, Calevo MG, Campone F, Massocco D, Mezzano P, et al. A randomised control study comparing the Infant Flow Driver with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(2):F86-90.
461. Moa G, Nilsson 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(12):1238-42.
462. Moa G, Nilsson K. Nasal continuous positive airway pressure: experiences with a new technical approach. *Acta Paediatr* 1993;82(2):210-1.
463. Gulczynska E, Zjawiona A, Sobolewska B, Gadzinowski J. [Single nasal prong versus infant flow driver in very low birth weight infants: clinical

- efficacy of two modes of nasal continuous positive airway pressure (CPAP)]. *Przegl Lek* 2002;59 Suppl 1:54-6.
464. Sun SC, Tien HC. Randomized controlled trial of two methods of nasal CPAP (nCPAP): Flow Driver vs conventional NCPAP (abstract). *Pediatr Res* 1999;45:322A
465. Aly HZ. Nasal prongs continuous positive airway pressure: a simple yet powerful tool. *Pediatrics* 2001;108(3):759-61.
466. AARC Clinical Practice Guideline. Application of continuous positive airway pressure to neonates via nasal prongs or nasopharyngeal tube. *Respir Care* 1994;39:817-823.
467. 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* 2002(4):CD002977.
468. De Paoli AG, Morley CJ, Davis PG, Lau R, Hingeley E. In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87(1):F42-5.
469. Oppenheim-Eden A, Cohen Y, Weissman C, Pizov R. The effect of helium on ventilator performance: study of five ventilators and a bedside Pitot tube spirometer. *Chest* 2001;120(2):582-8.
470. Berkenbosch JW, Grueber RE, Dabbagh O, McKibben AW. Effect of helium-oxygen (heliox) gas mixtures on the function of four pediatric ventilators. *Crit Care Med* 2003;31(7):2052-8.
471. Foster SJ. Nasal deformities arising from flow driver continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(2):F157-8.
472. Robertson NJ, McCarthy LS, Hamilton PA, Moss AL. Nasal deformities resulting from flow driver continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75(3):F209-12.
473. Ahmedzai SH, Laude E, Robertson A, Troy G, Vora V. A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer* 2004;90(2):366-71.
474. Weber JE, Chudnofsky CR, Younger JG, Larkin GL, Boczar M, Wilkerson MD, et al. A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup. *Pediatrics* 2001;107(6):E96.
475. Rose JS, Panacek EA, Miller P. Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. *J Emerg Med* 2002;22(2):133-7.

476. Grender JM, Johnson WD. Analysis of the 2 x 2 crossover design with subsampling. *J Biopharm Stat* 1993;3(1):117-27.
477. Cook RJ, Willan AR. Design considerations in crossover trials with a single interim analysis and serial patient entry. *Biometrics* 1996;52(2):732-9.
478. Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002;176(4):188.
479. Prins JM, Wolthers KC. Human metapneumovirus: a new pathogen in children and adults. *Neth J Med* 2004;62(6):177-9.
480. von Linstow ML, Henrik Larsen H, Eugen-Olsen J, Koch A, Nordmann Winther T, Meyer AM, et al. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalized danish children with acute respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2004;36(8):578-84.
481. Werno AM, Anderson TP, Jennings LC, Jackson PM, Murdoch DR. Human metapneumovirus in children with bronchiolitis or pneumonia in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2004;40(9-10):549-51.
482. Crowe JE, Jr. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11 Suppl):S215-21.
483. Alto WA. Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(6):466-9.
484. FF IJ, Beekhuis D, Cotton MF, Pieper CH, Kimpen JL, van den Hoogen BG, et al. Human metapneumovirus infection in hospital referred South African children. *J Med Virol* 2004;73(3):486-93.
485. Garcia Garcia ML, Calvo Rey C, Martin del Valle F, Lopez Huertas MR, Casas Flecha I, Diaz-Delgado R, et al. [Respiratory infections due to metapneumovirus in hospitalized infants]. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(3):213-8.
486. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191(3):382-6.
487. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005;75(1):101-4.
488. Serafino RL, Gurgel RQ, Dove W, Hart CA, Cuevas LE. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus in children over two seasons with a high

- incidence of respiratory infections in Brazil. *Ann Trop Paediatr* 2004;24(3):213-7.
489. Lazar I, Weibel C, Dziura J, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis* 2004;10(7):1318-20.
490. Kashiwa H, Shimoazono H, Takao S. Clinical pictures of children with human metapneumovirus infection: comparison with respiratory syncytial virus infection. *Jpn J Infect Dis* 2004;57(2):80-2.
491. Bach N, Cuvillon D, Brouard J, Lafay F, Freymuth F, Legrand L, et al. [Acute respiratory tract infections due to a human metapneumovirus in children: descriptive study and comparison with respiratory syncytial virus infections]. *Arch Pediatr* 2004;11(3):212-5.
492. Cuevas LE, Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003;9(12):1626-8.
493. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Kobayashi K. Comparison of the seroprevalence of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 2004;72(2):304-6.
494. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003;60(1):51-9.
495. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9(3):372-5.
496. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2000;137(4):523-6.
497. Hernandez E, Khoshoo V, Thoppil D, Edell D, Ross G. Aspiration: a factor in rapidly deteriorating bronchiolitis in previously healthy infants? *Pediatr Pulmonol* 2002;33(1):30-1.
498. Khoshoo V, Ross G, Kelly B, Edell D, Brown S. Benefits of thickened feeds in previously healthy infants with respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(4):301-2.
499. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest* 2002;122(3):935-9.

500. Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(5):554-6.
501. Khoshoo V, Ross G, Edell D. Effect of interventions during acute respiratory syncytial virus bronchiolitis on subsequent long term respiratory morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(5):468-72.
502. Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11):990-4.
503. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113(6):1728-34.
504. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(3):267-9.
505. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003;112(2):282-4.
506. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2004;89(12):1155-7.
507. Kuppermann N. Respiratory syncytial virus infection and the risk of serious bacterial infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(10):1055-6.
508. McGregor RS, Tung J. Concurrent meningitis/serious bacterial infection in an infant hospitalized with respiratory syncytial virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(10):1055.
509. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(4):322-4.
510. Everard ML, Swarbrick A, Rigby AS, Milner AD. The effect of ribavirin to treat previously healthy infants admitted with acute bronchiolitis on acute and chronic respiratory morbidity. *Respir Med* 2001;95(4):275-80.
511. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD000181.
512. Prince Ga, Mathews S, Curtis SJ, Porter DD. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model with

- systemically administered antibody (palivizumab) and glucocorticosterid. *J Infect Dis* 2000;182:1326-1330.
513. Ottolini MG, Curtis SR, Mathews A, Ottolini SR, Prince GA. Palivizumab is highly effective in suppressing respiratory syncytial virus in an immunosuppressed animal model. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(2):117-20.
514. Taylor G, Porter T, Dillon S, Trill J, Ganguly S, Hart T, et al. Anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibodies show promise in the treatment and prophylaxis of viral disease. *Biochem Soc Trans* 1995;23(4):1063-7.
515. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105(4):E44.
516. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002;140(1):27-32.
517. McBride JT. Dexamethasone and bronchiolitis: a new look at an old therapy? *J Pediatr* 2002;140(1):8-9.
518. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis. En: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
519. Lopez Andreu JA ,Ruiz García V, Roqués Serradilla JM. Adrenalina nebulizada en la bronquiolitis aguda, ¿tenemos suficiente evidencia?. *An Esp Pediatr* 2002;56:362-363.
520. Valverde Molina J, Escribano Montaner A. [Treatment of bronchiolitis: use of nebulized epinephrine.]. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(2):179-81.
521. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):86-91.
522. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(4):284-8.
523. Plint AC, Osmond MH, Klassen TP. The efficacy of nebulized racemic epinephrine in children with acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 2000;7(10):1097-103.
524. Barr FE, Patel NR, Newth CJ. The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *J Pediatr* 2000;136(5):699-700.

525. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000;94(7):709-14.
526. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-37.
527. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
528. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349(1):27-35.
529. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(2):113-8.
530. Tiddens HA, Hofhuis W, Bogaard JM, Hop WC, de Bruin H, Willems LN, et al. Compliance, hysteresis, and collapsibility of human small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1110-8.
531. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under two years of age (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
532. Newth CJ, Amsler B, Richardson BP, Hammer J. The effects of bronchodilators on spontaneous ventilation and oxygen consumption in rhesus monkeys. *Pediatr Res* 1997;42(2):157-62.
533. Barbi E, Faleschini E, Bassanese S. Do we really need more trials about the efficacy of commonly used treatments for bronchiolitis? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(2):196-7.
534. Domachowske JB, Rosenberg HF. Advances in the treatment and prevention of severe viral bronchiolitis. *Pediatr Ann* 2005;34(1):35-41.
535. Scarfone RJ. Controversies in the treatment of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(1):62-6.
536. Muething S, Schoettker PJ, Gerhardt WE, Atherton HD, Britto MT, Kotagal UR. Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. *J Pediatr* 2004;144(6):703-10.

537. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004;180(8):399-404.
538. Turner TW, Evered LM. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract: Are bronchodilators effective in bronchiolitis? *Ann Emerg Med* 2003;42(5):709-11.
539. Nelson R. Bronchiolitis drugs lack convincing evidence of efficacy. *Lancet* 2003;361(9361):939.
540. Barben JU, Robertson CF, Robinson PJ. Implementation of evidence-based management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2000;36(5):491-7.
541. Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK, Gerhardt WE, et al. Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(10):1001-7.
542. Stagnara J, Balagny E, Cossalter B, Dommerges JP, Dournel C, Drahi E, et al. [Management of bronchiolitis in the infant. Recommendations. Long text]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:11S-23S.
543. Postiaux G. [Bronchiolitis in infants. What are the techniques of bronchial and upper airway respiratory therapy adapted to infants?]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:117S-125S.
544. Sardet A. [Is bronchial and/or upper airway chest physical therapy indicated in bronchiolitis in infants? Stating the prescription modalities]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:126S-127S.
545. Labbe A. [Bronchiolitis in infants. Mucolytics, antitussives and other drugs]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:98S-99S.
546. Thumerelle C. [Therapeutic aspects of infant bronchiolitis, other than corticotherapy and bronchodilators]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:180S-185S.
547. Wohl ME, Chernick V. Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349(1):82-3.
548. Bernard-Narbonne F, Daoud P, Castaing H, Rousset A. [Effectiveness of chest physiotherapy in ventilated children with acute bronchiolitis]. *Arch Pediatr* 2003;10(12):1043-7.
549. Sorum PC. [Reflections on pediatrics in France and the United States: an appeal for comparative studies]. *Arch Pediatr* 2001;8(5):465-8.
550. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *Eur Respir J* 2000;15(1):196-204.

551. Oberwaldner B, Zach MS. [Mucous clearing respiratory-physiotherapy in pediatric pneumology]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(19):711-9.
552. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001;120(1):203-8.
553. Boeuf B, Prouix F, Morneau S, Marton D, Lacroix J. Safety of endotracheal rh DNase (Pulmozyme) for treatment of pulmonary atelectasis in mechanically ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(2):147.
554. Barry P. Aerosols in bronchiolitis. *J Aerosol Med* 2002;15(2):109-16.
555. Merkus PJ, de Hoog M, van Gent R, de Jongste JC. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* 2001;18(4):734-7.
556. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343(25):1826-32.
557. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17(1):125-31.
558. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003;111(2):291-5.
559. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83(6):502-5.
560. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(13):1059-67.
561. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Strickerf BH. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004;23(2):310-3.
562. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(3):261-268.

563. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1251-6.
564. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):379-83.
565. Riccioni G, Di Ilio C, Conti P, Theoharides TC, D'Orazio N. Advances in therapy with antileukotriene drugs. *Ann Clin Lab Sci.* 2004 Autumn;34(4):379-87.
566. Ng DK, Law AK, Chau KW, Chan HK. Use of montelukast in the treatment of early childhood wheezing from clinical experience with three cases. *Respirology* 2000;5(4):389-92.
567. Szeffler SJ, Simoes EA. Montelukast for respiratory syncytial virus bronchiolitis: significant effect or provocative findings? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):290-1.
568. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD001506.
569. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123(2):481-7.
570. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002;122(6):2015-20.
571. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(2):119-26.
572. Lozano JM. Bronchiolitis. *Clin Evid* 2003(10):345-59.
573. Centres for Health Evidence. Sitio web: www.cchet.net (última actualización: Oct 1998).
574. Sackett DL. Levels of evidence and grades of recommendation. En: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>
575. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2598-601
576. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. What were the

- results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;271:59-63.
577. Martinon-Torres F, Ibarra de la Rosa I, Fernandez Sanmartin M, Garcia Menor E, Marinon Sanchez JM; Sociedad Espanola de Cuidados Intensivos Pediatricos. [High frequency ventilation]. An Pediatr (Barc). 2003 Aug;59(2):172-80
578. Martín-Torres F, Pérez Gil J, Ginesta V, Martín Sánchez JM, Álvarez J. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria: pasado, presente y futuro. Act Anest Reanim 2001;11:136-149.
579. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Jaimovich DG, Martín Sánchez JM. Ventilación de alta-frecuencia oscilatoria en pacientes pediátricos: protocolo de aplicación y resultados preliminares. An Esp Pediatr 2000;53:305-313.
580. Martín-Torres F, Rodriguez Nuñez A, Martín Sánchez JM. Ventilacion de alta frecuencia oscilatoria. En: Modesto i Alapont V ed. Ventilación artificial en el niño críticamente enfermo. Madrid: Edika Med, 2002; p 107-124.

B. POR ORDEN ALFABÉTICO

4. AARC Clinical Practice Guideline. Application of continuous positive airway pressure to neonates via nasal prongs or nasopharyngeal tube. *Respir Care* 1994;39:817-823.
436. AARC Clinical Practice Guideline. Humidification during mechanical ventilation. American Association for Respiratory Care. *Respir Care* 1992;37(8):887-90.
382. Abramo TJ, Cowan MR, Scott SM, Primm PA, Wiebe RA, Signs M. Comparison of pediatric end-tidal CO₂ measured with nasal/oral cannula circuit and capillary PCO₂. *Am J Emerg Med* 1995;13(1):30-3.
96. Abreu e Silva FA, Brezinova V, Simpson H. Sleep apnoea in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1982;57(6):467-72.
69. Ackerman BD. Acute bronchiolitis: a study of 207 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1962;1:75-81.
130. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:739-44.
38. Aherne W, Bird T, Court SD, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970;23(1):7-18.
457. Ahluwalia JS, White DK, Morley CJ. Infant Flow Driver or single prong nasal continuous positive airway pressure: short-term physiological effects. *Acta Paediatr* 1998;87(3):325-7.
473. Ahmedzai SH, Laude E, Robertson A, Troy G, Vora V. A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer* 2004;90(2):366-71.
394. Akingbola OA, Hopkins RL. Pediatric noninvasive positive pressure ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2(2):164-9.
395. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley Jr EF, Hopkins RL. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(2):181-184.
24. Alba Moreno F, Alsina Donadeu J. [Clinical epidemiological study of lower respiratory tract illness with wheezing in children under 2 years of age and its risk factors]. *An Esp Pediatr* 1999;50(4):379-83.

164. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(6):967-76.
483. Alto WA. Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(6):466-9.
465. Aly HZ. Nasal prongs continuous positive airway pressure: a simple yet powerful tool. *Pediatrics* 2001;108(3):759-61.
173. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough syrups in pediatrics. *Pediatrics* 1978;62(1):118-22.
378. Anderson JA, Vann WF, Jr. Respiratory monitoring during pediatric sedation: pulse oximetry and capnography. *Pediatr Dent* 1988;10(2):94-101.
337. Anderson M, Svartengren M, Bylin G, Philipson K, Camner P. Deposition in asthmatics of particles inhaled in air or in helium-oxygen. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):524-8.
68. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101:617-9.
415. Andrews R, Lynch M. Heliox in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J* 2004;21(6):670-5.
345. Ashutosh K, Mead G, Dickey JC, Jr., Berman P, Kuppinger M. Density dependence of expiratory flow and bronchodilator response in asthma. *Chest* 1980;77(1):68-75.
446. Austan F, Polise M. Management of respiratory failure with noninvasive positive pressure ventilation and heliox adjunct. *Heart Lung* 2002;31(3):214-8.
271. Austan F. Heliox inhalation in status asthmaticus and respiratory acidemia: a brief report. *Heart Lung* 1996;25(2):155-7.
491. Bach N, Cuvillon D, Brouard J, Lafay F, Freymuth F, Legrand L, et al. [Acute respiratory tract infections due to a human metapneumovirus in children: descriptive study and comparison with respiratory syncytial virus infections]. *Arch Pediatr* 2004;11(3):212-5.
253. Barach AL. The therapeutic use of helium. *JAMA* 1936;107:1273-75.
252. Barach AL. The use of helium as a new therapeutic gas. *Anesthesia Analg* 1935;14:210-15.
251. Barach AL. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. *Ann Intern Med* 1935;9:739-65.

250. Barach AL. Use of helium as a new therapeutic gas. *Proc Soc Exp Biol Med* 1934;32:462-64.
540. Barben JU, Robertson CF, Robinson PJ. Implementation of evidence-based management of acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2000;36(5):491-7.
533. Barbi E, Faleschini E, Bassanese S. Do we really need more trials about the efficacy of commonly used treatments for bronchiolitis? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(2):196-7.
326. Barkin RM. Pediatric airway management. *Emerg Med Clin North Am* 1988;6(4):687-92.
87. Barnes SD, Leclair JM, Forman MS, Townsend TR, Laughlin GM, Charache P. Comparison of nasal brush and nasopharyngeal aspirate techniques in obtaining specimens for detection of respiratory syncytial viral antigen by immunofluorescence. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(9):598-601.
299. Barnett T. Effects of helium and oxygen mixtures on pulmonary mechanics during airway obstruction. *J Appl Physiol.* 1967;22:707-13.
524. Barr FE, Patel NR, Newth CJ. The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *J Pediatr* 2000;136(5):699-700.
362. Barr J, Lushkov G, Starinsky R, Klin B, Berkovitch M, Eshel G. Heliox therapy for pneumothorax: new indication for an old remedy. *Ann Emerg Med* 1997;30(2):159-62.
554. Barry P. Aerosols in bronchiolitis. *J Aerosol Med* 2002;15(2):109-16.
135. Barry W, Cockburn F, Cornall R, Price JF, Sutherland G, Vardag A. Ribavirin aerosol for acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1986;61(6):593-7.
292. Barthelemy L, Michaud A, Sebert P. [Medical value of a respiratory mixture of oxygen and helium (Heliox)]. *Rev Pneumol Clin* 1993;49(2):92-8.
109. Beasley JM, Jones SE. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283(6305):1506-8.
324. Belaguid A, Guenard H. Variations in flows and pressures during jet ventilation in the infant: a model study. *Pediatr Pulmonol* 1994;17(3):183-8.
160. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:162-166.

470. Berkenbosch JW, Grueber RE, Dabbagh O, McKibben AW. Effect of helium-oxygen (heliox) gas mixtures on the function of four pediatric ventilators. *Crit Care Med* 2003;31(7):2052-8.
426. Berkenbosch JW, Grueber RE, Graff GR, Tobias JD. Patterns of helium-oxygen (heliox) usage in the critical care environment. *J Intensive Care Med* 2004;19(6):335-44.
418. Berkenbosch JW, Lam J, Burd RS, Tobias JD. Noninvasive monitoring of carbon dioxide during mechanical ventilation in older children: end-tidal versus transcutaneous techniques. *Anesth Analg* 2001;92(6):1427-31.
73. Berman S, Simoes EA, Lanata C. Respiratory rate and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1991;66(1):81-4.
548. Bernard-Narbonne F, Daoud P, Castaing H, Rousset A. [Effectiveness of chest physiotherapy in ventilated children with acute bronchiolitis]. *Arch Pediatr* 2003;10(12):1043-7.
423. Bernet-Buettiker V, Ugarte MJ, Frey B, Hug MI, Baenziger O, Weiss M. Evaluation of a new combined transcutaneous measurement of PCO₂/pulse oximetry oxygen saturation ear sensor in newborn patients. *Pediatrics* 2005;115(1):e64-8.
522. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(4):284-8.
202. Bharti S, Bharti B, Goraya JS, Poddar B, Parmar VR. Harmful effects of aerosolized bronchodilator therapy in bronchiolitis. *Indian Pediatr* 1999;36(10):1052-3.
375. Bhende M. Capnography in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(1):64-9.
380. Bhende MS, Karasic DG, Menegazzi JJ. Evaluation of an end-tidal CO₂ detector during cardiopulmonary resuscitation in a canine model for pediatric cardiac arrest. *Pediatr Emerg Care* 1995;11(6):365-8.
381. Bhende MS, Thompson AE. Evaluation of an end-tidal CO₂ detector during pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics* 1995;95(3):395-9.
419. Bhende MS. End-tidal carbon dioxide detectors--are they useful in children? *J Postgrad Med* 1994;40(2):78-82.
399. Birnkrant DJ, Pope JF, Eiben RM. Pediatric noninvasive nasal ventilation. *J Child Neurol* 1997;12(4):231-6.
564. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):379-83.

55. Bitko V, Velazquez A, Yang L, Yang YC, Barik S. Transcriptional induction of multiple cytokines by human respiratory syncytial virus requires activation of NF-kappa B and is inhibited by sodium salicylate and aspirin. *Virology* 1997;232(2):369-78.
57. Blyth DI, Pedrick MS, Savage TJ, Bright H, Beesley JE, Sanjar S. Induction, duration, and resolution of airway goblet cell hyperplasia in a murine model of atopic asthma: effect of concurrent infection with respiratory syncytial virus and response to dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19(1):38-54.
553. Boeuf B, Prouix F, Morneau S, Marton D, Lacroix J. Safety of endotracheal rh DNase (Pulmozyme) for treatment of pulmonary atelectasis in mechanically ventilated children. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(2):147.
258. Boorstein JM, Boorstein SM, Humphries GN, Johnston CC. Using helium-oxygen mixtures in the emergency management of acute upper airway obstruction. *Ann Emerg Med* 1989;18(6):688-90.
571. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(2):119-26.
487. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005;75(1):101-4.
450. Bowe L, Clarke P. Current use of nasal continuous positive airways pressure in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(1):F92-3.
231. Bresee JS, Fischer M, Dowell SF, Jonhston BD, Biggs VM, Levine RS, Lingappa JR et al. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:777-782.
314. Brewis RA. Oxygen toxicity during artificial ventilation. *Thorax* 1969;24(6):656-66.
218. Brooks LJ, Cropp GJ. Theophylline therapy in bronchiolitis. A retrospective study. *Am J Dis Child* 1981;135:934-6
157. Bulow SM, Nir M, Levin E. Prednisolone treatment for respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999;104:e77.

181. Burke GW, Carrington CB, Strauss R, Fink JN, Gaensler EA. Allergic alveolitis caused by home humidifiers. Unusual clinical features and electron microscopic findings. *Jama* 1977;238(25):2705-8.
359. Butt WW, Koren G, England S, Shear NH, Whyte H, Bryan CA, Swyer PR. Hypoxia associated with helium-oxygen therapy in neonates. *J Pediatr* 1985;106:474-476.
108. Cahill J, Moore KP, Wren WS. Nasopharyngeal continuous positive airway pressure in the management of bronchiolitis. *Ir Med J* 1983;76(4):191-2.
178. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Gunay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40(3):252-5.
20. Cantani A. Bronchiolitis in infants. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:195-6.
30. Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O, Leegaard J. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 1987;3(3):153-60.
67. Carlsen KH, Larsen S, Orstavik I. Acute bronchiolitis in infancy. The relationship to later recurrent obstructive airways disease. *Eur J Respir Dis* 1987;70(2):86-92.
289. Carter ER, Moffitt DR. HELIOX in children with acute severe asthma. *J Pediatr* 1997;131(2):333-4.
288. Carter ER, Webb CR, Moffitt DR. Evaluation of heliox in children hospitalized with acute severe asthma. A randomized crossover trial. *Chest* 1996;109(5):1256-61.
405. Carvalho WB, Fonseca MC. Noninvasive ventilation in pediatrics: we still do not have a consistent base. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(4):408-9.
428. Carvalho WB. [Clinical use of helium-oxygen mixture revisited]. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76(1):1-2.
37. Castleman WL, Dungworth DL, Schwartz LW, Tyler WS. Acute respiratory bronchiolitis: an ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in rhesus monkeys exposed to ozone. *Am J Pathol* 1980;98(3):811-40.
189. Cengizlier R, Saraclar Y, Adalioglu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39(1):61-3.
573. Centres for Health Evidence. Sitio web: www.cchet.net (última actualización: Oct 1998).

559. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83(6):502-5.
50. Chanock RM, Kapikian AZ, Mills J, Kim HW, Parrott RH. Influence of immunological factors in respiratory syncytial virus disease. *Arch Environ Health* 1970;21(3):347-55.
449. Chatmongkolchart S, Kacmarek RM, Hess DR. Heliox delivery with noninvasive positive pressure ventilation: a laboratory study. *Respir Care* 2001;46(3):248-54.
531. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under two years of age (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
397. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care* 2003;48(4):442-53; discussion 453-8.
427. Chevrolet JC. Helium oxygen mixtures in the intensive care unit. *Crit Care* 2001;5(4):179-81.
222. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2a interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:653-658
185. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr* 1995;15(1):77-84.
308. Christopherson SK, Hlastala MD. Pulmonary gas exchange during altered density gas breathin. *J Appl Physiol* 1982;52:221-225.
451. Claris O, Salle BL, Lapillonne A, Ronin E, Picaud JC, Besnier S. [New technique of nasal continuous positive pressure in neonatology]. *Arch Pediatr* 1996;3(5):452-6.
172. Clemens CJ, Taylor JA, Almquist JR, Quinn HC, Mehta A, Naylor GS. Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of the common cold in preschool children? *J Pediatr* 1997;130(3):463-6.
34. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101-9.
97. Colditz PB, Henry RL, DeSilva LM. Apnoea and bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Aust Paediatr J* 1982;18(1):53-4.

154. Connolly JH, Field CM, Glasgow JF, Slattery CM, MacLynn DM. A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Scand* 1969;58:116-120.
476. Cook RJ, Willan AR. Design considerations in crossover trials with a single interim analysis and serial patient entry. *Biometrics* 1996;52(2):732-9.
344. Cooper DM, Mellins RB, Mansell AL. Ventilation distribution and density dependence of expiratory flow in asthmatic children. *J Appl Physiol* 1983;54(4):1125-30.
438. Corcoran TE, Gamard S. Development of aerosol drug delivery with helium oxygen gas mixtures. *J Aerosol Med* 2004;17(4):299-309.
440. Corcoran TE, Shortall BP, Kim IK, Meza MP, Chigier N. Aerosol drug delivery using heliox and nebulizer reservoirs: results from an MRI-based pediatric model. *J Aerosol Med* 2003;16(3):263-71.
376. Cote CJ, Rolf N, Liu LM, Goudsouzian NG, Ryan JF, Zaslavsky A, et al. A single-blind study of combined pulse oximetry and capnography in children. *Anesthesiology* 1991;74(6):980-7.
452. Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Arnold GK, Pandit PB, Habib RH. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in premature infants: an evaluation of three devices. *Pediatrics* 2001;107(2):304-8.
323. Cros AM, Guenard H, Boudey C. High-frequency jet ventilation with helium and oxygen (heliox) versus nitrogen and oxygen (nitrox). *Anesthesiology* 1988;69(3):417-9.
482. Crowe JE, Jr. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11 Suppl):S215-21.
492. Cuevas LE, Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003;9(12):1626-8.
352. Curtis JL, Mahlmeister M, Fink JB et al. Helium-oxygen gas therapy: use and availability for the emergency treatment of inoperable airway obstruction. *Chest* 1986;90:455-57.
557. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17(1):125-31.
27. Davies HD, Matlow A, Petric M, Glazier R, Wang EEL. Prospective comparative study of viral, bacterial, and atypical organism identified in

- pneumonia and bronchiolitis in hospitalized Canadian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:371-375.
75. Davies HD, Wang EE, Manson D, et al. Reliability of chest radiograph in the diagnosis of lower Respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:600-604.
453. Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, issue 1, 2003. Oxford:Update Software.
77. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N. The chest radiograph in acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1990;26(4):209-11.
155. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethason efficacy study. *J Pediatr* 1997;131:919-21.
357. De Gamarra E, Moriette G, Farhat M, Walti H. Heliox tolerance in spontaneously breathing neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 1998;74(3):193-9.
467. 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* 2002(4):CD002977.
454. De Paoli AG, Davis PG, Lemyre B. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2003;92(1):70-5.
468. De Paoli AG, Morley CJ, Davis PG, Lau R, Hingeley E. In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87(1):F42-5.
99. De Weerd W, Twilhaar WN, Kimpen JL. T cell subset analysis in peripheral blood of children with RSV bronchiolitis. *Scand J Infect Dis* 1998;30(1):77-80.
248. Dean JA. *Lange's Handbook of Chemistry*. McGraw-Hill, New York, Estados Unidos, 14ª edición, 1992.
220. DeBuse P, Cartwright D. Respiratory syncytial virus with apnoea treated with theophylline. *Med J Aust* 1979;2(6):307-8.
146. Occupational exposures to aerosolized pharmaceuticals and control strategies. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18(Suppl 2):100-2.

391. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003;88:1065-1069.
315. Devabhaktuni VG, Torres A, Jr., Wilson S, Yeh MP. Effect of nitric oxide, perfluorocarbon, and heliox on minute volume measurement and ventilator volumes delivered. *Crit Care Med* 1999;27(8):1603-7.
349. Dickison AE. The normal and abnormal pediatric upper airway. Recognition and management of obstruction. *Clin Chest Med* 1987;8(4):583-96.
197. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):361-8.
534. Domachowske JB, Rosenberg HF. Advances in the treatment and prevention of severe viral bronchiolitis. *Pediatr Ann* 2005;34(1):35-41.
404. Donn SM, Sinha SK. Invasive and noninvasive neonatal mechanical ventilation. *Respir Care* 2003;48(4):426-39; discussion 439-41.
273. Douglas JD, Robinson C. Heliox treatment for spinal decompression sickness following air dives. *Undersea Biomed Res* 1988;15(4):315-9.
229. Dowell SF, Papic Z, Bresee JS, et al. Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: A randomized, placebo-controlled trial in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:782-786.
334. Downey P, Cox R. Update on the management of status asthmaticus. *Curr Opin Pediatr* 1996;8(3):226-33.
294. Drazen JM, Loring SH, Ingram RH, Jr. Distribution of pulmonary resistance: effects of gas density, viscosity, and flow rate. *J Appl Physiol* 1976;41(3):388-95.
332. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):294-323.
41. Dubois AB. Resistance to breathing. *Handbook Physiol. Am Physiol Soc.* 1964;1:451-62.
424. Dullenkopf A, Bernardo SD, Berger F, Fasnacht M, Gerber AC, Weiss M. Evaluation of a new combined SpO₂/PtcCO₂ sensor in anaesthetized paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2003;13(9):777-84.
408. Duncan AW, Oh TE, Hillman DR. PEEP and CPAP. *Anaesth Intensive Care* 1986;14(3):236-50.
254. Duncan PG. Efficacy of helium-oxygen mixtures in the management of severe viral and post-intubation croup. *Can Anaesth Soc J* 1979;26:206-12.

506. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2004;89(12):1155-7.
119. Duval EL, Leroy PL, Gemke RJ, van Vaught AJ. High-frequency oscillatory ventilation in RSV bronchiolitis patients. *Respir Med* 1999;93:435-440.
421. Eberhard P. Comparison of transcutaneous and end-tidal CO₂-monitoring for rigid bronchoscopy during high-frequency jet ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(2):260
493. T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Kobayashi K. Comparison of the seroprevalence of human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 2004;72(2):304-6.
143. Edell D, Bruce E, Hale K, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants: a preliminary report. *Pediatr Pulmonology* 1998;25:154-158.
499. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest* 2002;122(3):935-9.
343. Eliasson O, Zuwallack RL. Density dependence of maximal expiratory air flow in asthmatics with exacerbation of their disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):573-8.
355. Elleau C, Galperine RI, Guenard H, Demarquez JL. Helium-oxygen mixture in respiratory distress syndrome: a double-blind study. *J Pediatr* 1993;122(1):132-6.
16. Engle S, Newns GH. Proliferative mural bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1940;15:219-229.
147. Englund JA, Piedra PA, Ahn YM, Gilbert BE, Hiatt P. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1994;125(4):635-41.
389. Eriksson M, Bennet R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002;91:593-598.
217. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, issue 2, 1999. Oxford: Update Software.

19. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 1992;151(9):638-51.
510. Everard ML, Swarbrick A, Rigby AS, Milner AD. The effect of ribavirin to treat previously healthy infants admitted with acute bronchiolitis on acute and chronic respiratory morbidity. *Respir Med* 2001;95(4):275-80.
2. Everard ML. Acute Bronchiolitis and pneumonia in infancy resulting from respiratory syncytial virus. En: Taussig LM, Landau LI Ed. *Pediatric Respiratory Medicine*. Mosby, St Louis;1999:580-95.
1. Everard ML. Bronchiolitis. Origins and optimal management. *Drugs* 1995;49:885-96.
291. Faisy C, Diehl JL, Guerot E, Rezgui N, Labrousse J. [Use of the helium-oxygen mixture in pneumology practice]. *Rev Mal Respir* 1999;16(6):1063-73.
484. FF IJ, Beekhuis D, Cotton MF, Pieper CH, Kimpen JL, van den Hoogen BG, et al. Human metapneumovirus infection in hospital referred South African children. *J Med Virol* 2004;73(3):486-93.
132. Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis – a double-blind trial. *Br Med J* 1966;5479:83-85.
537. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004;180(8):399-404.
350. Flom LL. Upper airway obstruction in the pediatric patient. *Emerg Med Clin North Am* 1991;9(4):757-66.
182. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta 2-agonists in bronchiolitis: A reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997;100:233-239.
471. Foster SJ. Nasal deformities arising from flow driver continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(2):F157-8.
384. Franchi LM, Maggi JC, Nussbaum E. Continuous end-tidal CO2 in pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(3):153-7.
111. Frankel LR, Lewiston NJ, Smith DW, Stevenson DK. Clinical observations on mechanical ventilation for respiratory failure in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:307-11.
306. Fredberg JJ. Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol* 1980;49:232-8.
100. Friis B, Andersen P, Brenøe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 1984;59:2038-45.

79. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):219-25.
265. Fu A, Kopec A, Markham M. Heliox in upper airway obstruction. *Off J Can Assoc Crit Care Nurs* 1999;10(4):12-3; quiz 14-5.
195. Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr* 1994;124(1):131-8.
198. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994;93:907-912.
485. Garcia Garcia ML, Calvo Rey C, Martin del Valle F, Lopez Huertas MR, Casas Flecha I, Diaz-Delgado R, et al. [Respiratory infections due to metapneumovirus in hospitalized infants]. *An Pediatr (Barc)* 2004;61(3):213-8.
515. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105(4):E44.
277. Gerbeaux P, Boussuges A, Torro D et al. HELIOX in the treatment of obstructive hypoventilation. *Am J Emerg Med* 1998;16:215-16.
179. Gibson LE. Use of water vapor in the treatment of lower respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:100-3.
11. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 1990;98:693-98.
187. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J* 1997;38(8):326-8.
83. Goyenechea A, Razon R, Savon C, Valdivia A, Chacon D, Sarmiento L. Rapid detection of respiratory syncytial virus by indirect immunofluorescence in infants hospitalized with acute respiratory disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996;91(4):489-90.
53. Graham BS. Immunological determinants of disease caused by respiratory syncytial virus. *Trends Microbiol* 1996;4(7):290-3.
361. Grape B, Channin E, Tyler JM. The effect of helium and oxygen mixtures on pulmonary resistances in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:823-9.
342. Greenough A, Loftus BG, Pool J, Price JF. Abnormalities of lung mechanics in young asthmatic children. *Thorax* 1987;42(7):500-5.

495. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003;9(3):372-5.
322. Greenspan JS, Davis DA, Russo P, Antunes MJ, Spitzer AR, Wolfson MR. High frequency jet ventilation: intraoperative application in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994;17(3):155-60.
476. Grender JM, Johnson WD. Analysis of the 2 x 2 crossover design with subsampling. *J Biopharm Stat* 1993;3(1):117-27.
422. Grenier B, Dubreuil M. Noninvasive monitoring of carbon dioxide: end-tidal versus transcutaneous carbon dioxide. *Anesth Analg* 1998;86(3):675-6.
136. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB, et al. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr* 1990;117(5):792-8.
430. Gross MF, Spear RM, Peterson BM. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care* 2000;4:188-192
139. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:829-834.
463. Gulczynska E, Zjawiona A, Sobolewska B, Gadzinowski J. [Single nasal prong versus infant flow driver in very low birth weight infants: clinical efficacy of two modes of nasal continuous positive airway pressure (CPAP)]. *Przegl Lek* 2002;59 Suppl 1:54-6.
576. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:59-63.
575. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2598-601
347. Habib DM, Garner SS, Brandeburg S. Effect of helium-oxygen on delivery of albuterol in a pediatric, volume-cycled, ventilated lung model. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):143-9.
82. Hadziyannis E, Sholtis W, Schindler S, Yen-Lieberman B. Comparison of VIDAS with direct immunofluorescence for the detection of respiratory syncytial virus in clinical specimens. *J Clin Virol* 1999;14(2):133-6.

17. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. *Am J Dis Child* 1979;798-802.
126. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with RSV infection. *J Pediatr* 1988;113:266-271.
33. Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(3):176-83.
170. Hardy KA, Wolfson MR, Schidlow DV, Shaffer TH. Mechanics and energetics of breathing in newly diagnosed infants with cystic fibrosis: effect of combined bronchodilator and chest physical therapy. *Pediatr Pulmonol* 1989;6(2):103-8.
379. Hart LS, Berns SD, Houck CS, Boenning DA. The value of end-tidal CO₂ monitoring when comparing three methods of conscious sedation for children undergoing painful procedures in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997;13(3):189-93.
527. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
151. Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW, Brandt CD, Parrot RH, Burch B, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1882-1886.
210. Henderson AJ, Arnott J, Young S, Warshawski T, Landau LI, LeSouef PN. The effect of inhaled adrenaline on lung function of recurrently wheezy infants less than 18 months old. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(1):9-15.
336. Henderson SO, Acharya P, Kilaghbian T, Perez J, Korn CS, Chan LS. Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1999;33(2):141-6.
214. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipatropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983;58:925-6
497. Hernandez E, Khoshoo V, Thoppil D, Edell D, Ross G. Aspiration: a factor in rapidly deteriorating bronchiolitis in previously healthy infants? *Pediatr Pulmonol* 2002;33(1):30-1.
445. Hess D, Chatmongkolchart S. Techniques to avoid intubation: noninvasive positive pressure ventilation and heliox therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2000;38(3):161-87.

442. Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49(7):810-29.
224. Higgings PG, Barrow GI, Tyrrell DA, Isaacs D, Gauci CL. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection. *Antiviral Res* 1990;14:3-10.
411. Hilbert G. Noninvasive ventilation with helium-oxygen rather than air-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive disease? *Crit Care Med* 2003;31(3):990-1.
84. Hite SA, Huang YT. Microwave-accelerated direct immunofluorescent staining for respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol* 1996;34(7):1819-20.
425. Ho AM, Lee A, Karmakar MK, Dion PW, Chung DC, Contardi LH. Heliox vs air-oxygen mixtures for the treatment of patients with acute asthma: a systematic overview. *Chest* 2003;123(3):882-90.
199. Ho L, Collins G, Landau LI, Le Souef P. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:1061-64.
117. Hoehn T, Krause M, Krueger M, Hentschel R. Treatment of respiratory failure with inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation in an infant with respiratory syncytial virus pneumonia and bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 1998;65:477-480.
15. Hollman G, Shen G, Zeng L, et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med* 1998;26:1731-36.
348. Houck JR, Keamy MF III, McDonough JM. Effect of helium concentration on experimental upper airway obstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:556-61.
331. Hudson LD. Progress in understanding ventilator-induced lung injury. *Jama* 1999;282(1):77-8.
45. Hughes DM, Lesouef PN, Landau LI. Effect of salbutamol on respiratory mechanics in bronchiolitis. *Pediatr Res* 1987;22(1):83-6.
52. Hussell T, Openshaw PJ. Immunological determinants of disease caused by respiratory syncytial virus. *Trends Microbiol* 1996;4(8):299-300.
274. Hyldegaard O, Moller M, Madsen J. Protective effect of oxygen and HELIOX breathing during development of spinal decompression sickness. *Undersea Hyperb Med* 1994;21:115-28.
329. International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. American Thoracic Society, European

- Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation Langue Francaise. *Intensive Care Med* 1999;25(12):1444-52.
221. Isaacs D. Production of interferon in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64:92-95.
377. Iwasaki J, Vann WF, Jr., Dilley DC, Anderson JA. An investigation of capnography and pulse oximetry as monitors of pediatric patients sedated for dental treatment. *Pediatr Dent* 1989;11(2):111-7.
333. Jaarsma AS, Kort E, Bergman KA. Inhalation of helium, a simple test to identify pneumoperitoneum secondary to pulmonary air leakage. *Eur J Pediatr* 1999;158(12):1008.
410. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1191-1200.
386. Jacobs IN, Pettignano MM, Pettignano R. Airway management. In: Czervinske MP, Barnhart SL, eds. *Perinatal and pediatric respiratory care*. Philadelphia, USA: Elsevier science; 2003:207-233
298. Jaffrin M, Kesic P. Airway resistance: a fluid mechanical approach. *J Appl Physiol* 1974;36:354-361.
316. Jain S, Hanania NA, Guntupalli KK. Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 1998;14(4):685-705.
339. James AL, Pare PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
247. James AM, Lord MP. *Macmillan's Chemical and Physical Data*, Macmillan, London, United Kingdom, 1992.
138. Johnson EM. Developmental toxicity and safety evaluations of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 1997;9(supl):S85-S87.
448. Johnson JE, Gavin DJ, Adams-Dramiga S. Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest* 2002;122(2):464-72.
412. Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, Burdet L, Broccard A, D'Hoore W, et al. Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 2003;31(3):878-84.
278. Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, Chevrolet JC. Beneficial effects of helium:oxygen versus air:oxygen noninvasive pressure support in patients

- with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1999;27(11):2422-9.
417. Jolliet P, Tassaux D. Helium-oxygen ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2002;8(2):295-307.
416. Jolliet P, Tassaux D. Usefulness of helium-oxygen mixtures in the treatment of mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2003;9(1):45-50.
561. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Strickerf BH. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004;23(2):310-3.
330. Kacmarek RM. Ventilator-associated lung injury. *Int Anesthesiol Clin* 1999;37(3):47-64.
490. Kashiwa H, Shimozono H, Takao S. Clinical pictures of children with human metapneumovirus infection: comparison with respiratory syncytial virus infection. *Jpn J Infect Dis* 2004;57(2):80-2.
270. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 1995;107(3):757-60.
269. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest* 1999;116(2):296-300.
458. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G. Effect on lung function of continuous positive airway pressure administered either by infant flow driver or a single nasal prong. *Eur J Pediatr* 2000;159(4):289-92.
249. Kaye GWC, Laby TH. Tables of physical and chemical constants. Longman, London, Reino Unido, 15th edition, 1993.
183. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(11):1166-72.
518. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis. En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
283. Kemper KJ, Izenberg S, Marvin JA, Heimbach DM. Treatment of postextubation stridor in a pediatric patient with burns: the role of heliox. *J Burn Care Rehabil* 1990;11(4):337-9.
285. Kemper KJ, Ritz RH, Benson MS, Bishop MS. Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients. *Crit Care Med* 1991;19(3):356-9.

556. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343(25):1826-32.
238. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1115-8.
120. Khan JY, Kerr SJ, Tometzki A, Tyszczuk L, West J, Sosnowski A et al. Role of ECMO in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:91-94.
125. Khoshoo V, Edell D. Previously healthy infants may have increased risk of aspiration during respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104(6):1389-90.
500. Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(5):554-6.
501. Khoshoo V, Ross G, Edell D. Effect of interventions during acute respiratory syncytial virus bronchiolitis on subsequent long term respiratory morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(5):468-72.
498. Khoshoo V, Ross G, Kelly B, Edell D, Brown S. Benefits of thickened feeds in previously healthy infants with respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(4):301-2.
5. Kimpen JL, Schaad UB. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:479-81.
526. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-37.
230. Kjolhede CL, Chew FJ, Gadomski AM, Marroquin DP. Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. *J Pediatr* 1995;126:807-812.
192. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118(5):807-11.
162. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997;130:191-6.

188. Klassen TP. Determining the benefit of bronchodilators in bronchiolitis. When is there enough benefit to warrant adoption into clinical practice? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(11):1120-1.
193. Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(1):249-61.
459. Klausner JF, Lee AY, Hutchison AA. Decreased imposed work with a new nasal continuous positive airway pressure device. *Pediatr Pulmonol* 1996;22(3):188-94.
94. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KF, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998;157(4):331-5.
390. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Prediction of duration of hospitalization in respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:453-457.
233. Kong XT, Fang HT, Jiang GQ, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child* 1993;68:468-71.
113. Krafte-Jacobs B, Holbrook PR. Ribavirin in severe respiratory syncytial virus infection. *Crit Care Med* 1994;22:541-543.
439. Kress JP, Noth I, Gehlbach BK, Barman N, Pohlman AS, Miller A, et al. The utility of albuterol nebulized with heliox during acute asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1317-21.
144. Krilov LR, Mandel FS, Barone SR, Fagin JC. Follow-up of children with respiratory syncytial virus bronchiolitis in 1986 and 1987: potential effect of ribavirin on long term pulmonary function. The Bronchiolitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(3):273-6.
205. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-4.
287. Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 1997;130(2):217-24.
127. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1207-14.
507. Kuppermann N. Respiratory syncytial virus infection and the risk of serious bacterial infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(10):1055-6.

219. Labbe A, Billet P, Paire M, Storme B, Sablayrolles B, Vanlieferinghen P, et al. Treatment of acute bronchiolitis in infants by oral suspension theophylline. Double-blind study in 62 children. *Pediatric* 1985;40:195-9.
545. Labbe A. [Bronchiolitis in infants. Mucolytics, antitussives and other drugs]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:98S-99S.
413. Laden G. Helium/oxygen and severe COPD. *Lancet* 2001;357(9255):559-60.
22. Laurichesse H, Dedman D, Watson JM, Zambon MC. Epidemiological features of parainfluenza virus infections: laboratory surveillance in England and Wales, 1975-1997. *Eur J Epidemiol* 1999;15(5):475-84.
142. Law BJ, Wang EE, MacDonald N, McDonald J, Dobson S, Boucher F, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database. *Pediatrics* 1997;99(3):E7.
489. Lazar I, Weibel C, Dziura J, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis* 2004;10(7):1318-20.
116. Lebel MH, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1431-7.
236. Leclerc F, Riou Y, Martinont A. Inhaled nitric oxide for a severe respiratory syncytial virus infection in an infant with bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 1994;20:511-512.
387. Leclerc F, Scalfaro P, Noizet O. Mechanical ventilatory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:197-204.
158. Leer JA, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969;117:495-503.
371. Legislación nacional sobre gases medicinales. Sitio web: Air Liquide Medicinal España. En: www.airliquide.es (última actualización consultada 3/12/1999)
204. Lenney W, Milner AD. Alpha and beta adrenergic stimulants in bronchiolitis and wheezy bronchitis in children under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1978;53(9):707-9.

503. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004;113(6):1728-34.
317. Levy BD, Kitch B, Fanta CH. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1998;24(2):105-17.
95. Levy BT, Graber MA. Respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *J Fam Pract* 1997;45(6):473-81.
246. Lide DR. *CRC Handbook of Chemistry and Physics 1999-2000 : A Ready-Reference Book of Chemical and Physical Data*, CRC Press, Boca Raton, Florida, Estados Unidos, 79ª edición, 1998.
128. Liebelt EL, Qi K, Harvey K. Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants aged 90 days or younger with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(5):525-30.
81. Lipson SM, Krilov LR. Comparison of the rapid second generation directigen((R)) EIA with cell culture and immunofluorescence for the detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates. *Clin Diagn Virol* 1994;2(2):105-12.
163. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
235. Liu C, Douglas RM. Chinese herbal medicines in the treatment of acute respiratory infections: a review of randomized controlled clinical trials. *Med J Aust* 1998;169:579-582.
525. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000;94(7):709-14.
145. Long CE, Voter KZ, Barker WH, Hall CB. Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1023-1028.
519. Lopez Andreu JA ,Ruiz García V, Roqués Serradilla JM. Adrenalina nebulizada en la bronquiolitis aguda, ¿tenemos suficiente evidencia?. *An Esp Pediatr* 2002;56:362-363.
208. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: The response to epinephrine. *Pediatrics* 1987;79:939-45.
572. Lozano JM. Bronchiolitis. *Clin Evid* 2003(10):345-59.

267. Lu TS, Ohmura A, Wong KC, Hodges MR. Helium-oxygen in treatment of upper airway obstruction. *Anesthesiology* 1976;45(6):678-80.
241. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:805-10.
562. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(3):261-268.
6. Lugo RA, Nahata M. Pathogenesis and treatment of bronchiolitis. *Clin Pharm* 1993;12:95-116.
203. Lugo RA, Salyer JW, Dean JM. Albuterol in acute bronchiolitis--continued therapy despite poor response? *Pharmacotherapy* 1998;18(1):198-202.
23. Lukic-Grlic A, Bace A, Lokar-Kolbas R, Loffler-Badzek D, Drazenovic V, Bozikov J, et al. Clinical and epidemiological aspects of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Eur J Epidemiol* 1999;15(4):361-5.
234. Ma R. Antiviral and interferon-inducing effect of fang-gan mixture. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1990;10:222-4.
47. Macklem PT. Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol Rev* 1971;51(2):368-436.
245. Maffei S, Mazzarino I, Forenza N, et al. First results and considerations upon treatment with heparin in bronchiolitis. *Ped Med Chir* 1986;8:373-376.
175. Makela MJ, Ruuskanen O, Ogra PL. Treatment of respiratory syncytial virus infections in children. *Ann Med* 1994;26(5):341-3.
153. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, Dennehy PH, Meissner HC, Gruber WC et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998;178:1555-1561.
569. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123(2):481-7.
346. Manthous CA, Hall JB, Caputo MA, Walter J, Klocksieben JM, Schmidt GA, Wood LDH. HELIOX improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:310-314.

10. Manthous CA, Morgan S, Pohlman A, Hall JB. Heliox in the treatment of airflow obstruction: a critical review of the literature. *Respir Care* 1997;42:1034-1042.
88. Margolis PA, Ferkol TW, Marsocci S, Super DM, Keyes LL, McNutt R, et al. Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness. *J Pediatr* 1994;124(4):552-60.
290. Martin-Barbaz F, Barnoud D, Carpentier F, Mingat J, Guignier M. Use of helium and oxygen mixtures in status asthmaticus. *Rev Pneumol clin* 1987;43:186-189.
62. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319(17):1112-7.
63. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Group Health Medical Associates. Thorax* 1995;50(10):1067-72.
65. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994;49(12):1189-91.
64. Martinez FD. Viral infections and the development of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1644-7; discussion 1647-8.
577. Martinon-Torres F, Ibarra de la Rosa I, Fernandez Sanmartin M, Garcia Menor E, Marinon Sanchez JM; Sociedad Espanola de Cuidados Intensivos Pediatricos. [High frequency ventilation]. *An Pediatr (Barc)*. 2003 Aug;59(2):172-80
578. Martínón-Torres F, Pérez Gil J, Ginesta V, Martínón Sánchez JM, Álvarez J. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria: pasado, presente y futuro. *Act Anest Reanim* 2001;11:136-149.
579. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Jaimovich DG, Martínón Sánchez JM. Ventilación de alta-frecuencia oscilatoria en pacientes pediátricos: protocolo de aplicación y resultados preliminares. *An Esp Pediatr* 2000;53:305-313.
580. Martínón-Torres F, Rodríguez Nuñez A, Martínón Sánchez JM. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria. En: Modesto i Alapont V ed. *Ventilación artificial en el niño críticamente enfermo*. Madrid: Edika Med, 2002; p 107-124.
460. Mazzella M, Bellini C, Calevo MG, Campone F, Massocco D, Mezzano P, et al. A randomised control study comparing the Infant Flow Driver with nasal

- continuous positive airway pressure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(2):F86-90.
318. McArthur C, Adams A, Suzuki S. Effects of helium/oxygen mixtures on delivered and expired tidal volume during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A370.
517. McBride JT. Dexamethasone and bronchiolitis: a new look at an old therapy? *J Pediatr* 2002;140(1):8-9.
508. McGregor RS, Tung J. Concurrent meningitis/serious bacterial infection in an infant hospitalized with respiratory syncytial virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(10):1055.
35. McLean KH. The pathology of acute bronchiolitis; a study of its evolution. II. The repair phase. *Australas Ann Med* 1957;6(1):29-43.
36. McLean KH. The pathology of acute bronchiolitis; a study of its evolution. I. The exudative phase. *Australas Ann Med* 1956;5(4):254-67.
407. McNamara F, Sullivan CE. Nasal CPAP treatment in an infant with respiratory syncytial virus-associated apnea. *Pediatr Pulmonol* 1997;24(3):218-21.
118. Medbo S, Finne PH, Hansen TW. Respiratory syncytial virus pneumonia ventilated with high-frequency oscillatory ventilation. *Acta Paediatr* 1997;86;766-8.
48. Menkes HA, Traystman RJ. Collateral ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1977;116(2):287-309.
206. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1995; 126:1004-7.
555. Merkus PJ, de Hoog M, van Gent R, de Jongste JC. DNase treatment for atelectasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* 2001;18(4):734-7.
121. Meyer TA, Warner BW. Extracorporeal life support for the treatment of viral pneumonia: collective experience from the ELSO registry. *Extracorporeal Life Support Organization. J Pediatr Surg* 1997;32:232-6.
372. Mezclas de helio y oxígeno. Sitio web: Air Liquide Medicinal España. En: www.airliquide.es (última actualización consultada 3/12/1999)
340. Mildon A, Leroux M, Hutcheon M, Zamel N. The site of airways obstruction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(4):409-14.

266. Milner QJ, Abdy S, Allen JG. Management of severe tracheal obstruction with helium/oxygen and a laryngeal mask airway. *Anaesthesia* 1997;52(11):1087-9.
369. Ministerio de Industria y Energía. Reglamento de Aparatos a Presión. Instrucción Técnica Complementaria MIE - AP 7 B.O.E. nº 272 de 12.11.82. (Modificado y actualizado en B.O.E. nº 155 de 29.6.85)
300. Mink S, Wood LDH. How does HeO₂ increase maximum expiratory flow in human lungs?. *J Clin Invest* 1980;66:720-9.
301. Mink S, Ziesmann M, Wood LDH. Mechanisms of increased expiratory flow during HELIOX breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1979;47:490-502.
256. Mizrahi S, Yaari Y, Lugasy G, et al. Major airway obstruction relieved by helium/oxygen breathing. *Crit Care Med* 1986;14:986-87.
461. Moa G, Nilsson 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(12):1238-42.
462. Moa G, Nilsson K. Nasal continuous positive airway pressure: experiences with a new technical approach. *Acta Paediatr* 1993;82(2):210-1.
388. Moler FW, Ohmit SE. Severity of illness models for respiratory syncytial virus-associated hospitalisation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1234-1240.
141. Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham GL. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. Pediatric Critical Study Group. *J Pediatr* 1996;128(3):422-8.
358. Monin P, Vert P. The management of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1987;14:531-49.
414. Morice AH. Helium/oxygen and severe COPD. *Lancet* 2000;356(9244):1785-6.
420. Morielli A, Desjardins D, Brouillette RT. Transcutaneous and end-tidal carbon dioxide pressures should be measured during pediatric polysomnography. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1599-604.
101. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics* 1997;99(5):681-6.
536. Muething S, Schoettker PJ, Gerhardt WE, Atherton HD, Britto MT, Kotagal UR. Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. *J Pediatr* 2004;144(6):703-10.

89. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335(8700):1259-61.
529. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(2):113-8.
85. Murphy P, Roberts ZM, Waner JL. Differential diagnoses of influenza A virus, influenza B virus, and respiratory syncytial virus infections by direct immunofluorescence using mixtures of monoclonal antibodies of different isotypes. *J Clin Microbiol* 1996;34(7):1798-800.
429. Myers TR. Therapeutic gases for neonatal and pediatric respiratory care. *Respir Care* 2003;48(4):399-422; discussion 423-5.
552. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001;120(1):203-8.
255. Nelson DS, McClellan L. Helium-oxygen mixtures as adjunctive support for refractory viral croup. *Ohio State Med J* 1982;10:729-32.
539. Nelson R. Bronchiolitis drugs lack convincing evidence of efficacy. *Lancet* 2003;361(9361):939.
560. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27(13):1059-67.
228. Neuzil KM, Gruber WC, Chytil F, Stahlman MT, Engelhardt B, Graham BS. Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1994;124:433-436.
532. Newth CJ, Amsler B, Richardson BP, Hammer J. The effects of bronchodilators on spontaneous ventilation and oxygen consumption in rhesus monkeys. *Pediatr Res* 1997;42(2):157-62.
31. Newth CJ, Hammer J. Pulmonary function in ventilated infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(6):438-41.
32. Newth CJ. Time course of severe respiratory syncytial virus infection in mechanically ventilated infants. *Acta Paediatr* 2000;89(8):893-5.
566. Ng DK, Law AK, Chau KW, Chan HK. Use of montelukast in the treatment of early childhood wheezing from clinical experience with three cases. *Respirology* 2000;5(4):389-92.

171. Nicholas KJ, Dhouieb MO, Marshall TG, Edmunds AT, Grant MB. An evaluation of chest physiotherapy in the management of acute bronchiolitis: changing clinical practice. *Physiotherapy* 1999;85(12):669-74.
166. Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management. *Lung* 1990;168:396-405.
478. Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002;176(4):188.
58. Noma T, Mori A, Yoshizawa I. Induction of allergen-specific IL-2 responsiveness of lymphocytes after respiratory syncytial virus infection and prediction of onset of recurrent wheezing and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):816-26.
370. Normas de referencia y reglamentación nacional y europeas sobre utilización medicinal de gases: EN 738-1, EN 15001, RTS 02-03, Directiva 93/42 CEE.
402. Norregaard O. Noninvasive ventilation in children. *Eur Respir J* 2002;20(5):1332-42.
521. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(1):86-91.
42. Nunn JF. Diffusion and alveolar/capillary permeability. In: Nunn JF, de. *Applied Respiratory Physiology*. London: Butterworth, 1987:184-206.
129. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *Jama* 1998;279(11):875-7.
43. O´Brodivich HM, Haddad GG: The functional basis of respiratory pathology. En: Kendig´s Disorders of the Respiratory Tract in children. Chernick V, Kendig EL (Eds). Philadelphia, WB Saunders, 1990, 3-47.
200. O´Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezy infants. *Lancet* 1986;2:1424-5.
297. O´Grady K, Doyle D, Irish J, et al. Biophysics of airflow within the airway: a review. *J Otolaryngol* 1997;26:123-128.
551. Oberwaldner B, Zach MS. [Mucous clearing respiratory-physiotherapy in pediatric pneumology]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(19):711-9.

550. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *Eur Respir J* 2000;15(1):196-204.
140. Ohmit SE, Moler FW, Monto AS, Khan AS. Ribavirin utilization and clinical effectiveness in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Clin Epidemiol* 1996;49(9):963-7.
296. Olson D, Dart G, Filley G. Pressure drop and fluid flow regimen of air inspired into the human lung. *J Appl Physiol* 1970;28:482-494.
469. Oppenheim-Eden A, Cohen Y, Weissman C, Pizov R. The effect of helium on ventilator performance: study of five ventilators and a bedside Pitot tube spirometer. *Chest* 2001;120(2):582-8.
513. Ottolini MG, Curtis SR, Mathews A, Ottolini SR, Prince GA. Palivizumab is highly effective in suppressing respiratory syncytial virus in an immunosuppressed animal model. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(2):117-20.
105. Outwater KM, Crone RK. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J DisChild* 1984;138:1071-1075.
398. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 1998;26(1):169-73.
303. Paiva M, Engel LA. Pulmonary interdependence of gas transport. *J Appl Physiol* 1979;46:269-305.
433. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97(5):1637-42.
455. Pandit PB, Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Habib RH. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics* 2001;108(3):682-5.
302. Papamoschou D. Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Resp physiol* 1995;99:183-90.
14. Paret G, Dekel B, Vardi A, et al. HELIOX in respiratory failure secondary to bronchiolitis: a new therapy. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:322-3.
177. Parmar M. The myth of mist therapy. *Indian J Pediatr* 1987;54(5):615-8.
237. Patel NR, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth CJ. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1999;25:81-7.

93. Pavon D, Castro-Rodriguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(6):423-7.
295. Pedley T, Schroter R, Sudlow M: Gas flow and mixing in the airways. In: *Bioengineering aspects of the lung*. West J Ed. New York:Marcel Dekker Inc.;1977:163-225.
444. Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(1):70-6.
9. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104:1334-1341.
541. Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK, Gerhardt WE, et al. Sustaining the implementation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(10):1001-7.
305. Piiper J, Scheid P. Respiration: alveolar gas exchange. *Ann Rev Physiol* 1971;33:131-135.
4. Pilar Orive FJ, Casado Flores J, García Teresa MA, Rodríguez Nuñez A, Quiroga Ordoñez E, Cambra Lasasa F, et al. Infecciones respiratorias agudas en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1998;48:138-42.
353. Pingleton SK, Bone RC, Ruth WC. Helium-oxygen mixtures during bronchoscopy. *Crit Care Med* 1980; 8:50-3.
496. Pinnington LL, Smith CM, Ellis RE, Morton RE. Feeding efficiency and respiratory integration in infants with acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2000;137(4):523-6.
227. Pinnock CB, Douglas RM, Martin AJ, Badcock NR. Vitamin A status of children with a history of respiratory syncytial virus infection in infancy. *Aust Paediatr J* 1988;24:286-9.
441. Piva JP, Menna Barreto SS, Zelmanovitz F, Amantea S, Cox P. Heliox versus oxygen for nebulized aerosol therapy in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(1):6-10.
363. R, Oppenheim A, Eidelman LA, Weiss YG, Sprung CL, Cotev S. Helium versus oxygen for tracheal gas insufflation during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1998;26(2):290-5.
523. Plint AC, Osmond MH, Klassen TP. The efficacy of nebulized racemic epinephrine in children with acute asthma: a randomized, double-blind trial. *Acad Emerg Med* 2000;7(10):1097-103.

280. Polaner DM. The use of heliox and the laryngeal mask airway in a child with an anterior mediastinal mass. *Anesth Analg* 1996;82(1):208-10.
276. Polito A, Fessler H. HELIOX in respiratory failure from obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1995;332:192-93.
167. Porter AL. Physiotherapy in the treatment of bronchiolitis and bronchopneumonia in babies and young children. *Physiotherapy* 1967;53:333-5.
70. Portnoy B, Haynes B, Salvator MA, et al. The peripheral white blood count in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1966;68:181-188.
225. Portnoy J, Hicks R, Pacheco F, Olson L. Pilot study of recombinant interferon alpha-2a for treatment of infants with bronchiolitis induced by respiratory syncytial virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:589-591.
543. Postiaux G. [Bronchiolitis in infants. What are the techniques of bronchial and upper airway respiratory therapy adapted to infants?]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:117S-125S.
165. Postiaux G. *Kinésithérapie respiratoire de l'enfant Les techniques de soins guidées par l'auscultation pulmonaire*. Segunda Edición. Paris, De Boeck & Larcier, 1999.
392. Prais D, Schonfeld T, Amir J, and the Israeli RSV Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics* 2003;112:548-552.
341. Prefaut C, Lloret MC, Tronc JF, Michel FB, Chardon G. Density dependence of the maximal expiratory flow volume curves in normal and asthmatic children. *Scand J Respir Dis* 1979;60(3):109-18.
201. Prendeville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax* 1987;42:86-91.
40. Price JF. Acute and long-term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 1990;168 Suppl:414-21.
115. Priftis K, Everard M, Milner AD. Outcome of severe acute bronchiolitis needing mechanical ventilation. *Lancet* 1990;335(8689):607.
512. Prince GA, Mathews S, Curtis SJ, Porter DD. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and pneumonia in a cotton rat model with systemically administered antibody (palivizumab) and glucocorticosteroid. *J Infect Dis* 2000;182:1326-1330.

479. Prins JM, Wolthers KC. Human metapneumovirus: a new pathogen in children and adults. *Neth J Med* 2004;62(6):177-9.
509. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(4):322-4.
504. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(3):267-9.
226. Quinlan KP, Hyani KC. Vitamin A and respiratory syncytial virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:25-30
293. Radford E. The physics of gases. In: Macklem P, Mead J, editors. *Handbook of physiology*, vol. 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1964:125-51.
106. Rakshi K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1994;71(5):463-9.
502. Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11):990-4.
133. Randolph AG, Wang EEL. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software.
367. Ravenel SD. Hypoxemia following inhalation of helium-oxygen. *J Pediatr* 1986;109(2):392-3.
368. Raymond L, Sode J, Langworthy HC, Blosser J, Johnsonbaugh RE. Increase in plasma growth hormone concentration: a new effect of helium breathing. *Undersea Biomed Res* 1974;1(1):91-8.
134. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1996;97(1):137-40.
207. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas Síncope, et al. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:686-92.
80. Reina J, Ros MJ, Del Valle JM, Blanco I, Munar M. Evaluation of direct immunofluorescence, dot-blot enzyme immunoassay, and shell-vial culture for detection of respiratory syncytial virus in patients with bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(11):1018-20.

102. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;1205-1207.
103. Reynolds EOR. Arterial blood gas tensions in acute disease of lower respiratory tract infections. *Br Med J*;1963:1192-1195.
565. Riccioni G, Di Ilio C, Conti P, Theoharides TC, D’Orazio N. Advances in therapy with antileukotriene drugs. *Ann Clin Lab Sci.* 2004 Autumn;34(4):379-87.
156. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998;132:849–853.
260. Riley RH, Platt PR, Phillips MJ, Schneider M. Helium-oxygen in laser therapy for bronchial stenosis. *Anaesth Intensive Care* 1990;18(4):583-4.
262. Riley RH, Raper GD, Newman MA. Helium-oxygen and cardiopulmonary bypass standby in anaesthesia for tracheal stenosis. *Anaesth Intensive Care* 1994;22(6):710-3.
152. Rimensberger PC, Burek-Kozłowska A, Morell A, Germann D, Eigenmann AK, Steiner F, et al. Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:209–216.
401. Rimensberger PC. Noninvasive pressure support ventilation for acute respiratory failure in children. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(49):1880-6.
76. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998;14(3):181-4.
456. Robertson NJ, Hamilton PA. Randomised trial of elective continuous positive airway pressure (CPAP) compared with rescue CPAP after extubation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79(1):F58-60.
472. Robertson NJ, McCarthy LS, Hamilton PA, Moss AL. Nasal deformities resulting from flow driver continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75(3):F209-12.
284. Rodeberg DA, Easter AJ, Washam MA, Housinger TA, Greenhalgh DG, Warden GD. Use of a helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1995;16(5):476-80.
409. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe B, Walters EH. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane

- Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. Rodríguez Nuñez A, Martín-Torres F, Martín Sánchez JM. Empleo de corticoides y broncodilatadores en el lactante con bronquiolitis. *An Esp Pediatr* 1999;128(supl):S24-S29.
150. Rodríguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, Hemming V. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997;100:937-942.
149. Rodríguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997;99:454-461.
385. Rohling R, Biro P. Clinical investigation of a new combined pulse oximetry and carbon dioxide tension sensor in adult anaesthesia. *J Clin Monit Comput* 1999;15:23-27.
351. Roncoroni AJ, Goldman E, Puy RJ. Respiratory mechanics in upper airway obstruction. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1975;11(6):803-22.
161. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-5.
475. Rose JS, Panacek EA, Miller P. Prospective randomized trial of heliox-driven continuous nebulizers in the treatment of asthma in the emergency department. *J Emerg Med* 2002;22(2):133-7.
212. Rubin BK, Albers GM. Use of anticholinergic bronchodilator in children. *Am J Med* 1996;100:49s-53s
263. Rudow M, Hill AB, Thompson NW, Finch JS. Helium-oxygen mixtures in airway obstruction due to thyroid carcinoma. *Can Anaesth Soc J* 1986;33(4):498-501.
190. Rusconi F, Sideri S. Efficacy of epinephrine with salbutamol in treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1996;128(3):441-3.
574. Sackett DL. Levels of evidence and grades of recommendation. En: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>
312. Sackner MA, Landa J, Hirsch J, et al. Pulmonary effects of oxygen breathing. *Ann Intern Med* 1975; 82:40-43.

98. Saijo M, Ishii T, Kokubo M, Murono K, Takimoto M, Fujita K. White blood cell count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38(6):596-600.
215. Sammartino LP, Lines D. Efficacy of ipratropium bromide by metered dose aerosol and aerochamber in acute paediatric bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 1997;33:459
131. Samson L, Cooke C, Macdonald N. Analysis of antibiotic use and misuse in children hospitalized with RSV infection. *Paediatr Child Health* 1999;4:195-9.
209. Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-151.
544. Sardet A. [Is bronchial and/or upper airway chest physical therapy indicated in bronchiolitis in infants? Stating the prescription modalities]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:126S-127S.
570. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002;122(6):2015-20.
535. Scarfone RJ. Controversies in the treatment of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(1):62-6.
272. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, Hall JB. Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med* 1999;27(12):2666-70.
304. Scherer PW, Shendalmen LH, Green NM. Simultaneous diffusion and convection in a single breath wash out. *Bull Math Biophys* 1972;34:393-412.
558. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003;111(2):291-5.
196. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117(4):633-7.
516. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002;140(1):27-32.

211. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reissman J, Shields M, Kovesi T, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992;90:920-3.
213. Seidenberg J, Masters IB, Olinsky A, Phelan PD. Effect of ipratropium bromide on respiratory mechanics in infants with acute bronchiolitis. *Aust Paediatr J* 1987;23:169-72
486. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191(3):382-6.
313. Senior RM, Wessler S, Avioli LV. Pulmonary oxygen toxicity. *JAMA* 1971;217:1373-77.
488. Serafino RL, Gurgel RQ, Dove W, Hart CA, Cuevas LE. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus in children over two seasons with a high incidence of respiratory infections in Brazil. *Ann Trop Paediatr* 2004;24(3):213-7.
406. Serrano T. The lack of data on off-label use of noninvasive positive pressure ventilation in children. *Respir Care* 2001;46(3):276-7.
194. Serwint J. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1995;95(2):320.
400. Shah PS, Ohlsson A, Shah JP. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2005*. Oxford: Update Software.
364. Shapiro B, Peruzzi W, Hauptman D, Cane R, Kacmarek R. Clinical application of respiratory care (4^a edición). Chicago, Mosby Year Book;1991.
90. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145(2):151-5.
8. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282:1440-6.
393. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis*. 2001;183:16-22

12. Shiue ST, Gluck EH. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *J Asthma* 1989;26;26:177-80.
354. Shnider SM, Papper EM. Anesthesia for the asthmatic patient. *Anesthesiology* 1961;22:886-9.
432. Siddappa R, Dowhy MS, Rotta AT, Hernan LJ, Fuhrman BP. Low bias flow oscillation with heliox in oleic acid-induced lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):70-75.
434. Siddappa R, Dowhy MS, Rotta AT, Hernan LJ, Heard CM, Fuhrman BP. Heliox enhances carbon dioxide clearance from lungs of normal rabbits during low bias flow oscillation. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(1):89-93.
59. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr* 1994;83(11):1151-5.
307. Sikland RS, Magnussen H, Scheid P, Piiper J. Convective and diffusive gas mixing in human lung: experiments and model analysis. *J Appl Physiol* 1976;40:362-371.
72. Simoes EA, Roark R, Berman S, Esler LL, Murphy J. Respiratory rate: measurement of variability over time and accuracy at different counting periods. *Arch Dis Child* 1991;66(10):1199-203.
18. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
104. Simpson H, Matthew DJ, Inglis JM, George EL. Virological findings and blood gas tensions in acute lower respiratory tract infections in children. *Br Med J* 1964;2:629-632.
360. Sirgi C, Bandi V, Guntupalli K. Helium-oxygen (80:20) improves peripheral deposition of bronchodilator aerosol. *Chest* 1994;106(supl):109A.
91. Skaufle ML. Pulse oximetry to determine severity of bronchiolitis. *Am Fam Physician* 1995;51(2):346, 351.
239. Skelton R, Holland P, Darowski M, Chetcuti PA, Morgan LW, Harwood JL. Abnormal surfactante composition and activity in severe bronchiolitis. *Acta Paediatr* 1999;88:942-6.
257. Skrinskas GJ, Hyland RH, Hutcheon MA. Using helium-oxygen mixtures in the management of acute upper airway obstruction. *Can Med Assoc J* 1983;128(5):555-8.

191. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatr Pulmonol* 1991;10(1):36-9.
137. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991;325(1):24-9.
112. Smith PG, el-Khatib MF, Carlo WA. PEEP does not improve pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1295-8.
264. Smith SW, Biros M. Relief of imminent respiratory failure from upper airway obstruction by use of helium-oxygen: a case series and brief review. *Acad Emerg Med* 1999;6(9):953-6.
374. Smith TC, Proops DW, Pearman K, Hutton P. Nasal capnography in children: automated analysis provides a measure of obstruction during sleep. *Clin Otolaryngol* 1993;18(1):69-71.
51. Smyth RL, Fletcher JN, Thomas HM, Hart CA. Immunological responses to respiratory syncytial virus infection in infancy. *Arch Dis Child* 1997;76(3):210-4.
261. Solomons NB, Livesey JR. Acute upper airway obstruction following Teflon injection of a vocal cord; the value of nebulized adrenaline and a helium/oxygen mixture in its management. *J Laryngol Otol* 1990;104(8):654-5.
107. Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(3):163-6.
549. Sorum PC. [Reflections on pediatrics in France and the United States: an appeal for comparative studies]. *Arch Pediatr* 2001;8(5):465-8.
443. Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(2):117-24.
542. Stagnara J, Balagny E, Cossalter B, Dommerges JP, Dournel C, Drahi E, et al. [Management of bronchiolitis in the infant. Recommendations. Long text]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:11S-23S.
122. Steinhorn RH, Green TP. Use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: the national experience, 1983-1988. *J Pediatr* 1990;338-42.
365. Stillwell PC, Quick JD, Munro PR, Mallory GB, Jr. Effectiveness of open-circuit and oxyhood delivery of helium-oxygen. *Chest* 1989;95(6):1222-4.

46. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Henry RL, Elphick MC. Nebulised therapy in acute severe bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58(4):279-82.
447. Stucki P, Scalfaro P, de Halleux Q, Vermeulen F, Rappaz I, Cotting J. Successful management of severe respiratory failure combining heliox with noninvasive high-frequency percussive ventilation. *Crit Care Med* 2002;30(3):692-4.
464. Sun SC, Tien HC. Randomized controlled trial of two methods of nasal CPAP (nCPAP): Flow Driver vs conventional NCPAP (abstract). *Pediatr Res* 1999;45:322A
223. Sung RY, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alfa-2^a. *Arch Dis Child* 1993;69:440-2.
338. Svartengren M, Anderson M, Philipson K, Camner P. Human lung deposition of particles suspended in air or in helium/oxygen mixture. *Exp Lung Res* 1989;15(4):575-85.
275. Swidwa DM, Montenegro HD, Goldman B et al. Helium oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1985;87:790-95.
78. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998;351(9100):404-8.
567. Szeffler SJ, Simoes EA. Montelukast for respiratory syncytial virus bronchiolitis: significant effect or provocative findings? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):290-1.
180. Szilagyi PG. Humidifiers and other symptomatic therapy for children with respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(6):478-9.
159. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71:13-18.
281. Tan TQ, Thiele JS, Cook EW, Jr. Use of helium in the management of upper airway obstruction. *J La State Med Soc* 1990;142(6):49-51.
56. Tang YW, Graham BS. T cell source of type 1 cytokines determines illness patterns in respiratory syncytial virus-infected mice. *J Clin Invest* 1997;99(9):2183-91.
431. Tassaux D, Jolliet P, Roeseler J, Chevrolet JC. Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2000;28(8):2721-8.

319. Tassaux D, Jolliet P, Thouret JM, Roeseler J, Dorne R, Chevrolet JC. Calibration of seven ICU ventilators for mechanical ventilation with helium-oxygen mixtures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):22-32.
366. Tatsuno K, Imai Y, Konno S. Therapeutic use of helium-oxygen mixture in continuous positive airway pressure for early weaning from mechanical ventilation after cardiovascular surgery in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72(1):119-22.
176. Taussig LM. Mists and aerosols: new studies, new thoughts. *J Pediatr* 1974;84:619-22.
514. Taylor G, Porter T, Dillon S, Trill J, Ganguly S, Hart T, et al. Anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibodies show promise in the treatment and prophylaxis of viral disease. *Biochem Soc Trans* 1995;23(4):1063-7.
396. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2003;35(6):418-26.
186. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H, Reister T. Bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1994;17(2):81-5.
66. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992;13(1):6-10.
279. Terregino CA, Nairn SJ, Chansky ME, Kass JE. The effect of heliox on croup: a pilot study. *Acad Emerg Med* 1998;5(11):1130-3.
403. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(4):337-42.
546. Thumerelle C. [Therapeutic aspects of infant bronchiolitis, other than corticotherapy and bronchodilators]. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:180S-185S.
563. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1251-6.
530. Tiddens HA, Hofhuis W, Bogaard JM, Hop WC, de Bruin H, Willems LN, et al. Compliance, hysteresis, and collapsibility of human small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1110-8.
505. Titus MO, Wright SW. Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2003;112(2):282-4.

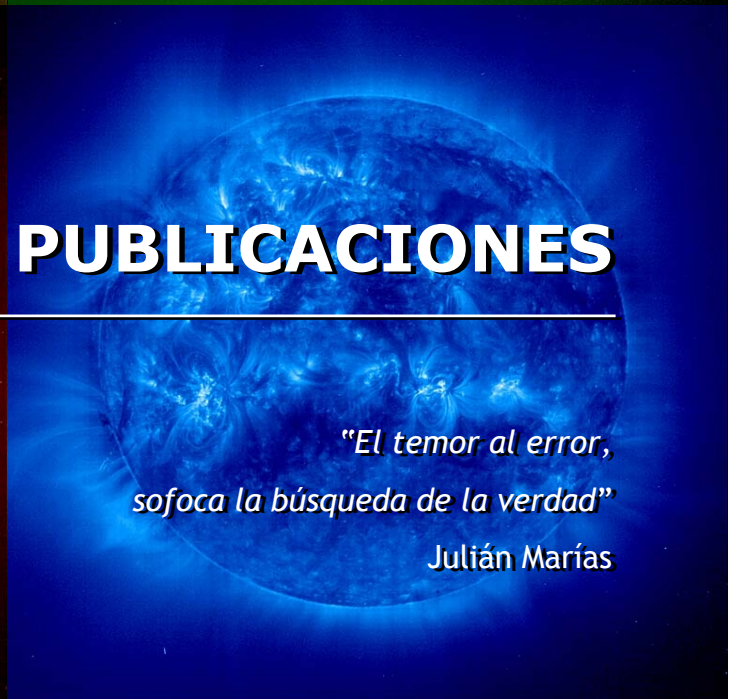
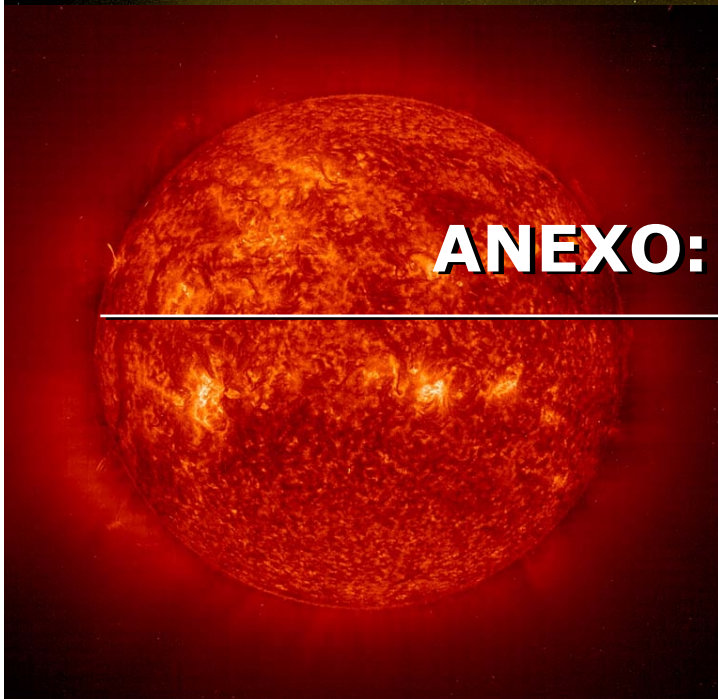
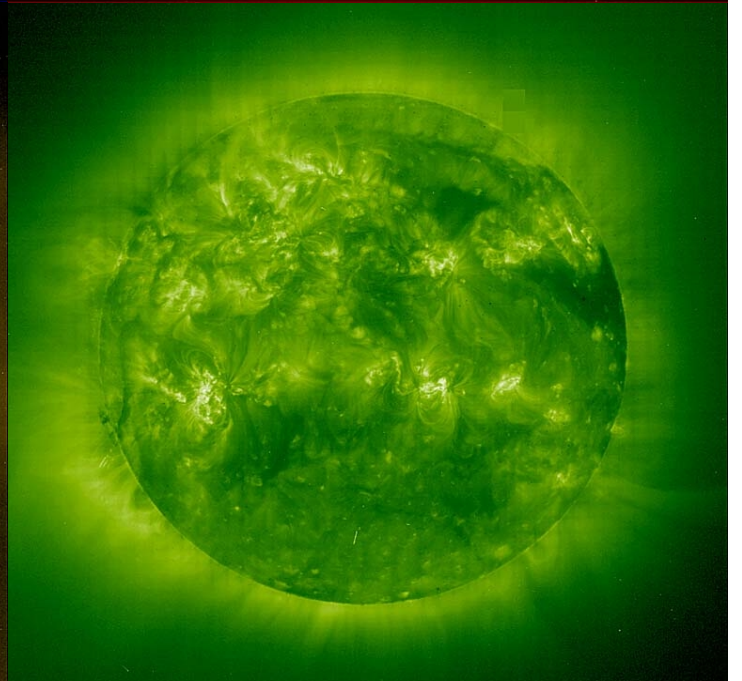
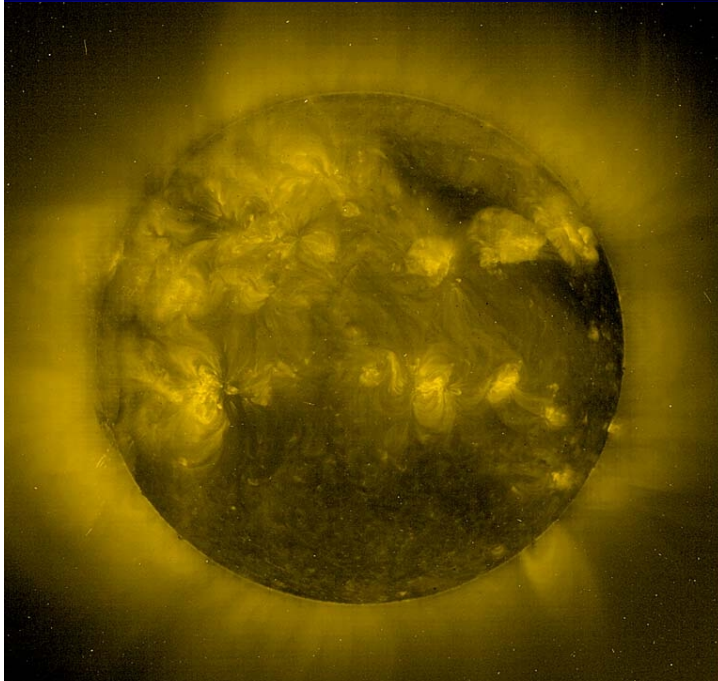
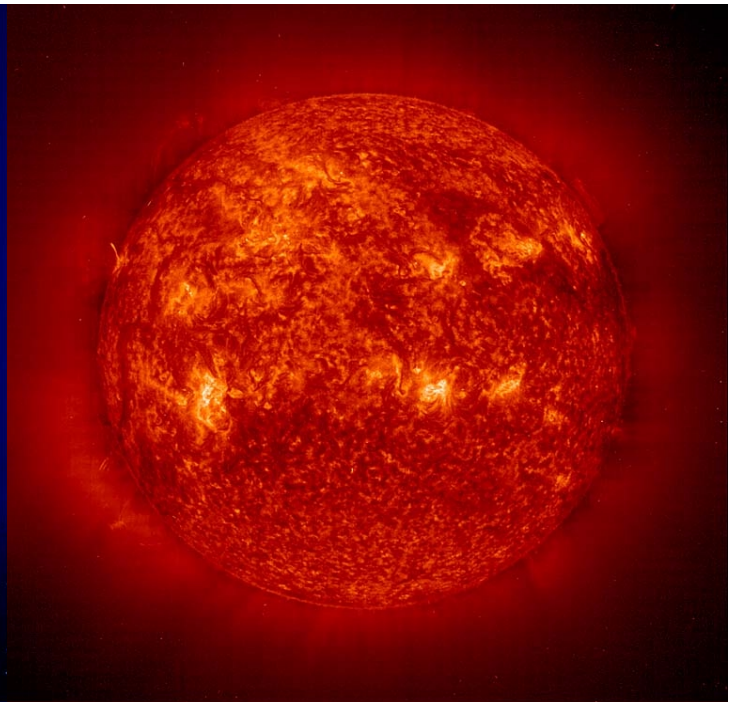
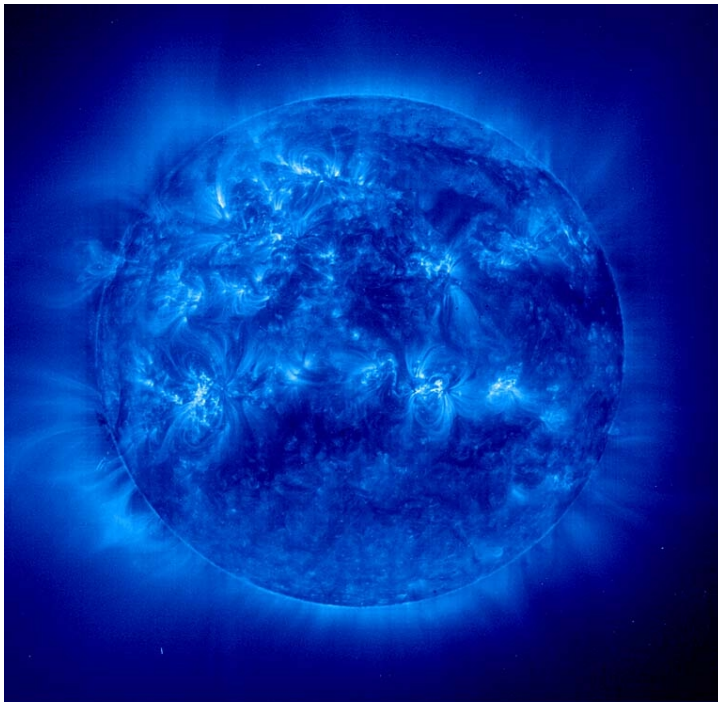
383. Tobias JD, Flanagan JF, Wheeler TJ, Garrett JS, Burney C. Noninvasive monitoring of end-tidal CO₂ via nasal cannulas in spontaneously breathing children during the perioperative period. *Crit Care Med* 1994;22(11):1805-8.
320. Tobias JD, Garrett JS. Therapeutic options for severe, refractory status asthmaticus: inhalational anaesthetic agents, extracorporeal membrane oxygenation and helium/oxygen ventilation. *Paediatr Anaesth* 1997;7(1):47-57.
321. Tobias JD, Grueber RE. High-frequency jet ventilation using a helium-oxygen mixture. *Paediatr Anaesth* 1999;9(5):451-5.
13. Tobias JD, Nichols DG. Croup, upper airway obstruction and status asthmaticus. In Tobias JD(ed): *Pediatric Critical Care: The Essentials*. Futura Publishing Co., Inc., Armonk, NY, 1999; 37-56.
325. Tobias JD. Airway management for pediatric emergencies. *Pediatr Ann* 1996;25(6):317-20, 323-8.
286. Tobias JD. Heliox in children with airway obstruction. *Pediatr Emerg Care* 1997;13(1):29-32.
110. Tobin MJ. *Principles and practice of mechanical ventilation*. McGraw-Hill, New York; 1984.
435. Todd DA, Boyd J, Lloyd J, John E. Inspired gas humidity during mechanical ventilation: effects of humidification chamber, airway temperature probe position and environmental conditions. *J Paediatr Child Health* 2001;37(5):489-94.
86. Todd SJ, Minnich L, Waner JL. Comparison of rapid immunofluorescence procedure with TestPack RSV and Directigen FLU-A for diagnosis of respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol* 1995;33(6):1650-1.
259. Torre M, Amari B, Barbieri B, Merli M, Belloni P. Emergency laser vaporization and helium-oxygen administration for acute malignant tracheobronchial obstruction. *Am J Emerg Med* 1989;7(3):294-6.
328. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110(6):482-8.
54. Tripp RA, Moore D, Jones L, Sullender W, Winter J, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus G and/or SH protein alters Th1 cytokines, natural killer cells, and neutrophils responding to pulmonary infection in BALB/c mice. *J Virol* 1999;73(9):7099-107.

538. Turner TW, Evered LM. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract: Are bronchodilators effective in bronchiolitis? *Ann Emerg Med* 2003;42(5):709-11.
114. Tuxen DV. Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:870-4.
174. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics* 1997;99(6):918-20.
520. Valverde Molina J, Escribano Montaner A. [Treatment of bronchiolitis: use of nebulized epinephrine.]. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(2):179-81.
242. Van Bever HP, Desager KN, Pauwels JH, Wojciechowski M, Vermeire P. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:16-20.
123. Van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child* 1990;65(11):1237-9.
124. Van Steensel-Moll HA, Van der Voort E, Bos AP, Rothbarth PH, Neijens HJ. Respiratory syncytial virus infections in children admitted to the intensive care unit. *Pediatric* 1989;44(7):583-8.
511. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD000181.
335. Verbeek PR, Chopra A. Heliox does not improve FEV1 in acute asthma patients. *J Emerg Med* 1998;16(4):545-8.
327. Verbrugge SJ, Lachmann B. Mechanisms of ventilation-induced lung injury: physiological rationale to prevent it. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54(1):22-37.
169. Viviano GG, Reale A, Iannelli M. Validity and limitations of respiratory physiotherapy in children. *Pediatr Med Chir* 1990;12:155-6
480. Von Linstow ML, Henrik Larsen H, Eugen-Olsen J, Koch A, Nordmann Winther T, Meyer AM, et al. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalized danish children with acute respiratory tract infection. *Scand J Infect Dis* 2004;36(8):578-84.
528. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349(1):27-35.

92. Waite I, Walker RW, Sharples A, Dearlove O. Bronchiolitis. Isolated pulse oximetry readings are unreliable. *Bmj* 1995;310(6986):1065.
21. Walsek C, Boler AM, Zwierski S. Lower respiratory tract infections in the pediatric patient. *Lippincotts Prim Care Pract* 1999;3:93-107.
29. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996;129(3):390-5.31.
25. Wang EE, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, al Jumaah S, Stephens D, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics* 1997;99(3):E9.
71. Wang EE, Law BJ, Stephens D, Langley JM, MacDonald NE, Robinson JL, et al. Study of interobserver reliability in clinical assessment of RSV lower respiratory illness: a Pediatric Investigators Collaborative Network for Infections in Canada (PICNIC) study. *Pediatr Pulmonol* 1996;22(1):23-7.
26. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infectons in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1993;92:501-4.
28. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126(2):212-9.
184. Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992;67(3):289-93.
74. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):106-9.
216. Wang EEL, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992;67:289-93.
148. Wang EEL, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection (Cochrane Review): In: *The Cochrane Library, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software.*

240. Wang SZ, Doyle IR, Nicholas TE, Forsyth KD. Plasma surfactant protein – B is elevated in infants with respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis. *Pediatr Res* 1999;46:731-34.
232. Wang YH, Xu KJ, Jiang WS. Experimental and clinical study of shuanghuanglian aerosol in treating acute respiratory tract infections. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1995;15:347-50.
568. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD001506.
168. Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985;60:1078-1079.
474. Weber JE, Chudnofsky CR, Younger JG, Larkin GL, Boczar M, Wilkerson MD, et al. A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup. *Pediatrics* 2001;107(6):E96.
- Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(1):19-27.
49. Welliver RC. Immunologic mechanisms of virus-induced wheezing and asthma. *J Pediatr* 1999;135:14-20.
60. Welliver RC. RSV and chronic asthma. *Lancet* 1995;346(8978):789-90.
481. Werno AM, Anderson TP, Jennings LC, Jackson PM, Murdoch DR. Human metapneumovirus in children with bronchiolitis or pneumonia in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2004;40(9-10):549-51.
437. Williams J, Stewart K, Tobias JD, Berkenbosch JW. Therapeutic benefits of helium-oxygen delivery to infants via nasal cannula. *Pediatr Emerg Care* 2004;20(9):574-8.
547. Wohl ME, Chernick V. Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003;349(1):82-3.
3. Wohl MEB. Bronchiolitis. En: Chernick V, Boat TF Ed. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. WB Saunders, Philadelphia;1998:473-485.
39. Wohl MEB. Bronchiolitis. *Pediatr Ann* 1986;15:307-313.
356. Wolfson MR, Bhutani VK, Shaffer TH, Bowen FW, Jr. Mechanics and energetics of breathing helium in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1984;104(5):752-7.
373. Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972;123(3):227-8.

309. Wood LDH, Bryan AC, Bau SK, et al. Effect of increased gas density on pulmonary gas exchange in man. *J Appl Physiol* 1976;41:206-10.
44. Wood LDH, Engel LA, Griffin P, et al. Effect of gas physical properties and flow on lower pulmonary resistance. *J Appl Physiol* 1976;41:234-44.
494. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003;60(1):51-9.
268. Xie L, Liu Y, Ma Y. [The experimental and clinical study of heliox in treating bronchial asthma]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1998;21(3):150-3.
310. Yahagi N, Kumon K, Haruna M, Watanabe Y, Matsui J, Hayashi H, et al. Helium/oxygen breathing improves hypoxemia after cardiac surgery. *Artif Organs* 1997;21(1):24-7.
311. Yahagi N, Kumon K, Tanigami H, Watanabe Y, Matsui J. Helium/oxygen breathing improved hypoxemia after cardiac surgery: case reports. *Anesth Analg* 1995;80(5):1042-5.
243. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchiolitis. *Intensive Care Med* 1996;22:972-6.
244. Zuniga A, Burdach R, Rubio S. Dimethyl sulfoxide therapy in bronchiolitis. *Ann N Y Acad Sci* 1975;243:460-7.



ANEXO: PUBLICACIONES

*"El temor al error,
sofoca la búsqueda de la verdad"*

Julián Marías

Anexo

"Creí que no llegaba!!!
Yo mismo

ANEXO: Relación de publicaciones y actividades científicas más relevantes derivadas de la realización de la tesis doctoral y de sus resultados.

1.- Introducción

Durante los años que conllevó el diseño y realización de la presente tesis doctoral, se comunicaron y publicaron diferentes trabajos relacionados directamente con la misma y que incluían aspectos parciales de la revisión del problema, la metodología empleada o los resultados obtenidos en las diferentes fases del trabajo. Esta actitud de difusión rápida y parcial de los datos, pretendía exteriorizar y mantener activo el interés de nuestra línea de investigación, difundir datos considerados por nosotros de interés general para la investigación y práctica pediátricas, y facilitar el inicio por parte de otros grupos de investigación, de nuevos trabajos en esta misma línea. Pretendíamos, en definitiva, mantener vivo el aliciente de nuestro trabajo y aprovechar al máximo los esfuerzos realizados, ya desde la revisión sistemática del problema, para así compensar las dificultades derivadas de tratarse de un estudio "unicéntrico" y sin soporte económico y humano específicos, y de necesitar un tiempo muy prolongado de trabajo de campo hasta reclutar el número necesario de pacientes determinado en el diseño.

Las publicaciones originales logradas, constituyen además una forma "alternativa", pero igualmente válida en otras Universidades, de presentar los resultados de la tesis doctoral y

obtener el grado de doctor. No obstante, no fue esa la finalidad que promovió la realización de las publicaciones y comunicaciones a continuación referidas, sino la rentabilización al máximo del enorme esfuerzo de un equipo, la difusión activa de conocimientos, y el refrendo secuencial y objetivo de los resultados progresivamente obtenidos.

2.- Relación de publicaciones hasta la fecha

2.1. Capítulos en libro

1. Martín-Torres F.
Ventilación con helio
En: Ruza Tarrio F (Ed). Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2ª edición, Norma Capitel, Madrid, Spain (2003):677-681.

2. Martín-Torres F, Rodríguez Nuñez A, Martín Sánchez JM
Perspectivas teóricas y prácticas de aplicación de la mezcla helio-oxígeno en pediatría.
En: Tojo R y col. Avances en Pediatría XII. (2003), Universidad de Santiago, Novartis Consumer, La Coruña, pp 119-133.

3. Martín-Torres F, Esquinas A, Gonzalea G, Barrio MI, Antelo C, Martínez MC.
Ventilación no invasiva y técnicas asociadas en pediatría:
Terapia con heliox, humidificación, aerosolterapia y fibrobroncoscopia.

- En: Medina A, Pons M, Esquinas A. Ventilación No Invasiva en Pediatría. (2004), Editorial Ergon; Madrid: pp 105-125.
4. Martín-Torres F, Medina A, Martínez MI, Martín Sánchez JM.
Ventilación no invasiva neonatal
En: Medina A, Pons M, Esquinas A. Ventilación No Invasiva en Pediatría.(2004), Editorial Ergon; Madrid: pp 71-81.
5. Medina A, Pons M, Martín-Torres F, Rey C, Prieto S.
Interfases en pediatría
En: Medina A, Pons M, Esquinas A. Ventilación No Invasiva en Pediatría. (2004), Editorial Ergon; Madrid: pp 45-51.
6. Rodríguez Nuñez A, Martín-Torres F, Martín-Sánchez JM
Gases Medicinales: Oxígeno y Helio
En: Grupo de respiratorio de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Manual de Ventilación Mecánica en Pediatría. (2003), Editorial Publimed, Madrid, pp 39-49.
7. Menendez S, Martín-Torres F, Medina A, Concha A, Rey C.
Respiradores de ventilación no invasiva
En: Medina A, Pons M, Esquinas A. Ventilación No Invasiva en Pediatría.(2004), Editorial Ergon; Madrid: pp 23-35.

2.2. Artículos en revistas internacionales

1. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM.
Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis.
Pediatrics 2002;109:68-73.

2. Martín-Torres F, Rodríguez Nuñez A, Martín Sanchez JM, Ganeshanathan M.
More about heliox and bronchiolitis.
Pediatrics 2002;110(1 Pt 1):198-9.
3. Martín-Torres F, Rodríguez Nuñez A, Martín Sanchez JM, Straumanis JP.
Heliox therapy.
Pediatrics 2002;110(4):847-8
4. Martín-Torres F, Rodríguez-Nunez A, Martín-Sanchez JM.
Heliox questions.
Pediatrics 2003;111(2):441-3
5. Martín-Torres F
Heliox therapy may improve bronchiolitis symptoms
Infectious Diseases in Children 2002; 15:17-18.
6. Martín-Torres F.
Current management of acute viral bronchiolitis in infants.
Expert Opin Pharmacother. 2003 Aug;4(8):1355-71

2.3. Artículos en revistas nacionales

1. Rodríguez Nuñez A, Martín-Torres F, Martín Sanchez JM.
Empleo de corticoides y broncodilatadores en el lactante con bronquiolitis.
Anales Españoles de Pediatría 1999, 128: 24-26

2. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM.
Heliox: Perspectivas de aplicación en Pediatría.
Anales Españoles de Pediatría 1999;128[suppl]:42-5.
3. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM.
Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia.
Anales Españoles de Pediatría, 2001;55:345-354.
4. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM
Evidencias en el tratamiento de la bronquiolitis.
Anales Españoles de Pediatría 2001;54 [Suppl 4]: 378-83.
5. Martín-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martín Sánchez JM.
Bronquiolitis y adrenalina: revisando las evidencias.
Anales Españoles de Pediatría, 2002;56:363-4.
6. Rodríguez-Nuñez A, Martín-Torres F.
Gases medicinales : oxígeno y heliox.
An Pediatr (Barc). 2003 Jul;59(1):74-81.
7. Martín-Torres F, Martín Sánchez JM
¿Existen evidencias que justifiquen el uso terapéutico de broncodilatadores en la bronquiolitis aguda del lactante?
Anales Pediatría Continuada 2005;3(1):44-8
8. Martín-Torres F, Crespo Suárez PA, Silvia Barbàra C, Castelló Muñoz A, Rodríguez Nuñez A, Martín Sánchez JM.
Ventilación no invasiva con heliox en un lactante con síndrome de dificultad respiratoria aguda
Anales de pediatría (Barc) 2005;62(1):64-67.

3.- Relación de conferencias y ponencias

3.1. Internacionales

1. Lecture "*Heliox: Fundamentals of Using Heliox in Children*"
1st Heliox Seminar - Attributes and Application of Heliox Medical Gas
Space to Breathe Heliox Seminar (Main lecture)
BOC Medical England - United Kingdom
Guildford (Reino Unido), 10 Julio de 2003

2. Lecture "*Heliox and Bronchiolitis*"
2nd Heliox Seminar - Paediatric applications
Space to Breathe Heliox Seminar (Main lecture)
Guildford (Reino Unido), 10 Julio de 2003

3. Lecture "*Heliox: Why, how and whom*"
Space to Breathe Heliox Seminar (Main lecture)
BOC Medical - United Kingdom
Oxford (Reino Unido), 10 de Marzo de 2004.

4. Lecture "*Heliox and bronchiolitis*"
Space to Breathe Heliox Seminar
BOC Medical - United Kingdom
Oxford (Reino Unido), 10 de Marzo de 2004.

5. Lecture "*Helium oxygen mixtures (Heliox) in acute airway obstruction*"
Emergency, Intensive Care, Respiratory and Anaesthetics Division.
Monash Medical Centre, Clayton, Melbourne

Melbourne (Australia), 16 de Mayo de 2004

6. Lecture "*Heliox vital breathing space*"

The latest developments in Heliox Therapy

BOC Medical - Australia

Melbourne (Australia), 16 de Mayo de 2004

7. Lecture "*Heliox: Why, whom and who*"

The latest developments in Heliox Therapy

BOC Medical - Australia

Brisbane (Australia), 17 de Mayo de 2004

8. Lecture "*Heliox properties, logistics and clinical applications*"

The latest developments in Heliox Therapy

BOC Medical - Australia

Sydney (Australia), 18 de Mayo de 2004

9. Lecture "*Heliox: Why, whom and who*"

The latest developments in Heliox Therapy

BOC Medical - Australia

Adelaide (Australia), 22 de Mayo de 2004

10. Lecture "*Heliox: Vital breathing space*"

The latest developments in Heliox Therapy

BOC Medical - Australia

Perth (Australia), 23 de Mayo de 2004

3.2. Nacionales

1. Ponencia "*HELIOX: Perspectivas de aplicación en pediatría*"
XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos
Badajoz, 3-5 de Junio de 1999
2. Ponencia "*Empleo de Corticoides y Broncodilatadores en el lactante con bronquiolitis*"
XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos
Badajoz, 3-5 de Junio de 1999
3. Ponencia "*Evidencias en el tratamiento de la bronquiolitis aguda*"
Reunión con expertos: Bronquiolitis
50 Congreso de la Asociación Española de Pediatría
Cádiz, 2 de Junio del 2001
4. Conferencia "*Tratamiento de la bronquiolitis aguda: de las evidencias teóricas a la práctica clínica*"
XIV Jornadas de Pediatría en Atención Primaria
Oinarrizko Osasun-Laguntzako Pediatriari Buruzko
Sociedad Vasco Navarra de Pediatría
Vitoria-Gasteiz, 29 de Noviembre de 2002
5. Ponencia "*Diagnóstico y tratamiento de la Bronquiolitis*"
X Reunión de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias
Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Santiago de Compostela, 26 de Marzo de 2004

4.- Relación de premios y distinciones

1. Premio a la mejor comunicación científica oral del LII Congreso de la Sociedad de Pediatría de Galicia, por el trabajo "HELIOX Y BRONQUIOLITIS"
Lugo, 12 de Mayo de 2001.
2. Premio al mejor póster del 50 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, por el trabajo "HELIOX: UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA BRONQUIOLITIS AGUDA."
Cádiz, 2 de Junio de 2001.
3. Premio "Enrique Casado de Frías" a la mejor comunicación científica libre del 53 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, por el trabajo "VENTILACION NO INVASIVA CON HELIOX EN EL TRATAMIENTO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA SEVERA."
Madrid, 19 de Junio de 2004.

5.- Otros méritos relacionados

Se han presentado más de 20 comunicaciones y pósters relacionados con el tema, en reuniones y congresos de carácter regional, nacional e internacional.

Hasta la fecha, los trabajos publicados derivados de nuestra tesis y referidos en los epígrafes anteriores, han sido citados por otros autores en más de 100 publicaciones nacionales e internacionales.