

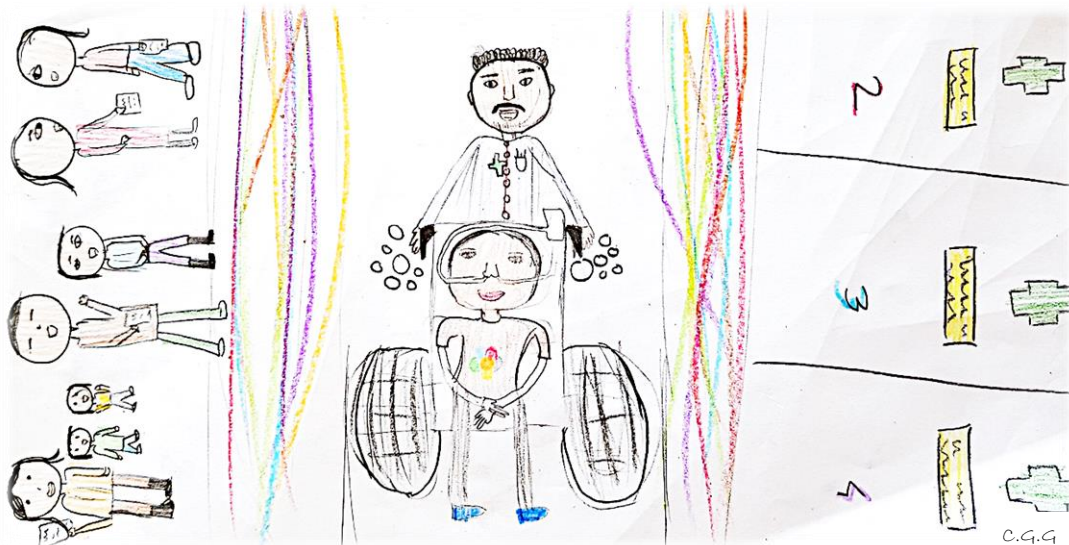


Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**Aplicabilidad y beneficios de la terapia nebulizada en el
tratamiento de la bronquiolitis a través de un sistema de alto flujo**



Presentada por Juan Valencia Ramos

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Juan Arnáez Solís. Doctor en Medicina por la Universidad de Valladolid

Dra. Alicia Mirás Veiga. Doctora en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela.



Universidad de Valladolid



Impreso 1T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D./D^a Juan Arnáez Solís, con D.N.I./Pasaporte 71265651J.

Centro: Hospital Universitario de Burgos.

Dirección a efecto de notificaciones: Avd. Islas Baleares número 3, 09006, Burgos.

E-mail: jusoru@hotmail.com

Como Director(a) de la Tesis Doctoral titulada Aplicabilidad y beneficios de la terapia nebulizada en el tratamiento de la bronquiolitis a través de un sistema de alto flujo.

Realizada por D. Juan Valencia Ramos alumno/a del Programa de Doctorado

Investigación en Ciencias de la Salud **autoriza** su presentación, considerando que cumple los requisitos y la calidad para la defensa de la tesis doctoral

Valladolid, 12 de Agosto de 2019

El/La Director/a de la Tesis,

Fdo.:



SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

UVa

Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: negociado.escola.doctorado@uva.es



Universidad de Valladolid



Impreso 1T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D./D^a Alicia Mirás Veiga, con D.N.I./Pasaporte 44816406-D.

Centro: Hospital Universitario de Burgos.

Dirección a efecto de notificaciones: Avd. Islas Baleares número 3, 09006, Burgos.

E-mail: amirvei@hotmail.com

Como Director(a) de la Tesis Doctoral titulada Aplicabilidad y beneficios de la terapia nebulizada en el tratamiento de la bronquiolitis a través de un sistema de alto flujo.

Realizada por D. Juan Valencia Ramos alumno/a del Programa de Doctorado

Investigación en Ciencias de la Salud **autoriza** su presentación, considerando que cumple los requisitos y la calidad para la defensa de la tesis doctoral

Valladolid, 12 de Agosto de 2019

Ei/La Director/a de la Tesis,

Fdo.: 

SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

UVa

Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: negociado.escuela.doctorado@uva.es

Agradecimientos

En el capítulo de introducción de la Guía Metodológica de Investigación en Ciencias de la Salud se hace referencia a "mitos y leyendas" y "mitos y realidades" de la publicación científica. Uno de los famosos "mitos" que mencionan es que "La investigación requiere de una inversión tan grande de conocimiento y tan mantenida de interés, esfuerzo, motivación, tiempo y recursos materiales, que resulta incompatible con el oficio de la práctica profesional diaria." La "realidad" propuesta es que debe haber un equilibrio entre profesión, investigación y familia.

En mi caso, este proyecto se ha podido llevar a cabo porque en cada uno de esos tres pilares he contado con el apoyo de personas que han hecho que esta investigación sí sea compatible con la actividad asistencial de la joya de la medicina, la pediatría. Por lo tanto, gracias:

A los compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del HUBU por ser mis maestros en esta profesión, por sus enseñanzas y su paciencia.

A mis directores, Juan Arnáez y Alicia Mirás, por confiar en mí, orientarme estos últimos años y hacerme ver la investigación como lo que verdaderamente es, una herramienta fundamental para resolver y profundizar en el agnosticismo médico.

Al grupo de investigación "Biotecnología Industrial y Medioambiental" (BIOIND) del área de Ingeniería Química de la Universidad de Burgos, por darme la bienvenida de nuevo al mundo universitario, por compartir el entusiasmo e integrarme como uno más de su equipo. Gracias a Sagrario Beltrán, Jose Manuel Benito y Beatriz Blanco, sin ellos la fase experimental nunca hubiera sido posible.

A todos los coautores por su excelente trabajo, especialmente a Sara Calvo y Carlos Ochoa por dar luz en el sombrío mundo de la estadística.

Finalmente, mi más sincero agradecimiento a Joaquín Terán quien falleció durante el desarrollo de este proyecto y a quien tuve el privilegio de conocer y me animó a orientar este trabajo hacia la tesis doctoral que hoy presento.

Dedicado a mi familia y a mi pareja María porque sin ellos esta tesis nunca habría salido adelante.

A mis hermanas, Ana y Lore, que no han dejado de apoyarme en ningún momento. Y en especial a mis padres Juan Carlos y Loreto, porque desde pequeño me inculcasteis que el esfuerzo es la clave para conseguir aquello que me propusiese. Habéis sido y seréis un ejemplo a seguir personal y profesionalmente.

¡Gracias, muchísimas gracias!

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Bronquiolitis.....	1
1.1.1 Definición y etiopatogenia	1
1.1.2 Realidad del medio.....	3
1.1.3 Relevancia socioeconómica	4
1.1.4 Situación actual de la asistencia terapéutica.....	6
1.2. Confort	14
1.2.1 El confort en el paciente en UCIP.....	14
1.2.2. El confort en la bronquiolitis.....	15
1.2.3. Herramientas para medir el confort	17
1.2.4 Relevancia de los familiares.....	23
1.3. Tamaño de partícula nebulizada.....	25
1.3.1. Importancia del tamaño de partícula.....	25
1.3.2. Laser de Difracción.....	25
1.3.3. Oxigenoterapia de alto flujo y nebulización	27
2.PROYECTO SiNeOAF (Sistema nebulización integrado en oxigenoterapia alto flujo).	29
2.1 Motivación y justificación	31
2.2 Hipótesis-Objetivos-Resultados	35
2.2.1. Eficacia in vitro del sistema de nebulización integrado en OAF	35
2.2.2. Confort del sistema de nebulización integrado en OAF	36
2.3 Publicaciones.....	38
2.4.1 Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis	39
2.3.1. A comparative in vitro study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis	53
2.4.3 Observational study of newborn infant parasympathetic evaluation as a comfort system in awake patients admitted to a pediatric intensive care unit	67
2.4.2 Impact of nebulizer integrated into HNFC (NHF) compared with a jet nebulizer on patient comfort and satisfaction in bronchiolitis	81
3. RELEVANCIA DE LOS RESULTADOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	119
4. CONCLUSIONES	127
5. BIBLIOGRAFÍA	131
6. ABREVIATURAS	157

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Bronquiolitis

La investigación médica se debe entender como el proceso dedicado a responder a una pregunta. Con esta idea en mente, transmitida por un compañero y amigo, empezó este proyecto, intentando resolver las dudas terapéuticas de lo que es a día de hoy la principal causa de hospitalización en niños menores de dos de años en los países desarrollados, la bronquiolitis (1).

1.1.1 Definición y etiopatogenia

En 1.983, McConnochie estableció unos **criterios clínicos** para definir la bronquiolitis : primer episodio agudo de sibilancias en un niño/a menor de 24 meses, disnea espiratoria y existencia de pródromos catarrales(2). Actualmente existe una gran **variabilidad** en cuanto a los criterios que utilizan los diferentes centros, e incluso los distintos profesionales, para definir esta entidad. Las guías europeas tienden a limitar la bronquiolitis en niños menores de 12 meses y limitarla al primer episodio, mientras que en EEUU se amplía el rango de edad a 24 meses sin restricción de un primer episodio (3).

El **curso clínico** de la enfermedad suele consistir en un cuadro de 1-3 días de síntomas de vía aérea superior (congestión nasal y/o rinorrea) seguidos de fiebre, tos y dificultad respiratoria (signos de dificultad respiratoria serían: aumento de frecuencia respiratoria, tiraje, sibilancias y crepitantes) con un pico de síntomas a los 5-7 días y una resolución gradual (4).

El **virus respiratorio sincitial** (VRS) es el agente etiológico más frecuente, causando aproximadamente el 70-80% de las bronquiolitis(5). Sin embargo, existen **múltiples virus** implicados en esta patología detectados gracias al desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular(6)(7), como el metapneumovirus(8) y el bocavirus(9). La presencia de bronquiolitis

está muy relacionada con el ciclo biológico de los virus respiratorios, variando la estacionalidad de la infección por VRS según la zona geográfica(10). En las zonas con un clima templado como es España, aparece en los meses fríos; desde finales de otoño hasta primavera(11).

Aunque la tasa global de **mortalidad** asociada a la bronquiolitis no es alta, el VRS representa la tasa más alta de mortalidad y **morbilidad** de todos los virus causantes de esta patología, especialmente en pacientes menores de 6 meses (12).

En la última década se han intensificado los estudios en el campo de las **vacunas** frente al VRS con el objetivo de disminuir la incidencia de esta patología (13), empleándose vacunas vivas atenuadas, vacunas no infectivas (subunidades), vacunas basadas en vectores o en nano partículas. La vacunación materna es una de las líneas de investigación con el objetivo de proteger a los pacientes los primeros meses de vida a través de anticuerpos que pasen por la placenta, momento en el que la infección por VRS es más grave. Un ensayo de vacuna recombinante de la proteína F del VRS demostró un perfil seguro y adecuada inmunogenicidad en mujeres de edad fértil (14).

Como **nuevas vías terapéuticas** se han aprobado dos fármacos para tratar la infección por VRS. La ribavirina inhalada es un análogo nucleósido y virostático aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para los pacientes graves pero no es recomendada por la guía americana AAP (American Academy of Pediatrics) por insuficiente evidencia de su efectividad (15). El palivizumab, es un anticuerpo monoclonal humano aprobado, tanto por la FDA como por su homólogo europeo EMA (European Medicines Agency), como inmunopprofilaxis en pacientes de alto riesgo, en los que se ha visto que disminuye el número de ingresos y estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) así como un descenso en el uso de oxígeno suplementario y ventilación mecánica (16).

1.1.2 Realidad del medio

A pesar de que la bronquiolitis es un cuadro que generalmente se resuelve de forma espontánea su **elevada incidencia** hace que en países como Reino Unido, el 2-3% de todos los niños menores de 12 meses sean hospitalizados por este motivo (17), con un aumento en el número de hospitalizaciones en los últimos años. Las razones de este incremento no son del todo conocidas, pero parecen tener un origen multifactorial (18)(19). Incluso puede que esté infraestimada, porque el cuidado domiciliario de un alto porcentaje de los pacientes hace que la literatura no refleje la verdadera incidencia de esta patología representando sólo la "punta del iceberg" (20).

Los resultados que encontramos en nuestro ámbito nacional y autonómico no difieren mucho de nuestros países vecinos. Con un registro epidemiológico de 15 años (1.997-2.011), **Castilla y León** formaba parte del bloque de comunidades autónomas con una incidencia media de hospitalización entre 2.350/100.000 y 2.743/100.000 en niños menores de 2 años, siendo Extremadura la más alta del panorama nacional (3.474/100.000)(21). La **estancia media hospitalaria** sí que difiere, siendo en nuestro país en pacientes menores de 2 años, con o sin factores de riesgo, de 5 a 8 días(22)(6), mayor que la media de Estados Unidos y Reino Unido, 1,2 y 3,8 días respectivamente (23)(18).

1.1.3 Relevancia socioeconómica

La carga asistencial de la bronquiolitis se traduce en una repercusión directa e indirecta socio-económica (15). De hecho, la relevancia de la repercusión sanitaria de la bronquiolitis es tal, que su **tasa de hospitalización** supone 100 veces la de la meningitis meningocócica (24), 400 veces la meningitis neumocócica(25), 40 veces las infecciones meningocócicas (26) o 20 veces las infecciones por rotavirus (26).

El **gasto económico** se ha visto incrementado en los últimos años como consecuencia del aumento de su incidencia (27). Para nuestro **Sistema Nacional de Salud** supone un importante impacto económico, estimándose un gasto entorno a los 47 millones de euros anuales, con una media de 2.162 euros por ingreso (21).

El **impacto social** se debe tener también en cuenta ya que la bronquiolitis supone una importante repercusión en el **núcleo familiar** (28)(29). Son pacientes lactantes y por lo tanto precisan de una vigilancia continua por parte de sus familiares. Los prolongados ingresos y su tórpidamente evolución producen una **desestabilización** a los padres desde el punto de vista **emocional y laboral**.

Como hemos comentado previamente, la mayoría de los casos de bronquiolitis son leves y pueden ser atendidos en domicilio. Sin embargo, la bronquiolitis supone **uno de los principales motivos de ingreso en UCIP** en los pacientes menores de un año de edad (15). El dato exacto de esta incidencia no lo recogen las guías clínicas publicadas, ni internacionales ni nacionales. Piñero Fernández et al. en su estudio observacional señaló una tasa de ingreso en cuidados intensivos del 5,9% en una población de 235 lactantes (30) y Mansbach et al. afirma que un 40% de los pacientes que consultan en urgencias acaban ingresando, y describe una tasa de ingreso en UCIP del 3% (31).

En cuanto a los **factores de riesgo** relacionados con el ingreso en UCIP, López Guinea et al. concluyeron en una cohorte de 284 pacientes con bronquiolitis grave ingresados en UCIP

que la mayoría de ellos eran lactantes sanos cuyo principal factor de riesgo fue su corta edad. La evolución grave la determinaron la asociación de dos o más factores (edad menor de 6 semanas, prematuridad, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía, enfermedad neurológica, inmunodeficiencia, u otra enfermedad crónica), historia de apnea al ingreso o presencia de consolidación pulmonar (32).

Por lo tanto, uno de los retos es discernir entre el paciente con patología leve, moderada y grave y para ello disponemos de **escalas clínicas** que confieren una puntuación de gravedad acorde a una serie de signos y síntomas que presente el niño. Una de las escalas validadas que se emplea en la bronquiolitis es la escala del Hospital Sant Joan de Deu (BROSJOD) (33).

1.1.4 Situación actual de la asistencia terapéutica

En la facultad de medicina y en el periodo formativo MIR (médico interno residente) nos enseñan los dos pasos básicos a seguir cuando nos enfrentamos ante cualquier patología: diagnosticar y tratar. Sin embargo, lo que a priori parece sencillo en la teoría, no lo es en la práctica clínica. Han pasado más de 35 años desde el estudio "Bronchiolitis. What's in the name?" de McConnachie (2) y casi 5 décadas del trabajo "The treatment of bronchiolitis" de Reynolds y Cooke (34) y el **debate** alrededor de esta patología ha sido continuo, desde conceptos teóricos como su definición epidemiológica ya comentada previamente, hasta aspectos prácticos como es su asistencia terapéutica.

Y es que hoy en día, la bronquiolitis sigue siendo un **reto terapéutico**. De forma periódica se publican **guías** basadas en la evidencia (35)(36)(37), guías de práctica clínica (38)(39)(40) y revisiones basadas en consensos(41)(42)(43). Y de forma paralela y aún más frecuente, **artículos** que refuerzan o ponen en entredicho las pautas de actuación de las mismas (44)(45), describiéndose a nivel nacional e internacional una **gran variabilidad terapéutica** (46)(47).

En mi caso, fue hace cuatro años cuando volví a realizar una revisión de la bronquiolitis, durante mi primer año como licenciado especialista en pediatría trabajando en un hospital comarcal. Ese invierno fue especialmente virulento y las consultas por bronquiolitis desbordaban las urgencias pediátricas, llenaban las camas de hospitalización pediátricas y colapsaban las UCIP que apenas podían aceptar ingresos o traslados. El ambiente de un hospital más pequeño hacía que el contacto con enfermería y familiares fuera aún más cercano y fruto de la desesperación conjunta nació este proyecto.

A la espera de un tratamiento específico definitivo, los **pilares** de las recomendaciones actuales se centran en asegurar las **medidas de nutrición** y del **soporte respiratorio** necesario, respetando el máximo **confort** del paciente (12)(48) (Figura 1).

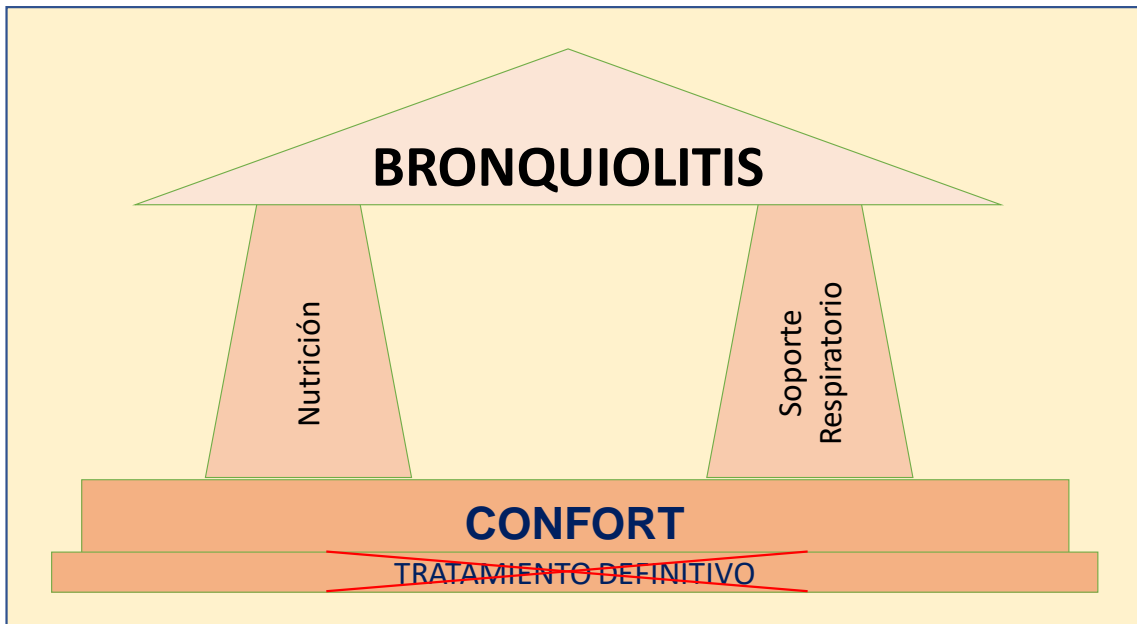


Figura 1. Pilares en los que se asienta el tratamiento de la bronquiolitis

A. Soporte nutricional: dependiendo de la gravedad del paciente la ingesta se realiza **vía oral**, parenteral o **enteral**, empleándose la sueroterapia **intravenosa** en aquellos pacientes graves que no es posible conseguir una adecuada hidratación por otros medios.

B. Soporte respiratorio: la corrección de la **hipoxia** y la mejoría del **trabajo respiratorio** son los principales objetivos del tratamiento.

- En relación con los valores de la saturación de oxígeno (SatO₂) no hay acuerdo sobre el punto de corte por debajo del cual hay que administrar oxígeno. En general se recomienda instaurar la oxigenoterapia cuando la SatO₂ es < 92% (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2.015), aunque la American Academy of Pediatrics (AAP) (2.014) y la Canadian Paediatric Society (2.014) la aconsejan cuando la SatO₂ está persistentemente por debajo del 90%, en niños sanos. A efectos prácticos, se recomienda la administración de oxígeno de forma intermitente, interrumpiéndola cuando los valores sean > 90-92%, haya disminuido el trabajo respiratorio y el lactante pueda alimentarse de forma adecuada.

o Modalidades de soporte respiratorio:

▪ **De bajo flujo:** son sistemas de administración de oxígeno con los que el paciente inhala aire procedente de la atmósfera y lo mezcla con el oxígeno suministrado, por lo que la fracción inspiratoria de oxígeno varía en función del patrón ventilatorio del paciente (flujo inspiratorio, volumen corriente, frecuencia respiratoria), así como del flujo de oxígeno. Se recomienda iniciar la oxigenoterapia con **gafas nasales** hasta un flujo aproximado de 2 L/min, por encima del cual debemos pasar a utilizar la **mascarilla**, que nos permite flujos superiores (con o sin reservorio).

Figura 2A

▪ **De alto flujo:** son sistemas de administración de oxígeno que se caracterizan por aportar todo el gas inspirado por el paciente a una concentración constante independientemente de su patrón ventilatorio. La **Oxigenoterapia de alto flujo (OAF)** permite proporcionar flujos de 5 a 40 L/min de oxígeno humidificado y caliente (33-41 °C) para la respiración del paciente a través de una cánula nasal. La OAF está indicada cuando exista empeoramiento de la clínica o de la SatO₂ a pesar de oxigenoterapia de bajo flujo, o directamente en el paciente con importante trabajo respiratorio. Habría que entender el uso de la OAF no como una alternativa a los soportes de presión controlada, sino como paso previo empleándolo de forma precoz, en grados moderados y bajo control clínico estricto. Figura 2B

▪ **Ventilación no invasiva (VNI):** se debe considerar esta opción terapéutica en el caso de fallo respiratorio (datos de incremento del esfuerzo respiratorio, apnea, fracaso para mantener saturaciones adecuadas a pesar de oxigenoterapia). Figura 2C

▪ **Ventilación mecánica convencional:** la intubación endotraqueal está indicada en niños con persistencia de trabajo respiratorio importante a pesar de la OAF y/o VNI, hipoxemia a pesar de oxígeno suplementario o apneas. Figura 2D



Figura 2: representación de sistemas de soporte respiratorio de bajo flujo (2A), oxigenoterapia alto flujo (2B), ventilación no invasiva (2C) y ventilación mecánica convencional (2D).

1.1.4.1 Oxigenoterapia de alto flujo (OAF)

La OAF **calienta y humidifica la mezcla de aire y oxígeno**, lo que permite aportar mayor volumen de aire y porcentaje de oxígeno y en consecuencia aumenta el flujo inspiratorio y se optimiza el aporte de oxígeno al alvéolo, reduciendo el trabajo respiratorio y mejorando el intercambio gaseoso (49)(50). El esquema terapéutico de la OAF se representa en la Figura 3.

Estos mecanismos fisiológicos, se han traducido en la población pediátrica con **bronquiolitis**, en una **mejoría del esfuerzo respiratorio** del paciente reflejado en escalas clínicas (51)(52), descenso del número de intubaciones (53)(54) y una superioridad terapéutica frente a la oxigenoterapia convencional con gafas nasales (55) que ha sido respaldada en 2 ensayos clínicos recientemente publicados (56)(57). Todo ello, sumado al hecho de ser una medida **eficaz y segura** en esta población (52)(58), ha promovido la extensión de la OAF en los últimos años. De esta forma, su empleo no ha quedado limitado a las unidades de cuidados intensivos sino que se ha extendido a las plantas de hospitalización (59).

despertares frecuentes, medida totalmente opuesta a uno de los pilares del tratamiento de la bronquiolitis que es mantener un ambiente tranquilo y realizar las mínimas manipulaciones posibles(63). Este **disconfort** ya ha sido previamente descrito en la literatura, especialmente en los niños más pequeños(64).

Además, un aspecto conflictivo surge a la hora de realizar estas nebulizaciones en el paciente que esté recibiendo un soporte respiratorio. Para ello surgen dos posibilidades:

Opción 1: *mantener la cánula nasal del sistema de OAF y nebulizar a través de la mascarilla facial.*

En tal caso, la medicación nebulizada entraría a través de la boca, si bien los **neonatos y lactantes pequeños respiran predominantemente por la nariz** (65)(63), siendo difícil cuantificar la cantidad del mismo que llegue a vías respiratorias inferiores. Por otro lado, sería preciso disponer de un segundo dispositivo de oxígeno (bombona de oxígeno suplementaria u otra toma de oxígeno en pared), no disponible en todas las ocasiones.



Opción 2: *quitar las cánulas nasales desconectando el sistema OAF y administrar la nebulización con la mascarilla.*

Esta acción **implica retirar el soporte respiratorio de OAF** perdiendo de esta forma el efecto terapéutico del mismo.



Independientemente de la opción que escojamos, ambas suponen **manipular al paciente** pudiendo provocar llanto, aumento de las secreciones, aumento de ansiedad...etc.

1.1.4.3. Fármacos empleados en las nebulizaciones

Además del tratamiento de soporte, se ha estudiado el papel de fármacos broncodilatadores como salbutamol, adrenalina o suero salino hipertónico como parte del tratamiento de la bronquiolitis, basándose en la fisiopatología que respaldaría su empleo (66)(67). Es decir, que el efecto mucolítico o la estimulación ciliar de estos fármacos podría reducir el edema submucoso o la viscosidad del moco característica de esta patología(68)(66).

En el caso del **suero salino hipertónico (SSH)** nebulizado, la última revisión de la *Cochrane* (2.017) señala con un grado de evidencia de leve a moderado que el SSH puede reducir la estancia hospitalaria de niños con bronquiolitis y mejorar su gravedad clínica. Además puede disminuir el riesgo de hospitalización en pacientes extrahospitalarios y en los que estén en servicios de emergencias (69). La guía de nuestro Sistema Nacional de Salud, publicada en 2010, continuaba recomendando con un grado de evidencia "A" el empleo de SSH como medida útil para reducir la estancia hospitalaria recomendando su utilización (38). En el paciente con bronquiolitis grave, Stobbelaar et al. encuentran una correlación significativa entre el uso de SSH y el descenso en la duración del trabajo respiratorio, así como en la estancia hospitalaria, abriendo una posibilidad a la reconsideración del empleo de este fármaco en las UCIP (70).

El diagnóstico diferencial con un proceso asmático en muchas ocasiones no es sencillo, por lo que es habitual realizar una prueba terapéutica con medicaciones **B-agonistas**(71), actualmente no avalado por las guías clínicas(15).

En cuanto a la **adrenalina** nebulizada, algunos autores han encontrado que al comparar con placebo y con salbutamol, a nivel ambulatorio hay un descenso en los ingresos hospitalarios y una mejoría en las puntuaciones clínicas, saturación de oxígeno y un descenso en la estancia hospitalaria respectivamente (72). Este beneficio parcial no ha sido respaldado por la Academia

Americana de Pediatría, la cual señala que no se debe administrar adrenalina nebulizada en niños con bronquiolitis aguda.

A pesar de la controversia y en algún caso contraindicación en el empleo de las nebulizaciones en estos pacientes, **en la práctica clínica es habitual emplear nebulizaciones de fármacos con potencial efecto broncodilatador** (15)(69)(73). Incluso se ha visto que en los últimos años el empleo de terapias nebulizadas se ha incrementado en las bronquiolitis más graves (74). Esta medida puede que se deba al intento de probar su eficacia inicial y otras veces como parte del tratamiento intensivo de un niño crítico ante la desesperación y ausencia de una alternativa eficaz específica. Puede que éste sea el motivo por el que en un estudio sobre la variabilidad del diagnóstico y tratamiento de esta patología en nuestro medio, el uso de broncodilatadores o adrenalina nebulizada llegara a ser del 64,7% y el 16,9% respectivamente (46). En otro artículo recientemente publicado y centrado en las UCIP de nuestro país el 77% de los niños con bronquiolitis recibieron nebulizaciones (75).

En definitiva, a pesar de existir estudios que favorecen en parte el empleo de alguno de ellos (70)(76), las guías terapéuticas han ido variando sus recomendaciones hasta una tendencia actual en la que no avalan el uso de nebulizaciones, o por lo menos, no de forma sistemática.

1.2. Confort

La **cooperación durante la nebulización** es uno de los factores más importantes para que ésta sea efectiva, especialmente en el paciente neonatal y niños pequeños (77). Por lo tanto, la escasa tolerabilidad, bien por el sistema de nebulización en sí o por la manipulación realizada, provoca en muchos casos un depósito insuficiente de la partícula nebulizada en los pulmones (61)(78).

1.2.1 *El confort en el paciente en UCIP*

El diccionario de la Real Academia Española define el confort como “bienestar o comodidad material” y la OMS como “un estado de bienestar físico, mental y social”. Ambas definiciones no dejan mucho margen para poder diferenciar entre el concepto de **dolor y disconfort**.

En medicina y especialmente en la población pediátrica, esa línea de diagnóstico se hace aún más fina, dado que el lactante no puede expresar con palabras el estrés, dolor o disconfort que percibe (79)(80). Esta dificultad en su diagnóstico junto con la falsa percepción de que los niños les duele menos, ha fomentado la publicación de múltiples estudios que respaldan la infraestimación de dolor del paciente pediátrico ingresado (81)(82). En el niño ingresado en las unidades de cuidados intensivos este riesgo es mucho mayor.

Las unidades de críticos tradicionalmente se han centrado en resolver la patología aguda centrándose en la recuperación y mantenimiento de las funciones cardiorrespiratorias, neurológicas y renales (83). Sin embargo, se ha visto que el número de estímulos, manipulaciones y procedimientos a los que son sometidos da lugar a **experiencias de disconfort físicas y psicológicas** (84)(85). Además, el estrés es un reconocido factor negativo en la velocidad de recuperación de los niños (86) y la ausencia de su diagnóstico implica

consecuencias en el paciente. De ahí que componentes emocionales, como el **confort**, hayan pasado a formar **parte del tratamiento integral del paciente pediátrico**.

1.2.2. El confort en la bronquiolitis

A pesar de la cantidad de literatura disponible sobre la bronquiolitis, **apenas existen estudios centrados en el confort** generado en las nebulizaciones en esta enfermedad.

El nebulizador tipo jet conectado a una mascarilla facial es el sistema más empleado para realizar esas nebulizaciones, a pesar de su escasa tolerancia ya descrita en niños. Con el objetivo de mejorar este sistema de nebulización se han desarrollado en los últimos años nuevos dispositivos como los **nebulizadores ultrasónicos**, cuya eficacia se ha equiparado a sus antecesores en patologías pediátricas como el asma (87).

Carsin et al. quisieron comparar el efecto clínico del SSH nebulizado con distintos tipos de nebulizador conectados a una mascarilla facial (tipo jet y ultrasónicos) en niños ingresados con bronquiolitis. Sin embargo tuvieron que suspender el ensayo por los eventos adversos graves y el **disconfort grave** generado en el paciente, exigiendo los padres de dos pacientes retirarse del estudio (88). Es decir, que en el campo de la bronquiolitis la teórica superioridad de los nebulizadores ultrasónicos no parece estar establecida. No al menos, cuando son conectados a una mascarilla facial.

En los niños con bronquiolitis las manipulaciones deben evitarse en la medida de lo posible (15)(89). Por lo tanto, mantener el **confort** en estos pacientes debe ser una de las premisas de toda intervención terapéutica. Este hecho difícilmente es posible con un nebulizador que implique retirar el soporte respiratorio y despertar de forma frecuente al paciente. Este principio, sumado a que la tolerancia del paciente al propio nebulizador puede influir en la eficacia del fármaco nebulizado (90), orienta a que el confort debe ser una variable a tener en

cuenta en el tratamiento de estos pacientes. De ahí la relevancia y el potencial terapéutico de la **incorporación de un nebulizador eficaz en un soporte respiratorio** bien tolerado, como es el caso de la **OAF** en el niño con bronquiolitis, que permitiera realizar su función evitando manipulaciones.

Se hizo una **revisión bibliográfica** buscando algún artículo clínico que mencionara alguna alternativa de nebulización incorporada a la OAF y el confort generado con la misma. Inicialmente no encontramos nada y a los pocos meses se publicó el primer trabajo en el que se combinó OAF y nebulización de medicación en pacientes pediátricos.

Los autores de este artículo describieron un **serie de 5 pacientes del departamento de urgencias con bronquiolitis** en los que nebulizaron salbutamol mediante un nebulizador ultrasónico Aerogen Solo colocado en el asa húmeda a la salida del humidificador (MR850) del sistema de OAF (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) (91). Se comparó el efecto clínico midiendo la frecuencia cardíaca y la escala de gravedad antes, durante y después de cada nebulización con un nebulizador tipo jet con mascarilla facial y un nebulizador Aerogen Solo incorporado a OAF. Encontraron que las puntuaciones de gravedad no variaron atendiendo al sistema de nebulización empleado, mientras que la frecuencia cardíaca aumentó más al nebulizar el broncodilatador con el sistema incorporado a la OAF. Este incremento de la frecuencia cardíaca, sin asociar alteraciones de otras variables como la TA o la saturación periférica de oxígeno, se interpretó como un mayor efecto del fármaco. Además, hallaron que con el sistema de nebulización incorporado a OAF, los padres no tenían que sujetar a los pacientes para sujetar la mascarilla, la agitación era menor e incluso los pacientes eran capaces de dormir mientras se les nebulizaba. El trabajo no dejaba de ser una serie de casos y presentaba algunas **limitaciones** como la posición del nebulizador en el asa húmeda, la ausencia de un registro validado del grado de confort o de la satisfacción percibida, entre otras.

1.2.3. Herramientas para medir el confort

A diferencia de lo que ha pasado en décadas previas, existe un **incremento de la concienciación** entre médicos y enfermeras de que el dolor en el paciente pediátrico debe ser prevenido y tratado. Como resultado de este interés se han incorporado múltiples instrumentos como parte de los cuidados diarios de estos pacientes (92). En el caso de las UCIP, evaluar el confort en el paciente pediátrico crítico es uno de los retos más difíciles del personal sanitario (93).

Las prácticas continuas que implican **dolor y distrés** en los primeros años de vida dan lugar a una **repercusión a largo plazo** en el comportamiento del niño como ansiedad o miedo. Además, la propia experiencia de dolor da lugar a alteraciones metabólicas, hormonales y hemodinámicas (94)(95).

Hyun-Seung et al. en su estudio de casos control realizado en lactantes de una UCIP de Seoul, demostraron que un protocolo de confort redujo el tiempo de ventilación mecánica, la estancia en UCIP, la necesidad de medicación sedante y consecuentemente los efectos farmacológicos de la misma (93).

Por lo tanto, parece que es necesario disponer de herramientas validadas para poder diagnosticar la presencia o ausencia de confort en nuestros pacientes, así como evaluar el grado de éste y actuar acorde a ello.

La literatura refleja tres métodos para evaluar la intensidad del dolor o disconfort en los niños: autoevaluación, observacional o del comportamiento, y fisiológico (96) (Figura 4).

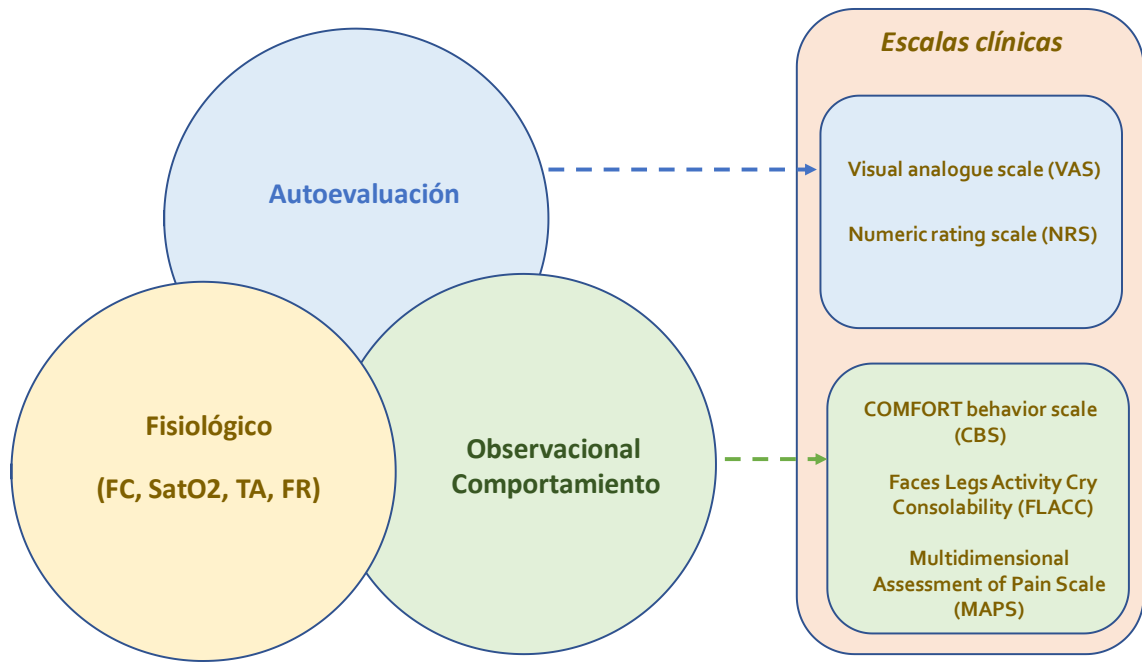


Figura 4. Métodos evaluación del dolor o disconfort en población pediátrica.

Las dos primeras se realizan mediante las **escalas clínicas**, de autoevaluación o escalas de comportamiento. Los parámetros fisiológicos en los niños, como la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, la presión arterial o la frecuencia respiratoria, han demostrado que no son los suficientemente sensibles ni específicos (97). De ahí, la aparición en los últimos años de **nuevas herramientas** cuyo objetivo ideal es la monitorización continua, no invasiva y fiable, del dolor del paciente pediátrico.

1.2.3.1 Escalas clínicas

El “gold standard” para medir el confort del paciente es conocer su propia percepción. Generalmente esto se realiza mediante escalas de autoevaluación como la escala analógica visual (**VAS**, del inglés *visual analogue scale*) o escalas numéricas (**NRS**, del inglés *numeric rating scale en inglés*) (98)(99). Sin embargo, estas herramientas carecen de sentido en pacientes que

no hablen, como es el caso de los niños más pequeños. En estos casos, los profesionales sanitarios se basan en la observación de parámetros fisiológicos y en las respuestas del comportamiento. Con este objetivo se han desarrollado en las dos últimas décadas distintas escalas clínicas (100) (Tabla 1).

Tabla 1. Escalas clínicas validadas recomendadas en el paciente crítico pediátrico.

	COMFORT behavior scale (CBS) (101)	Faces Legs Activity Cry Consolability (FLACC)(102)	Multidimensional Assessment of Pain Scale (MAPS) (103)
Rango edad	0-3 años	0-7 años	0-31 meses
VARIABLES evaluadas	Estado de alerta Agitación Respuesta respiratoria o llanto Movimientos físicos Tono muscular. Tensión facial	Expresión facial Movimientos piernas Actividad Llanto Consolabilidad	Signos vitales FC y/o FR Patrón respiratorio Expresión facial Movimientos cuerpo Estado de ánimo
Puntos por variable	1-5 puntos	0-2 puntos	0-2 puntos
Puntuación total	6-30	0-10	0-10
Interpretación dolor-disconfort	6 Máximo confort 30 Mínimo confort	1-3 Leve 4-6 Moderado 6-10 Grave	0 No dolor 10 Máximo dolor
Punto de corte	>17 dolor		
Datos fiabilidad	NA	NA	NA
Grado evidencia	A	A	A

Las variables de las escalas clínicas se han traducido al español para facilitar su comprensión.

Recientemente se ha publicado una revisión bibliográfica centrada en la investigación del término confort y su contextualización en la atención del paciente pediátrico crítico. En este mismo trabajo los autores señalan dos únicas escalas validadas y fiables para evaluar el confort: Comfort Scale y **Comfort Behavior Scale (CBS) (104)**.

La principal diferencia entre ambas radica en que en la última no se incluyen los dos parámetros físicos que se miden en la original: tensión arterial media y frecuencia cardíaca. Esto se debe al hecho de que *Van Dijk* afirma que los parámetros físicos pueden, en una unidad de críticos, verse afectados por diferentes motivos, entre los que se apunta, sobre todo, las drogas o medicación (105). Valora 6 ítems del comportamiento del lactante con una puntuación de 1 a 5 cada uno de ellos, siendo 30 la puntuación más alta que se traduce en el máximo discomfort y 6 la más baja, máximo confort. Entre sus ventajas destaca su validez para un amplio grupo de edad, incluidos niños en respiración espontánea y su facilidad de uso en la práctica clínica (106). Además mide parámetros, como el tono muscular o el nivel de agitación, considerados importantes en el cuidado del paciente pediátrico ingresado en UCIP (93). Por todo ello, la escala CBS se ha consolidado en los últimos años como una herramienta fundamental y validada en la medición del dolor del paciente pediátrico crítico (107).

La opinión experta de un profesional puede ser considerada como “silver standard” cuando carecemos de una herramienta “gold standard”, como es nuestro caso. Por este motivo la comparación entre una escala y la opinión experta es una práctica común en la validación de escalas (108).

La **satisfacción familiar** ha ganado interés como indicador importante en los cuidados médicos y en la evaluación de la calidad de dichos cuidados (109). Ya en 1987 Ross et al. señaló la calidad del resultado o del producto como una de las medidas usadas para conocer la satisfacción, entendiendo como calidad la reducción de un síntoma y, en la medida en que el paciente percibe una mejora o considera que el producto es bueno, se presume que el paciente está satisfecho (110). Evaluar la satisfacción es una actividad compleja dado la multitud de aspectos potenciales asociados a ella(111)(112), y este hecho, al igual que pasa con el confort previamente comentado, se hace más difícil en el niño con bronquiolitis que no se puede expresar verbalmente. Una forma directa de evaluar esta compleja variable es mediante escalas numéricas.

1.2.3.2. Otras herramientas para medir confort. Monitorización con sistema NIPE

Como hemos señalado en el apartado anterior, el método más empleado para analizar el confort en la población pediátrica son las escalas clínicas realizadas por un agente externo, familiar o personal sanitario. Independientemente de la herramienta que escojamos, la percepción del dolor pediátrica es compleja y no está exenta de potenciales sesgos fisiológicos y del comportamiento (113)(114), incluida la limitación de la experiencia del examinador. Por estos motivos, un monitor independiente y continuo podría ser de gran ayuda (115).

En los últimos años han aparecido **nuevas técnicas** al alcance del médico cuyo objetivo es facilitar, de una manera eficaz, el estado de confort del niño. Algunas de ellas son las técnicas de neurofisiología (116)(117), la conductancia de la piel (118)(119), la fotopletismografía(120) o el cortisol en saliva (121).

La Asociación de Pediatría de Anestesia reconoce que es necesario más de una herramienta para evaluar el dolor porque no hay ningún sistema que de forma individual sea apropiado para todos los niños en todos los contextos (122). Y es precisamente en esta especialidad médica donde se han desarrollado más herramientas con este objetivo (123).

Uno de los campos más estudiados ha sido el papel **del sistema nervioso autónomo** en el dolor y su interacción con el sistema nervioso central de forma que la actividad del sistema autónomo puede reflejar la intensidad del dolor (124)(125).

NIPE (Newborn Infant Parasympathetic Evaluation)

El sistema NIPE es una herramienta validada no invasiva en pacientes hasta los 2 años de edad basada en el análisis de la variabilidad respiratoria en la frecuencia cardíaca que reflejan cambios del tono parasimpático (126). Este tipo de monitorización se basa en que estímulos nocivos pueden dar lugar a alteraciones del equilibrio simpático-vagal (127), correlacionándose

un tono parasimpático elevado con la comodidad o con una situación de bienestar. El monitor NIPE indica un valor de la actividad del componente parasimpático comprendido entre 0 y 100, es decir, cuanto más alto es el índice NIPE, mayor es el bienestar del paciente.

La tecnología NIPE presenta por lo tanto las siguientes **ventajas**:

- Medición continua y no invasiva. Sin electrodos adicionales y análisis en tiempo real.
- Facilidad de interpretación. Escala comprendida entre 0 y 100 (cuanto más elevado es el índice mejor se encuentra el paciente).
- Evaluación de la comodidad y del malestar. Permite optimizar las condiciones del entorno: ruido, luz, posición, elección de la máscara de CPAP, etc. (128)(129).
- Evaluación del dolor prolongado mediante el índice NIPEm (NIPE medio) (130).
- Evaluación del dolor agudo mediante el índice NIPEi (NIPE instantáneo). Permite adaptar la analgesia medicamentosa antes de un gesto potencialmente doloroso o estresante.

Interpretación del NIPE

El NIPEm (NIPE medio) se representa por el valor azul en la parte superior derecha y por la curva azul situada en el centro de la pantalla. Este índice es relativo a la comodidad global y al dolor prolongado. El objetivo es mantener la curva azul por encima del valor 50. Por debajo de este umbral, consideramos que el niño está en situación dolorosa o de malestar (Figura 5A).

El NIPEi (NIPE instantáneo) se corresponde con las secuencias rojas de la pantalla principal. El NIPEi se utiliza para la evaluación del dolor agudo durante la realización de los cuidados. Permitirá establecer una cartografía de los gestos dolorosos y adaptar los cuidados en función de ellos. La interpretación es la misma que para el NIPEm, por debajo de 50 consideramos que el gesto o el cuidado es doloroso o estresante para el niño (Figura 5A y Figura 5B).

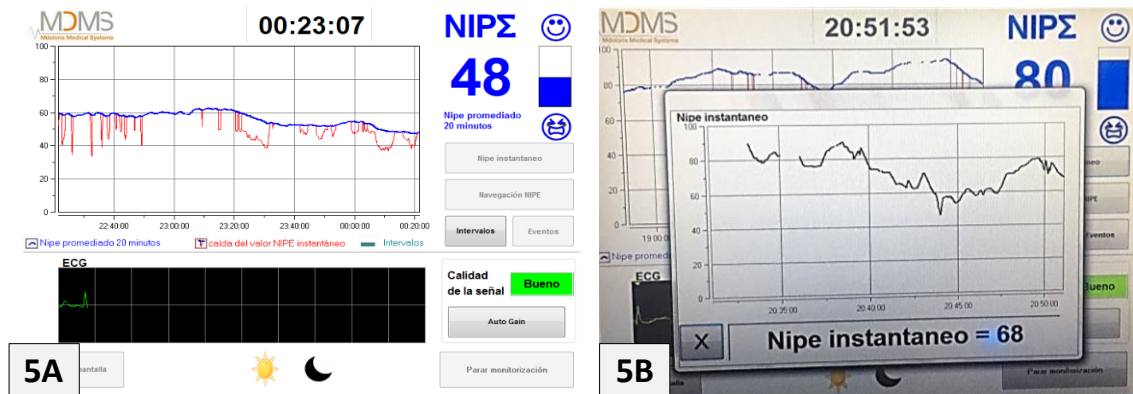


Figura 5. Imagen de pantalla principal donde se representan valores de NIPe en color azul en margen superior derecho y las secuencias rojas correspondientes a NIPeI (5A). Imagen obtenida tras seleccionar NIPe instantáneo obteniendo el valor NIPeI en dicho momento (5B).

1.2.4 Relevancia de los familiares

Los familiares o acompañantes juegan un **papel fundamental en el confort** del paciente pediátrico.

Una de las personas que más ha estudiado en profundidad el confort en el paciente ingresado es la gerontóloga Katherine Kolcaba, autora de *Comfort Theory*. En su teoría definió el confort como la experiencia inmediata y holística de la persona de fortalecerse cuando se abordan las necesidades para tres tipos de confort: alivio, tranquilidad y trascendencia. Además, resaltó la importancia de los contextos donde este confort se puede aplicar: físico, psicoespiritual, ambiental y social (131). Mientras que los tres primeros podemos analizarlos mediante las herramientas de confort que ya hemos visto, la esfera sociocultural implica la participación de la familia.

En esta última línea de trabajo se centra uno de los objetivos de los ***Cuidados centrados en el paciente y en la familia*** (CCPF). En España la cultura de apertura y participación de los padres en el cuidado del paciente hospitalizado ha ido evolucionando más lentamente que en otros países, especialmente en las UCIP. Han sido trascendentales para ello el “Plan de Humanización Hospitalaria” publicado en 1984 y el documento del ministerio de Sanidad “Impulsar y Armonizar la Humanización de la Asistencia en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales del Sistema Nacional de Salud” publicado en 2013. En este documento se exponen los beneficios de la implicación de los padres en el cuidado de sus hijos durante el ingreso hospitalario, como por ejemplo la disminución del grado de ansiedad del niño, la mejora del grado de satisfacción de su experiencia en la UCI y la relación con los profesionales (132).

Por este motivo sería deseable que cualquier proyecto sobre estrategias terapéuticas en la bronquiolitis, incorporase en su evaluación la valoración por parte de los padres del confort y satisfacción de su hijo.

Nuestra UCIP es una unidad abierta donde los padres o acompañantes del paciente pueden estar las 24 horas del día. En los últimos años hemos ido incorporando su presencia en la realización de medidas invasivas en las que antes solicitábamos que no estuvieran presentes y de forma más reciente estamos intentando incorporar a los propios padres en algunas de las medidas centradas en el cuidado de sus hijos.

1.3. Tamaño de partícula nebulizada

Aunque a través de este proyecto quisimos establecer el confort como objetivo central en el abordaje terapéutico de la bronquiolitis, era importante no perder de vista que cualquier estrategia a plantear debía ser eficaz en las condiciones reales del paciente.

1.3.1. Importancia del tamaño de partícula

El depósito de las partículas inhaladas depende principalmente del mecanismo inercial, la sedimentación gravitacional y la difusión browniana. El primero de ellos es el factor que más influye y es el resultado de la incapacidad de las partículas para seguir cambios repentinos en la dirección del gas depositándose aquellas que son mayores de 5 μm de diámetro. La sedimentación gravitacional establece el punto de corte en partículas entre 1-8 μm y la difusión browniana en menores de 0.5 μm (133). Por lo tanto, el tamaño de partícula es el factor esencial para conocer la eficacia de un nebulizador, sabiendo que las partículas de mayor tamaño no llegan al árbol bronquial y las partículas muy pequeñas son exhaladas sin llegar a depositarse en los pulmones (134)(135).

1.3.2. Laser de Difracción

El Laser de Difracción es una **herramienta validada para medir los aerosoles generados por un nebulizador** (136). Un instrumento de estas características consiste en: un láser como fuente de luz con una longitud de onda fijada; una fuente de luz azul adicional de 466 nm de longitud de onda, que proporciona un incremento extraordinario de la resolución; un tubo fotomultiplicador para la técnica de espectroscopía de correlación fotónica usada para el rango entre 1 nm y 1 μm y un detector apropiado.

Su método se basa en el hecho de que “el ángulo de difracción es inversamente proporcional al tamaño de la partícula”. Es decir, que mide la intensidad angular de la luz dispersada por el aerosol a medida que pasa a través de un rayo láser (Figura 6).

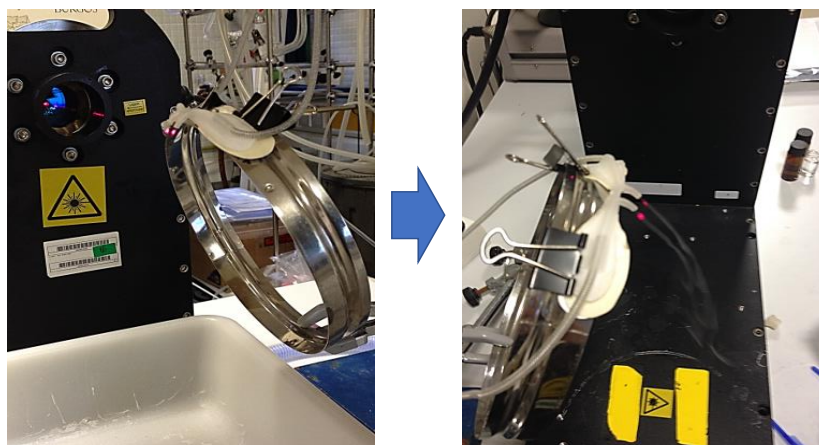


Figura 6. Sistema de difracción láser, Malvern Spraytec (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK), utilizado para la determinación de la distribución de diámetro de gota del aerosol a la salida de la cánula nasal.

El uso del láser de difracción se ha incrementado dada la rapidez en el análisis de los datos, su reproducibilidad y su habilidad para estratificar los distintos tamaños, condiciones todas ellas requeridas para conocer el verdadero depósito pulmonar de la partícula nebulizada (137).

Los cálculos del tamaño de partícula se realizan a partir de un algoritmo patentado de dispersión múltiple. El sistema dispone de un software diseñado para proporcionar de forma continua información de la distribución del tamaño de partícula y las distintas propiedades de dicha distribución (por ejemplo, D_{50} , D_{90} , Span, etc.) en intervalos de 1 ó 2 segundos.

Los resultados que aporta representan una distribución en términos de volumen, a diferencia del “Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD)” proporcionado por el **Impactador de Cascada**, otro sistema de medida empleado en estos casos. Es posible correlacionar los resultados de ambos si la densidad del fármaco nebulizado es 1 g/ml (138)(137).

1.3.3. Oxigenoterapia de alto flujo y nebulización

La buena tolerancia de la OAF y el incremento de su uso hospitalario, especialmente en el paciente pediátrico, ha hecho que el personal sanitario nos planteemos la posibilidad de nebulizar a través del mismo, evitando la interrupción del soporte respiratorio (139).

Como recogen en su trabajo Dugernier et al, la OAF presenta tres principales **barreras teóricas para la entrega del aerosol en los pulmones** (140). La primera es que la administración del aerosol a través de las cánulas nasales aumenta el depósito en la vía aérea superior en comparación con la inhalación oral (141), sin embargo en los niños pequeños, como es nuestro caso, predominantemente o exclusivamente son respiradores nasales, por lo que esta limitación podría no ser tan relevante como en los adultos (65). La segunda barrera es que el aumento del flujo aumenta la velocidad y por consiguiente se incrementa el riesgo de impactación de las partículas nebulizadas en la vía aérea superior (142)(143). Las guías de aerosolterapia recomiendan inhalaciones < 30 L/min (144). El flujo empleado en la OAF en la población pediátrica es entre 1-2 L/kg y la media de peso de los pacientes incluidos en nuestro trabajo y en otras series de pacientes con bronquiolitis ingresados en UCIP es entre 4 y 5kg (145)(146). Por lo tanto, esta barrera tampoco parece que sea aplicable en nuestro proyecto. Por último, está descrito que la adición de gas humidificado al aerosol tiene un impacto sobre la partícula nebulizada, incrementando el tamaño de la misma(147) . En el trabajo que realizamos las condiciones experimentales se hicieron asemejando las condiciones clínicas, con una humedad del 100%, por lo que tampoco sería una limitación para emplear el sistema de nebulización propuesto.

En los últimos años se han publicado varios trabajos en los que se busca la eficacia *in vitro* de esta opción terapéutica (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios experimentales de nebulización en OAF en población pediátrica.

Autor	Variables analizadas	Diseño estudio	Resultados principales	Conclusiones
Bhashyam et al. 2.008 (148)	Cantidad nebulizada - gammagrafía. Tamaño partícula-láser difracción.	Nebulizador: NMV tras humidificador. Flujo OAF 3 L/min Cánula nasal: pediátricas y adultas. Fármaco: -----	Cantidad final: 8%–27%. Tamaño de partícula: $2,2 \pm 0,2 \mu\text{m}$ con cánula adulta y $1,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ con cánula pediátrica.	Los aerosoles pueden ser administrados de forma eficaz a través de un sistema de OAF, siendo precisos más estudios para determinar si también lo son a nivel pulmonar.
Ari et al. 2.011(149)	Cantidad nebulizada -espectrofotometría	Nebulizador: NMV pre-humidificador. Flujo OAF 3 y 6 L/min (oxígeno puro y heliox). Cánula nasal: pediátrica. Fármaco: salbutamol	Cantidad final: 11% con OAF 3 L/min; 5 % con OAF 6 L/min y oxígeno; 2 % con OAF 6 L/min y heliox.	La reducción del flujo de 6 a 3 L/min hace que se duplique la cantidad de fármaco nebulizado para ambos gases. A un flujo de 6L/min el depósito con heliox es el doble que con oxígeno.
Perry et al. 2.013(150)	Cantidad nebulizada - espectrometría Tamaño de partícula - impactador de cascada.	Nebulizador: NMV previo cánula nasal. Flujo OAF (Vapotherm): 5, 10, 20 and 40 L/min. Cánula nasal: adulto y pediátrica. Fármaco: salbutamol	Cantidad final: 0,2%-2,5%. Flujos mayores en la OAF y tamaños menores de la cánula se asociaron con menor cantidad. Tamaño de partícula en todos los casos fue menor de $5 \mu\text{m}$	La cantidad de fármaco nebulizado mediante NMV (Vapotherm) fue menor que la esperada para una respuesta clínica para la mayoría de los flujos y cánulas nasales. Son precisos más estudios para recomendar el uso de la aerosolterapia de salbutamol a través de OAF tipo Vapotherm.
Sunbul et al. 2.015(151)	Cantidad nebulizada-espectrofotometría. Modelo anatómico de recién nacido prematuro.	Nebulizador: NMV pre-humidificador; NMV previo cánula nasal. Flujo OAF: 3 L/min Cánula nasal: prematuro. Fármaco: salbutamol	Cantidad final: 0,9%–1,3% NMV previo humidificador más eficaz.	Es posible la administración de aerosol en los 3 soportes respiratorios (OAF, BIPAP y CPAP), siendo relevante la posición del nebulizador.
Réminiac et al. 2.017(152)	Cantidad nebulizada – gammagrafía. Tamaño de partícula - láser de difracción. Modelo animal (macaco) y modelo anatómico humano.	Nebulizador: Tipo jet previo humidificador; NMV previo humidificador; Tipo jet-mascarilla facial. Flujo OAF: 2,4 y 8 L/min Cánula nasal: neonatal. Fármaco: -----	Cantidad final: 0.09%–0.85% (pulmones macaco); 0,5%–1,7% (modelo anatómico). Cantidad mayor cuanto menor flujo de OAF. Cantidad mucho menor si se coloca la mascarilla del nebulizador tipo jet por encima de las cánulas nasales de OAF. Tamaño de partícula: $1,05\text{-}1,43 \mu\text{m}$ para todos los nebulizadores (mayor cuanto mayor flujo de OAF)	NMV en OAF a un flujo hasta 4 L/min es tan eficaz como el nebulizador tipo jet con mascarilla facial. A mayor flujo de OAF mayor tamaño de partícula. La colocación de una mascarilla facial por encima de la cánula nasal o el nebulizador tipo jet incorporado en el circuito de OAF son menos efectivos.

NMV: nebulizador membrana vibrante; **OAF:** oxigenoterapia alto flujo; **BIPAP:** sistema de presión con 2 niveles; **CPAP:** presión continua positiva en la vía respiratoria. Tabla adaptada del artículo de Dugernier et al *Nebulization for Lung Drug Delivery: Theoretical, Experimental, and Clinical Application* (140)

PROYECTO SiNeOAF

(Sistema nebulización integrado en oxigenoterapia alto flujo)

2. PROYECTO SiNeOAF (Sistema nebulización integrado en oxigenoterapia alto flujo)

2.1 Motivación y justificación

Como se ha explicado, dos pilares fundamentales en la asistencia médica de la bronquiolitis lo constituyen el **soporte respiratorio y el confort** del paciente. Ambos además interaccionan entre sí influyendo en el curso de la enfermedad. Esto es así tanto por el efecto del confort per sé, como por el beneficio que el confort podría tener en la eficacia de los fármacos nebulizados (*ver apartado 1.2.2.*). Esta afirmación, aunque sensata y lógica, no está demostrada, si bien su importancia es clave ya que podría explicar por qué las terapias nebulizadas en esta enfermedad no se muestran consistentemente eficaces en los estudios que se vienen realizando desde hace años.

Dada la tendencia actual a utilizar el sistema OAF como soporte respiratorio, planteamos la hipótesis que la administración de nebulizaciones sin interrumpir la OAF, evitando el disconfort del paciente, podría influir favorablemente en el curso de la enfermedad. Sin embargo, antes de introducirnos en términos de "eficacia clínica", debemos en primer lugar comprobar que la nebulización a través de este sistema OAF "es posible", y que es como sugerimos, "más confortable". Ambas cuestiones son las que se han desarrollado en este proyecto de investigación.

El primer punto sobre si el sistema "es posible" refleja la incertidumbre de si la alternativa propuesta permite que los fármacos nebulizados lleguen de forma adecuada al paciente. Para ello debíamos estudiar la eficacia *in vitro* traducida en **tamaño de la partícula nebulizada** con las condiciones más similares a la práctica clínica habitual. Esto nos permitiría responder a varias cuestiones, entre ellas, qué flujo debía utilizarse, en qué posición del sistema debía colocarse el nebulizador, o qué tamaño de cánula nasal utilizar en el paciente.

Para poder llevar a cabo a cabo este proyecto fue fundamental la colaboración y experiencia del grupo de investigación "Biotecnología Industrial y Medioambiental" (BIOIND) del área de Ingeniería Química de la Universidad de Burgos. Su participación fue clave en el desarrollo del trabajo, desde la adquisición del láser de difracción hasta la interpretación de los resultados.

En referencia al segundo punto sobre si el sistema era **"más comfortable"** que el sistema convencional de nebulización con jet y mascarilla, se planteaba cómo medir este confort y quiénes debían hacerlo, el personal sanitario y/o los familiares.

Para evaluar el confort empleamos **escalas clínicas**. Al igual que hicieron autores anteriores en trabajos centrados en la validación de la escala CBS(107)(92), nosotros escogimos la escala VAS y NRS para comparar entre la escala CBS y el juicio clínico del personal sanitario, dado que se trata de instrumentos observacionales que reflejan tanto la intensidad del dolor como la opinión experta de la enfermería y su conocimiento del paciente (105). La escala VAS se representó mediante una línea horizontal de 10 cm en la que el extremo izquierdo representó la ausencia de confort y el derecho el máximo confort. La escala NRS evalúa el dolor con una representación numérica de 0 a 10 puntos (153). Con el objetivo de integrar este estudio en la práctica clínica habitual, empleamos la escala NRSc (confort medido con la escala NRS) que ya se usaba en nuestra unidad, en la que "0" representa ausencia de confort y "10" máximo confort (Figura 7).

Visual Analogue Scale (VAS)	Original	No pain ←————→ Worst pain imaginable	
	Adaptación Confort	Puntúa del 0 al 10, considerando 0 ausencia confort y 10 máximo confort. Ausencia ←————→ Máximo	Puntuación 0-10 <input type="text"/>
Numeric Rating Scale (NRS)	Original	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 No pain Worst pain imaginable	
	Adaptación Confort	Puntúa del 0 al 10, considerando 0 ausencia confort y 10 máximo confort	Puntuación 0-10 <input type="text"/>

Figura 7. Escalas clínicas Visual analogue scale (VAS) y Numeric rating scale (NRS) en su versión original y sus correspondientes adaptaciones para el proyecto.

Además de la puntuación de cada escala empleamos **puntos de corte validados**. Valores de la escala CBS entre 17 y 30 sugieren dolor o disconfort. Estas puntuaciones, en combinación con valores en la escala NRS de 4 o más, en nuestro caso NRSc 6 o menos, sugieren dolor y requieren una intervención acorde a los protocolos de dolor y sedación de cada hospital (92)(154)(155).

Además del confort quisimos evaluar el **grado de satisfacción**. En nuestro caso empleamos una escala numérica (NRSs, satisfacción medida con escala NRS) en la que se valoró de 0 a 4 el grado de satisfacción percibido.

La evaluación del confort de ambos sistemas de nebulización por parte de los **familiares** la realizamos incluyendo la participación de los acompañantes. Estos registraron, en cada nebulización y de forma paralela al personal sanitario, el grado de confort y satisfacción empleando las mismas escalas clínicas (Figura 8).

2.2 Hipótesis-Objetivos-Resultados

2.2.1. Eficacia in vitro del sistema de nebulización integrado en OAF

Hipótesis

El tratamiento nebulizado a través de la oxigenoterapia de alto flujo es al menos igual o más eficaz que al hacerlo a través del sistema convencional en términos de tamaño de partícula del fármaco nebulizado.

Objetivo/s

Realizar un estudio experimental para comparar el tamaño de partícula generada mediante la nebulización de un sistema integrado en la OAF frente al nebulizador tradicional tipo jet con mascarilla en distintos escenarios simulando las condiciones en la práctica clínica atendiendo a: 1) fármaco nebulizado, 2) posición del nebulizador en el sistema, 3) flujo de aire en el circuito y 4) cánulas aplicadas sobre el paciente.

Publicaciones

Valencia-Ramos J., Arnaez J., Benito JM., Mirás A., Ochoa C., Beltrán S. A comparative in vitro study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis. *Exp Lung Res.* 2019 Feb - Mar;45(1-2):13-21. PubMed PMID: 31007091.

Factor de impacto: 1,568. Cuartil: Q3 (Respiratory System)

2.2.2. Confort del sistema de nebulización integrado en OAF

Hipótesis

El tratamiento nebulizado a través de la oxigenoterapia de alto flujo es más confortable que al hacerlo a través del sistema de nebulización convencional tanto cuando lo valoran los profesionales sanitarios como los familiares.



Figura 9. Imágenes del nebulizador tipo jet conectado con mascarilla (izquierda) y el nebulizador ultrasónico incorporado en la rama seca (derecha) en un lactante que está con oxigenoterapia de alto flujo. Escanee el código QR para visualizar el vídeo explicativo.

Objetivo

Realizar un estudio clínico para evaluar el confort y la satisfacción en pacientes con bronquiolitis al comparar la nebulización realizada con un sistema de nebulización integrado en la oxigenoterapia de alto flujo y un nebulizador convencional tipo jet con mascarilla facial.

La evaluación del confort y satisfacción se realizaría de las siguientes formas:

1. Clínica a través de la escala clínicas: COMFORT Behavior Scale (CBS), Visual Analogue Scale (VAS) y Numeric Rating Scale (NRS):

- a. Evaluaciones realizadas por personal de enfermería.
- b. Evaluaciones realizadas por familiares acompañantes.

2. Fisiológica a través del sistema de monitorización NIPE basado en el sistema nervioso parasimpático.

Además, se analizarán otras variables que pueden verse influenciadas ante cambios en el confort como la frecuencia cardíaca, la escala de gravedad de la propia bronquiolitis, la necesidad de sedación, la pauta de alimentación...etc.

Publicaciones

1. **Valencia-Ramos J.**, Mirás A., Cilla A., Ochoa C., Arnaez J. Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis. *Respir Care*. 2018 Jul;63(7):886-893. PubMed PMID: 29844209.

Factor de impacto: 1,736. Cuartil: Q2 (Clinical Medicine).

2. **Valencia-Ramos J.**, Arnaez J., Calvo S., Gomez F., Del Blanco I. Observational study of newborn infant parasympathetic evaluation as a comfort system in awake patients admitted to a pediatric intensive care unit. *J Clin Monit Comput*. 2019 Feb 5. doi: 10.1007/s10877-019-00268-1. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30721390.

Factor de impacto: 2,179. Cuartil: Q3 (Anesthesiology and Pain Medicine).

3. **Valencia-Ramos J.**, Ochoa C., García M., Oyagüez P., Arnáez J. Impact of nebulizer integrated into HNFC (NHF) compared with a jet nebulizer on patient comfort and satisfaction in bronchiolitis. (sent for publication *Pediatric Pulmonology*)

2.3 Publicaciones

En la tabla 3 se muestran las publicaciones obtenidas acorde al orden cronológico y del diseño original del proyecto.

Tabla 3. Journal Citation Report (JCR) y otras métricas adicionales de los artículos publicados obtenidas a través de la Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (FECYT) 2018.

	<i>Valencia-Ramos J., Arnaez J., Benito JM., Mirás A., Ochoa C., Beltrán S. A</i>	<i>Valencia-Ramos J., Mirás A., Cilla A., Ochoa C., Arnaez J. Incorporating a comparative in vitro study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis. Exp Lung Res. 2019 Feb - Mar;45(1-2):13-21.</i>	<i>Valencia-Ramos J., Mirás A., Cilla A., Ochoa C., Arnaez J. Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis. Respir Care. 2018 Jul;63(7):886-893.</i>	<i>Valencia-Ramos J., Arnaez J., Calvo S., Gomez F., Del Blanco I. Observational study of newborn infant parasymphetic evaluation as a comfort system in awake patients admitted to a pediatric intensive care unit. J Clin Monit Comput. 2019 Feb 5.</i>
<i>Journal</i>	Experimental Lung Research	Respiratory Care	Journal of Clinical Monitoring and Computing.	
<i>ISO_Abbrev</i>	Exp. Lung Res.	Respir. Care	J. Clin. Monitor. Comp.	
<i>ISSN</i>	0190-2148	0020-1324	1387-1307	
<i>Country</i>	USA	USA	GERMANY	
<i>Category description</i>	Respiratory System	Clinical Medicine	Anesthesiology / Pain Medicine	
<i>Impact factor</i>	1.568	1.736	2.179	
<i>5 Years impact factor</i>	1.797	2.153	1.935	
<i>Category ranking</i>	Q3	Q2	Q3	

2.4.1 Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis

Valencia-Ramos J., Mirás A., Cilla A., Ochoa C., Arnaez J. Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis. *Respir Care.* 2018 Jul;63(7):886-893. PubMed PMID: 29844209.

Factor de impacto: 1,736. Cuartil: Q2 (Clinical Medicine).

Resumen:

Antecedentes. La oxigenoterapia de alto flujo (HFNC, por sus siglas en inglés) se usa cada vez más en el soporte respiratorio en lactantes con bronquiolitis. La administración de aerosolterapia a través de un nebulizador tipo jet está ampliamente indicado a pesar de su controvertida eficacia y su baja tolerancia.

Método. Este estudio cruzado y randomizado tuvo como objetivo evaluar el confort y satisfacción de la administración de aerosoles empleando un nebulizador integrado en la HFNC comparado con la práctica convencional, en la que se usa un nebulizador tipo jet con mascarilla facial. La escala COMFORT-Behaviour (COMFORT-B), una escala analógica visual y una escala numérica, fueron empleadas por el personal sanitario y familiares para evaluar el grado de confort y satisfacción de los sujetos.

Resultados. Se administraron un total de 113 nebulizaciones (64 con el nebulizador integrado en HFNC y 34 con el nebulizador tipo jet) en 6 pacientes incluidos en el estudio. El empleo del nebulizador en el HFNC mostró un incremento del confort y satisfacción durante la nebulización en comparación con el nebulizador tipo jet, medido con la escala COMFORT-B, la escala analógica visual y la escala numérica, con las siguientes puntuaciones medias (rango

intercuartílico): 10,7 (7–16) frente 14,5 (10–20) ($P = 0,006$), 8,5 (6–10) frente 7 (4–9) ($P = 0,02$), y 3,84 (3,61–4,07) frente 1,83 (1,58–2,08) ($P < 0,001$). El coeficiente de correlación intraclase para la escala COMFORT-B, la escala analógica visual y la escala numérica, medidas por 2 enfermeras distintas, fue entre 0,75 y 0,87.

Conclusiones. El uso de un nebulizador incorporado a la terapia de HFNC incrementó el nivel de confort y satisfacción en comparación con el nebulizador convencional tipo jet en pacientes con bronquiolitis que precisaran soporte con HFNC. Se necesitan más estudios para determinar si la aerosolterapia a través de HFNC mejora el curso clínico de esta patología.

Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis

Juan Valencia-Ramos MD, Alicia Mirás MD PhD, Amacia Cilla MD, Carlos Ochoa MD PhD, and Juan Arnaez MD PhD

BACKGROUND: High-flow nasal cannula (HFNC) is increasingly used to provide respiratory support in infants with bronchiolitis. The delivery of aerosol therapy through a jet nebulizer is widely indicated despite its controversial efficacy and poor tolerability. **METHODS:** This randomized cross-over study aimed to evaluate the comfort and satisfaction of the delivery of aerosol therapy using a nebulization system integrated into HFNC compared with the standard practice of using a jet nebulizer with a face mask. The COMFORT-Behavior (COMFORT-B) scale, a visual analog scale, and a numeric rating scale were used by health professionals and caregivers to assess subjects' levels of comfort and satisfaction. **RESULTS:** A total of 113 nebulizations (64 via nebulizer with HFNC; 49 via jet nebulizer) were delivered to the 6 subjects included in the study. Use of the nebulizer with HFNC showed increased comfort and satisfaction during nebulization compared to use of the jet nebulizer, as measured by the COMFORT-B scale, the visual analog scale, and the numeric rating scale, with the following median (interquartile range) scores: 10.7 (7–16) versus 14.5 (10–20) ($P = .006$), 8.5 (6–10) versus 7 (4–9) ($P = .02$), and 3.84 (3.61–4.07) versus 1.83 (1.58–2.08) ($P < .001$), respectively. Correlation between the COMFORT-B scale and the visual analog scale using Spearman's rho was -0.757 ($P < .001$). The intraclass correlation coefficient for the COMFORT-B scale, visual analog scale, and numeric rating scale, as measured by 2 different nurses, was between 0.75 and 0.87. **CONCLUSIONS:** The use of a nebulizer incorporated into HFNC therapy results in an increased level of comfort and satisfaction compared to the use of a conventional jet nebulizer in subjects with bronchiolitis who required HFNC therapy. Further studies are needed to determine whether aerosol therapy delivered through HFNC improves the clinical course of this pathology. *Key words:* high-flow oxygen therapy; nebulization; comfort; bronchiolitis; satisfaction; jet nebulizer. [Respir Care 2018;63(7):886–893. © 2018 Daedalus Enterprises]

Introduction

Bronchiolitis is an acute inflammatory injury of the bronchioles caused by a viral infection in infants.¹ It has an

annual incidence of 7–20% and a hospitalization rate of 3–5%,^{2,3} with a mean hospital length of stay of 1.2–8 d.⁴ This high use of medical care translates into a significant social and economic impact.^{5,6}

Aerosol therapy in this disease is continually re-evaluated. Nebulization with salbutamol, epinephrine, or 3% hypertonic saline are used in clinical practice to perform

Drs Valencia-Ramos and Mirás are affiliated with the Pediatric Intensive Care Unit, Centro Hospitalario Burgo, Burgos, Spain. Drs Cilla and Arnaez are affiliated with the Department of Pediatrics, Centro Hospitalario Burgos, Burgos, Spain. Dr Ochoa is affiliated with the Department of Pediatrics, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, Spain.

Dr Valencia-Ramos presented a version of this paper at the Spanish Congress of Pediatric Intensive Care, held May 4–6, 2017, in Granada, Spain.

The authors disclose relationships with the Fundación Burgos por Investigación de la Salud, Fisher & Paykel Healthcare, and Philips.

Supplementary material related to this paper is available at <http://www.rcjournal.com>.

Correspondence: Juan Valencia-Ramos MD, Centro Hospitalario Burgos, Avenida Islas Baleares s/n, Burgos, CP 09006, Spain. E-mail: jvalenra@gmail.com.

DOI: 10.4187/respcare.05880

initial efficacy tests or to attempt to improve clinical severity.⁷⁻¹¹ These drugs are generally administered with a jet nebulizer connected to a face mask, despite this modality's poor tolerability and insufficient particle deposition in the lungs in many cases.^{12,13} Cooperation during administration remains the most important factor for drug delivery,¹⁴ particularly in neonates and small children, in whom the nasal route for aerosol delivery to the lower respiratory tract is more efficient than mouth breathing.¹⁵⁻¹⁷

The efficacy and safety of oxygen therapy via high-flow nasal cannula (HFNC) has made it one of the most frequently used respiratory supports in infants with bronchiolitis.¹⁸ Nevertheless, the use of a jet nebulizer in patients receiving HFNC requires the discontinuation of respiratory support to release the nasal route, as well as frequent awakening, which often results in the patient's increased irritability. Thus, a system to deliver both oxygen and medication without patient manipulation would reduce discomfort and could favorably affect the course of the disease. This possibility has not been well studied *in vitro*¹⁹⁻²¹ and in only one descriptive clinical study.²²

We sought to evaluate in a randomized cross-over study the comfort and satisfaction of the delivery of aerosol therapy using a nebulization system integrated into HFNC compared with the standard practice of using a jet nebulizer with a face mask. Comfort and satisfaction were examined with different validated medical scales and assessed by health personnel and caregivers in children with bronchiolitis.

Methods

This prospective, randomized, cross-over study included 6 neonatal subjects < 24 months old with bronchiolitis who received respiratory support with HFNC in March 2016. Two hospitals participated in the study; one was a secondary hospital where standard low-flow therapy or HFNC was used as respiratory support, and the other was a tertiary hospital where HFNC was administered in the pediatric ICU after initial stabilization with noninvasive ventilation or invasive ventilation, depending on the severity of the bronchiolitis.

Bronchiolitis was defined as a clinical syndrome that occurred in children < 2 y old, characterized by upper respiratory symptoms followed by signs of lower respiratory infection with inflammation, resulting in wheezing or crackles. Each subject's bronchiolitis scale score (San Juan de Dios Hospital Bronchiolitis Scale²³ (0-5 = mild; 6-10 = moderate; 11-16 = severe) was registered at admission. The study was approved by the clinical research ethics committee (Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Burgos y Soria-Ref: 1558).

QUICK LOOK

Current knowledge

High-flow nasal cannula (HFNC) and aerosol therapy are part of the treatment for bronchiolitis. A jet nebulizer connected to a face mask is the most frequently used type of nebulizer, despite controversy over its efficacy and poor tolerability, which can cause discomfort in the child and stress for the whole family.

What this paper contributes to our knowledge

Aerosol therapy with a nebulizer integrated with an HFNC, compared to a traditional nebulizer, resulted in increased levels of subject comfort and satisfaction, measured with validated scales by both health care professionals and caregivers.

Respiratory Support and Aerosol Therapy

After parental consent was obtained, subjects were randomized by a computer-generated random number list to begin nebulization with a jet nebulizer or with a nebulizer + HFNC system, alternating the nebulization device in subsequent medication doses. Support with HFNC was not removed when placing the jet nebulizer face mask. The number of nebulizations and the choice of drug (salbutamol, 3% hypertonic saline, or epinephrine) in each subject depended on the subject's clinical situation and medical criteria.

The Optiflow system (MR850 humidifier with RT329 infant heated circuit; Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand) was used with a neonatal nasal cannula (BC2435, Fisher & Paykel) for gas flows < 8 L/min or an infant cannula (BC2755, Fisher & Paykel) for gas flows \geq 8 L/min.

The nebulizer with HFNC system consisted of a mesh nebulizer (AeroNeb Solo, Aerogen, Galway, Ireland) connected to the dry side of the MR290 humidifier chamber (Fisher & Paykel) (Fig. 1A). The standard practice for jet nebulizer use consisted of a jet nebulizer connected to a face mask (Cirrus 2 Pediatric, Intersurgical, Wokingham, United Kingdom) with a gas flow of 8 L/min (Fig. 1B). In case of the jet nebulizer, the final flow was that of the nebulizer and HFNC.

Comfort Analysis

Comfort and satisfaction were recorded for each nebulization 5 min before nebulization, during, and 5 min after nebulization by 2 nurses or caregivers (see Appendix 1 in the supplementary materials at <http://www.rcjournal.com>). Comfort was analyzed using the COMFORT-Behavior

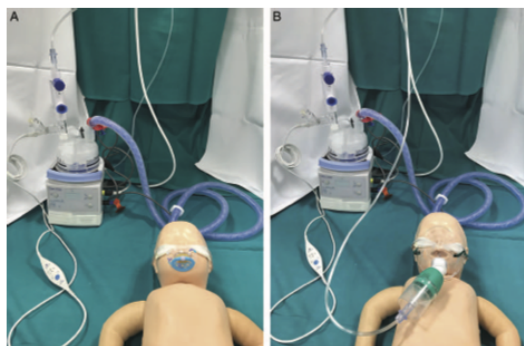


Fig. 1. Nebulizer system in a model with bronchiolitis and high-flow nasal cannula (HFNC). (A) Mesh nebulizer integrated with HFNC. (B) Jet nebulizer with a face mask.

(COMFORT-B) scale²⁴ and a visual analog scale.²⁵ The COMFORT-B scale is scored from 1 to 5, and the total score is the sum of the 6 behavioral items, with a range of 6 to 30. All nurses underwent previous training through an accredited course. The visual analog scale is represented by a horizontal 10-cm line, with “no comfort” on the left side and “extreme comfort” on the right side. Satisfaction was measured with a numeric rating scale, which is a global pain-rating scale that rates pain intensity by number (0 = no pain, 4 = worst imaginable pain).

One month before starting the study, involved health personnel received a training course on the different scales that would be used, as well as the methodology and schedule to be followed.

Other Variables Analyzed

For each nebulization, the following variables were recorded: date and time; food intake; analgesia administered; physiological variables (ie, heart rate, breathing frequency, oxygen saturation, and F_{IO_2}), and HFNC parameters (ie, air flow and temperature) (see Appendix 1 in the supplementary materials at <http://www.rcjournal.com>).

Data Analysis

Absolute and relative frequencies were calculated for each qualitative variable, and the differences based on nebulization system were identified using chi-square or Fisher exact test. For quantitative variables, medians and interquartile ranges (IQRs) were obtained according to nebulization system and time period. Spearman’s coefficient was used to measure correlation among the different measuring scales, and the intraclass correlation coefficient was used to evaluate the consistency of the scores obtained by nursing staff. Nonparametric testing (Mann-Whitney *U* test)

was used to compare both nebulization systems in each time period. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was performed to determine the existence of differences due to the nebulization system used in relation to each subject’s comfort scores, severity scores, and duration of hospital stay. With repeated measures ANOVA, it is possible to adjust the analysis by subject, controlling the existing differences by treatment, which was the same in each subject. Given that each subject received both kinds of treatments on various occasions, carry-over effect and interaction by order of administration were not expected.

The number of paired measurements that should be obtained to estimate a paired mean difference of comfort scale of 2 points (difference SD of 4 points) with a power of 0.8 and an α error of 0.05 was 34. Power estimation for comfort scale was made with G*Power 3.1.9.2.²⁶ We estimated that a sample size of 113 measurements has a post hoc achieved power of 0.99 in repeated measures ANOVA (within-between interaction), assuming an effect size of 0.245 (eta squared = 0.06; estimated from data and equivalent to means differences > 2.4), α error 0.05, β error 0.20, 2 groups (nebulization system), 3 measurements (pre, during, post), and a partial correlation (between measurements adjusting by subject) of 0.3. *P* values < .05 were considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using statistics software (SPSS version 18.0, SPSS, Chicago, Illinois).

Results

A total of 113 nebulizations were administered to 6 subjects, all of whom were male and had moderate bronchiolitis (median score 7 [IQR 8–9] points on the bronchiolitis scale). The median [IQR] age and weight at admission was 1.5 months (1.0; 4.5) and 4.35 kg (2.85; 6.90), respectively. No subject had other underlying disease or factors of severity such as prematurity, cardiopathy, bronchopulmonary dysplasia, neuromuscular disease, or immunodeficiency.

The COMFORT-B and visual analog comfort scales used by health staff showed no differences between either method of aerosol delivery, both before and after the nebulization was given. During nebulization, comfort was greater with the nebulizer with HFNC system compared to the jet nebulizer: the median (IQR) COMFORT-B scale score was 10.7 (7–16) versus 14.5 (10–20) (*P* = .006), respectively, and the median (IQR) visual analog scale score was 8.5 (6–10) versus 7 (4–9) (*P* = .02), respectively. Satisfaction assessed with the numeric rating scale during nebulization was greater with the nebulizer with HFNC compared to the jet nebulizer, with a median (IQR) score of 3.7 (3–4) versus 2.5 (1–4) (*P* < .001), respectively (Fig. 2). See Table 1 for all of the median (IQR)

NEBULIZER WITH HFNC IN BRONCHIOLITIS

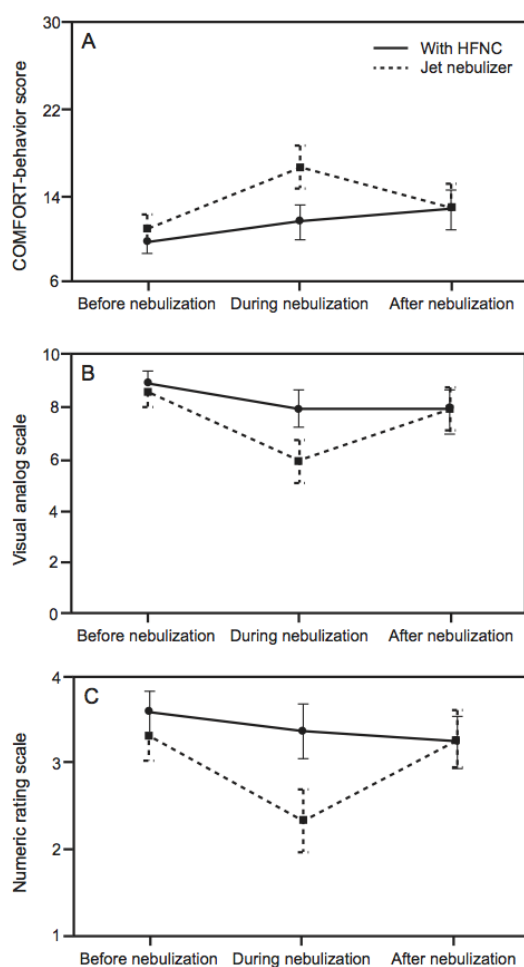


Fig. 2. Repeated measures analysis of variance points of comfort (A: COMFORT-behavior score, B: visual analog scale) and satisfaction (C: numeric rating scale). Nebulization with HFNC showed greater comfort and satisfaction compared to a jet nebulizer during nebulization ($P < .001$).

scores. Comfort scales assessed by parents during 26 of the 113 nebulizations showed greater comfort and satisfaction with the nebulizer with HFNC compared to the jet nebulizer; scores on the COMFORT-B scale, visual analog scale, and numerical rating scale were 10.5, 9, and 4 versus 16.5 ($P = .004$), 4 ($P = .001$), and 2 ($P = .001$), respectively (Table 1).

Correlation (Spearman's rho) between the COMFORT-B scale and the visual analog scale was -0.757 ($P < .001$). The intraclass correlation coefficient for the COMFORT-B scale, visual analog scale, and numerical rating scale, measured by 2 different nurses, was between 0.75 and 0.87.

There were no significant differences at baseline between the nebulizer with HFNC group and the jet nebulizer group when analyzing the nebulized drug, time since last food intake, time of day (day versus night), use of analgesia, oxygen saturation, breathing frequency, F_{IO_2} , and heart rate (Table 2).

A significantly increased heart rate was registered in both groups during nebulization compared to the period before nebulization ($P < .001$, $P < .001$), while there were no changes in oxygen saturation, breathing frequency, and F_{IO_2} .

Discussion

In this randomized cross-over trial in infants with bronchiolitis, the levels of comfort and satisfaction during nebulization, as assessed by nurses and caregivers, were higher using a nebulizer integrated with HFNC than using a jet nebulizer connected to a face mask.

The advantages of HFNC, such as the ease of setup, the adequate tolerance, and minimal adverse events, have increased its use in pediatric care.^{27,28} The possibility of nebulization through HFNC and its differences from a jet nebulizer have recently been demonstrated in various in vitro studies, including pulmonary deposition and nebulized particle size as determinants of the efficacy of this new system.^{19,29} However, clinical studies are lacking. To our knowledge, there is only one previous clinical study that compares these methods of nebulization in a case series of 5 patients with bronchiolitis in a pediatric emergency department.²² Our study contributes, in a randomized and controlled way, an assessment of the comfort with different validated medical scales, performed not only by health personnel but also by relatives, in children with bronchiolitis using a nebulization system integrated into HFNC compared with standard practice.

Family satisfaction has gained increasing interest as an important indicator of outcomes in health care and for the evaluation of quality of care.³⁰ Young children with bronchiolitis cannot verbally express their level of satisfaction with treatment, so the opinion and satisfaction of caregivers is especially important. Satisfaction refers to the amount of fulfillment of perceived or real, implicit or explicit needs and expectations of an individual or a group. Thus it is a complex variable difficult to assess with no accepted standard for measurement.³¹⁻³³ Our results showed higher scores on the numerical rating scale during the administration of aerosol therapy via a nebulizer with HFNC versus standard nebulization, as evaluated by nurses and caregivers.

Delivering aerosolized medication through a conventional device (eg, a jet nebulizer) generates discomfort.^{12,34} It is important to point out that, according to our results, comfort levels are comparable with both devices before

NEBULIZER WITH HFNC IN BRONCHIOLITIS

Table 1. Comfort and Satisfaction Perceived by Caregivers and Nurses

	Time of Assessment	Nebulizer With HFNC (n = 63)			Jet Nebulizer (n = 50)			P*
		n	Median	IQR	n	Median	IQR	
Assessments by nurses								
COMFORT-B	Before nebulization	60	7.0	(6-11)	47	10.0	(7-14)	.07
	During nebulization	60	10.7	(7-16)	46	14.5	(10-20)	.006
	After nebulization	59	10.5	(7-15)	46	13.5	(9-16)	.28
Visual analog scale	Before nebulization	60	10.0	(9-10)	47	10.0	(8-10)	.61
	During nebulization	60	8.5	(6-10)	46	7.0	(4-9)	.02
	After nebulization	59	9.0	(8-10)	46	8.5	(7-10)	.46
Numerical rating scale	Before nebulization	53	4.0	(4-4)	43	4.0	(3-4)	.002
	During nebulization	60	3.7	(3-4)	46	2.5	(1-4)	<.001
	After nebulization	54	4.0	(3-4)	41	3.0	(3-4)	.14
Assessments by caregivers								
COMFORT-CBS	Before nebulization	14	8.0	(6-11)	12	11.5	(9-16)	.13
	During nebulization	14	10.5	(6-12)	12	16.5	(13-22)	.004
	After nebulization	12	6.5	(6-14)	12	13.0	(11-14)	.09
Visual analog scale	Before nebulization	14	9.0	(8-10)	12	8.0	(7-10)	.52
	During nebulization	14	9.0	(8-9)	12	4.0	(3-7)	.001
	After nebulization	12	9.0	(8-10)	12	7.0	(5-8)	.04
Numerical rating scale		11	4.0	(3-4)	12	2.0	(1-2)	.001

* P value for each variable between nebulizer with HFNC and jet nebulizer.
HFNC = high-flow nasal cannula

and after the nebulization, so it is during the actual use of the device that the nebulizer with HFNC system is clearly superior to the jet nebulizer system.

The COMFORT-B scale has gained a place in pediatric intensive care settings worldwide,³⁵ and it has been used in hospitalized patients < 3 y old.³⁶ With the aim of avoiding possible inter observer variability, the COMFORT-B scale, visual analog scale, and numeric rating scale scores were assessed by 2 nurses, and we found a strong positive correlation between the 2 examiners. It is possible that the previous training of our health personnel may have influenced these positive results, and this finding reinforces the use of these scales as a measurement of comfort if they are used by qualified health personnel.³⁷

The visual analog scale has been shown to be valid as a proxy measure recorded by an experienced person, such as a child's caregiver.^{38,39} Importantly, as others have also reported, we found a strong association between the visual analog scale and the COMFORT-B scale rating.³⁶ This association is extendable to the numeric satisfaction rating scale. Comfort and satisfaction can be understood as complementary variables that seek to express a similar objective: to evaluate the level of well-being of the patient.

One of the strengths of this study was the analysis of other variables that could have an influence on the results of comfort. In ICUs, greater discomfort has been described during the day compared to during the night due to the

presence of increased noise, the number of health personnel, and other factors.⁴⁰ In our case, nebulization with each system was alternated, and day/night distribution was similar in both groups. Likewise, time since the last food intake, which also has an effect on comfort,⁴¹ was comparable in the 2 groups. Additionally, there were no differences in the use of analgesia, which was not needed in any of the groups.⁴² In any case, the advantages of the nebulizer with HFNC system include avoiding discontinuation of respiratory support, promoting sleep,²² and liberating the oral route to allow nebulization during feeding (breast feeding or oral eating), which may influence the course of the disease and reduce family stress.^{17,43}

Our study has some limitations. First, the small number of subjects included in this study decreases its external validity, and care should be taken when drawing conclusions about the differences between subjects in comfort for these nebulization methods. However, the 113 measurements we obtained from those 6 subjects, increase the power and precision of the estimations by decreasing intermeasurement variability. Second, we did not take into account other variables that could influence comfort and satisfaction, such as the use of pacifiers or the administration of nebulizations in the parents' arms. On the other hand, although it was not the objective of this work, the study design could not research if delivering an aerosolized bronchodilator through HFNC may induce a significant clinical effect.¹⁹ Our results showed comparable O₂

NEBULIZER WITH HFNC IN BRONCHIOLITIS

Table 2. Characteristics of Each Nebulization According to Nebulizer System

	Mesh Nebulizer With HFNC		Jet Nebulizer		P
	n	(%)	n	(%)	
Nebulized drug					.86
3% Hypertonic saline	37	(59)	31	(62)	
Salbutamol	23	(37)	18	(36)	
Epinephrine	3	(5)	1	(2)	
Time of day					.30
Day time (8:00 AM–10:00 PM)	41	(65)	37	(74)	
Night time (10:00 PM–8:00 AM)	22	(35)	13	(26)	
Time after eating					.09
≤ 1 h	23	(37)	26	(52)	
> 1 h	40	(63)	24	(48)	

	Mesh Nebulizer With HFNC		Jet Nebulizer		P
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Time after eating, h	59	41.0 (23–68)	48	44.5 (22–78)	
Analgesia	0		0		
Heart rate, beats/min					.34
Before nebulization	60	141.5* (130–148)	47	143* (134–153)	
During nebulization	60	148.2 (134–165)	45	160.5 (141–173)	.07
After nebulization	59	152.5 (140–166)	46	151.5 (140–163)	.78
Breathing frequency, breaths/min					.37
Before nebulization	59	34.0 (30–43)	47	38.0 (30–44)	
During nebulization	60	34.0 (26–43)	45	38.0 (29–45)	.045
After nebulization	59	34.0 (29–44)	46	37.0 (32–49)	.14
Oxygen saturation, %					.49
Before nebulization	60	99.0 (97–100)	47	99.0 (97–100)	
During nebulization	59	99.0 (97–100)	46	99.5 (98–100)	.65
After nebulization	59	99.0 (97–100)	46	99.0 (98–100)	.97
F_{IO₂}					.25
Before nebulization	60	0.30 (0.30–0.35)	47	0.30 (0.27–0.30)	
During nebulization	60	0.30 (0.30–0.34)	46	0.30 (0.27–0.35)	.91
After nebulization	59	0.30 (0.30–0.35)	46	0.30 (0.27–0.35)	.62

N = 63 for the nebulizer with HFNC group; N = 50 for the jet nebulizer group.
 *P < .05 obtained by Wilcoxon test comparing before and during nebulization.
 HFNC = high-flow nasal cannula
 IQR = interquartile range

need and O₂ saturation before and after the nebulization between both systems. We did find increased heart rate during nebulization compared to previous baseline levels in the conventional jet nebulizer group and nebulizer with HFNC group. The clinical perception and the adequate comfort results obtained during use of the nebulizer with HFNC suggest that the increase in heart rate may be mostly due to the chronotropic effect of the drugs, although in the case of the jet nebulizer system the discomfort of the patient may also play a role. Morgan et al²² described in a case series that heart rate increased to a greater degree with HFNC and the Aerogen Solo than with the jet nebulizer and face mask. However, the aim of this study was not to recommend the use of nebulizations in this disease,

but to encourage health professional to bear the patient's comfort in mind, and we insist that further studies are needed to consolidate such therapeutic efficacy.

Conclusions

Currently, bronchiolitis is a medical frustration, often with slow recovery and with a limited choice of therapeutic options. Ensuring comfort should be an intrinsic prerequisite to any treatment, especially if it has not demonstrated consistent efficacy. HFNC is a frequently used respiratory support in this pathology, and aerosol therapy with a vibrating mesh nebulizer integrated into HFNC generated more comfort and satisfaction than the standard

nebulization with a jet nebulizer connected to a face mask. Studies are necessary to demonstrate whether this therapy improves the clinical course of this pathology.

REFERENCES

1. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003(69):1-5.
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282(15):1440-1446.
3. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 2013; 132(2):341-348.
4. Diez-Domingo J, Perez-Yarza EG, Melero JA, Sanchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis* 2014;14:544.
5. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marin-Garcia P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children up to 5 years of age in Spain: epidemiology and comorbidities: an observational study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(21):831.
6. Lapiolle A, Regnault A, Gournay V, Gouyon JB, Gilet H, Anghelescu D, et al. Impact on parents of bronchiolitis hospitalization of full-term, preterm and congenital heart disease infants. *BMC Pediatr* 2012;12:171.
7. Walsh P, Rothenberg SJ. American Academy of Pediatrics 2014 bronchiolitis guidelines: bonfire of the evidence. *West J Emerg Med* 2015;16(1):85-88.
8. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(7):CD006458.
9. Chen YJ, Lee WL, Wang CM, Chou HH. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: an updated meta-analysis. *Pediatr Neonatol* 2014;55(6):431-438.
10. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015;16(4):267-275.
11. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics* 2015;136(4):687-701.
12. Coates AL, Ho SL. Drug administration by jet nebulization. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(6):412-423.
13. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Luder AS, Newhouse MT, Groshar D. Beta-agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *J Nucl Med* 2002;43(4):487-491.
14. Janssens HM, Tiddens HA. Aerosol therapy: the special needs of young children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl):S83-S85.
15. Amirav I, Borojeni AA, Halamish A, Newhouse MT, Golshahi L. Nasal versus oral aerosol delivery to the "lungs" in infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol* 2014;50(3):276-283.
16. Ashok P S, Sabrina M. Respiratory pathophysiology and regulation. *Saunders*;2014;1-53.
17. Da Dalt L, Bressan S, Martinolli F, Perilongo G, Baraldi E. Treatment of bronchiolitis: state of the art. *Early Hum Dev* 2013;89(Suppl): S31-S36.
18. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 2010;156(4): 634-638.
19. Reminiac F, Vecellio L, Heuze-Vourc'h N, Petitcollin A, Respaud R, Cabrera M, et al. Aerosol therapy in adults receiving high flow nasal cannula oxygen therapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29(2):134-141.
20. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care* 2010;55(7):845-851.
21. Ari A, Harwood R, Sheard M, Dailey P, Fink JB. In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(8):795-801.
22. Morgan SE, Mosakowski S, Solano P, Hall JB, Tung A. High-flow nasal cannula and aerosolized beta agonists for rescue therapy in children with bronchiolitis: a case series. *Respir Care* 2015;60(9): e161-e165.
23. Pons M, Caritg J, Palomeque A. Bronquiolitis. In: López J, Calvo C, Rey C, Rodríguez A, Baltodano A. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*, 4nd ed. Spain: Publimed Publicación Libros Médicos; 2013: 114-120.
24. Carnevale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(2): 177-180.
25. van Dijk M, Koot HM, Saad HH, Tibboel D, Passchier J. Observational visual analog scale in pediatric pain assessment: useful tool or good riddance? *Clin J Pain* 2002;18(5):310-316.
26. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods* 2009;41:1149-1160.
27. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr* 2013;172(12):1649-1656.
28. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29(8):888-892.
29. Reminiac F, Vecellio L, Loughlin RM, Le Pennec D, Cabrera M, Vourc'h NH, et al. Nasal high flow nebulization in infants and toddlers: an in vitro and in vivo scintigraphic study. *Pediatr Pulmonol* 2017;52(3):337-344.
30. Nelson JE, Puntillo KA, Pronovost PJ, Walker AS, McAdam JL, Ilaoa D, et al. In their own words: patients and families define high-quality palliative care in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(3):808-818.
31. Sahin B, Yilmaz F, Lee KH. Factors affecting inpatient satisfaction: structural equation modeling. *J Med Syst* 2007;31(1):9-16.
32. Wood DL, McCaskill QE, Winterbauer N, Jobli E, Hou T, Wludyka PS, et al. A multi-method assessment of satisfaction with services in the medical home by parents of children and youth with special health care needs (CYSHCN). *Matern Child Health J* 2009;13(1):5-17.
33. Wall RJ, Engelberg RA, Downey L, Heyland DK, Curtis JR. Refinement, scoring, and validation of the Family Satisfaction in the Intensive Care Unit (FS-ICU) survey. *Crit Care Med* 2007;35(1):271-279.
34. Cole CH. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. *Respir Care* 2000;45(6):646-651.
35. Bai J, Hsu L, Tang Y, van Dijk M. Validation of the COMFORT Behavior scale and the FLACC scale for pain assessment in Chinese children after cardiac surgery. *Pain Manag Nurs* 2012;13(1):18-26.
36. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000; 84(2-3):367-377.
37. Beytut D, Basbakkal Z, Karapinar B. Validity and reliability study of sedation diagnosis method comfort scale. *Agri* 2016;28(2):89-97.
38. Agence Nationale d'Accreditation et d'évaluation en S. Evaluation and management strategies for acute pain in ambulatory care of children aged 1 month to 15 years. Text of the recommendations of

NEBULIZER WITH HFNC IN BRONCHIOLITIS

- the National Agency for Health Accreditation and Evaluation. *Arch Pediatr* 2001;8(4):420-432.
39. Traivaree C, Jindakam W, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P, Lumkul R. The factors of ketamine that affect sedation in children with oncology procedures: parent satisfaction perspective. *J Med Assoc Thai* 2014;97(Suppl):S19-S24.
40. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):58-63.
41. Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 2013;58(1):98-122.
42. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain* 2015;19(4):473-479.
43. Janssens HM, van der Wiel EC, Verbraak AF, de Jongste JC, Merkus PJ, Tiddens HA. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? *J Aerosol Med* 2003;16(4):395-400.

Debilidades, fortalezas y oportunidades:

"El mejor médico es el que conoce la inutilidad de la mayor parte de las medicinas." (Benjamin Franklin)

La hipótesis era clínica por lo que empezamos el proyecto con un estudio piloto en el que se midió el grado de confort y satisfacción percibida, medido tanto por familiares como por el personal sanitario, durante las nebulizaciones realizadas en lactantes con bronquiolitis ingresados (hospital comarcal y UCIP).

La primera dificultad que se nos presentó fue que **apenas había estudios clínicos previos** publicados sobre el tema. La posibilidad de referenciar y criticar estudios constituye la base de la revisión bibliográfica y ayuda a sentar las bases para entender el problema que se está investigando. Es importante destacar que descubrir una limitación de este tipo puede servir como una oportunidad para identificar nuevas brechas en la literatura y consecuentemente nuevas investigaciones, como ha sido nuestro caso.

El número de pacientes incluidos fue limitado por lo que la validez externa disminuye. Esta limitación es de obligado cumplimiento tenerla en cuenta en las conclusiones dados los prometedores resultados obtenidos de confort con el sistema de nebulización integrado en la OAF al ser comparado con el nebulizador convencional. Sin embargo, las 113 nebulizaciones realizadas en esos 6 pacientes aumentan el poder y precisión de las estimaciones disminuyendo la variabilidad entre las medidas. Existen dos herramientas estadísticas relevantes en el empleo de escalas clínicas que son "sensitivity to change" y "responsiveness". La primera se define como la capacidad de un instrumento de detectar cambios estadísticamente significativos después de una intervención (158) y la segunda como la propiedad de detectar cambios significativos clínicos (159). En nuestro caso fue posible mediante la realización de las escalas de confort y satisfacción, así como el resto de las variables, en tres momentos distintos en cada

nebulización. Este esfuerzo, desarrollado durante la época invernal coincidiendo con el pico máximo de bronquiolitis, y por lo tanto de mayor carga asistencial, fue viable gracias a la motivación y compromiso de los familiares y del personal sanitario del hospital comarcal y de la UCIP.

En segundo lugar, hubiera sido interesante analizar **otras variables que pudieran influir en el confort y satisfacción**, así como otras variables que tradujeran la repercusión clínica de estos hallazgos. Precisamente esta limitación nos motivó a realizar otro estudio con un diseño similar, pero incluyendo estas variables y algunas otras en un mayor número de pacientes (ver *punto 2.4.2.*). No obstante, sí que vimos alteraciones en variables fisiológicas tan relevantes en los scores de bronquiolitis como la **frecuencia cardíaca**. En este caso y a diferencia de lo encontrado en el único trabajo previo publicado, por Morgan et al (91), observamos un incremento de la frecuencia cardíaca durante y posterior a la nebulización respecto al momento previo en ambos nebulizadores, siendo más significativo el aumento durante la nebulización con el sistema de nebulización convencional que con el nebulizador integrado en la OAF. Morgan et al observaron estos hallazgos en el nebulizador integrado en la OAF justificándolo como consecuencia del correcto funcionamiento del nebulizador y el efecto cronotrope del propio broncodilatador. Aunque nuestros hallazgos pudieran ir en la misma línea, no encontramos diferencias en otras variables relevantes como la saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria o la fracción inspiratoria de oxígeno. Por este motivo, y en consonancia con el trabajo de Morgan et al., señalamos que sería preciso la realización de nuevos estudios para profundizar en la potencial traducción del incremento del confort en eficacia terapéutica. Y eso fue lo que hicimos (*ver punto 2.4.2.*).

Para poder llevar a cabo un correcto abordaje del dolor o disconfort creímos que era necesario una implicación motivacional del personal sanitario y la integración de los familiares o acompañantes en las evaluaciones. Para ello realizamos un **curso acreditado** a través del

portal de formación de la Gerencia Regional de Salud (FOSA-SACYL) previo al inicio del estudio. En el mismo tras una clase teórica se mostraban vídeos y ejemplos hipotéticos de pacientes en los que el alumnado tenía que puntuar empleando las escalas el grado de confort que percibían. Para la obtención de vídeos nos pusimos en contacto con Monique Van Dick, Professor in Nursing Science, Department of Pediatric Surgery and Internal Medicine (Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands) y autora y propulsora de la escala CBS, quién nos facilitó el acceso a su red interna de material docente.

En nuestro trabajo los **familiares** que desearon participar en el estudio recibieron una clase teórica breve por parte del personal sanitario que previamente había sido formado.

Con el objetivo de evitar posibles variaciones interobservador, la escala CBS, la escala VAS y la escala NRS fueron realizadas en cada uno de los tres momentos de la nebulización mediante 2 enfermeras, encontrándose una fuerte correlación positiva entre las 2 examinadoras, hallazgos que iban en concordancia con estudios previos (92).

2.3.1. *A comparative in vitro study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis*

Valencia-Ramos J., Arnaez J., Benito JM., Mirás A., Ochoa C., Beltrán S. A comparative in vitro study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis. *Exp Lung Res.* 2019 Feb - Mar;45(1-2):13-21. PubMed PMID: 31007091.

Factor de impacto: 1,878. Cuartil: Q3 (Respiratory System)

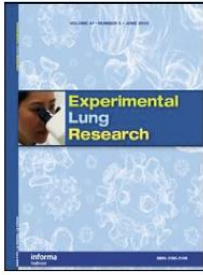
Resumen:

Objetivo del estudio. Se ha propuesto el uso de un nebulizador integrado en la oxigenoterapia de alto flujo (HFNC *en sus siglas en inglés*) para la administración de fármacos en la bronquiolitis. El tamaño de la partícula nebulizada es un factor relevante en la determinación de la eficacia de la nebulización. Replicamos en condiciones *in vitro* los parámetros teóricos más usados en la bronquiolitis y comparamos el tamaño de la gota nebulizada con un nebulizador estándar y un nebulizador integrado en HFNC.

Material y Métodos. Empleamos un láser de difracción para analizar el tamaño de partícula nebulizado (volumen diámetro medio Dv_{50}). El sistema estándar fue un nebulizador tipo jet conectado a una mascarilla facial con un flujo de 8 L/min (JN). Se emplearon tres posiciones de nebulizadores integrados en la HFNC: un nebulizador de membrana vibrante posicionado 1) antes (HFNC-BH) y 2) después del humidificador (HFNC-AH), y 3) un nebulizador tipo jet conectado antes de la cánula nasal (HFNC-BNC). El soporte HFNC se usó con cánula neonatal (3-8 L/min) y cánula infantil (8-15 L/min).

Resultados. El tamaño de partícula fue similar con los tres fármacos empleados. Se obtuvo un tamaño de partícula menor al emplear el sistema de nebulización integrado en HFNC al compararse con el nebulizador estándar, independientemente del flujo y de la cánula nasal usada cuando la posición del nebulizador fue antes de la cánula nasal ($p < 0,05$): 6,89 mm (JN), 2,49 mm (HFNC-BNC 3 L/min), 2,59 mm (HFNC-BNC 5 L/min), 2,44 mm (HFNC-BNC 8 L/min), 3,22 mm (HFNC-BNC 10 L/min), 3,23 mm (HFNC-BNC 13 L/min), 3,16 mm (HFNC-BNC 15 L/min). El tamaño de partícula fue menor con HFNC-BH que con HFNC-AH al emplear la cánula neonatal (3-8 L/min) ($p < 0,05$).

Conclusión. El uso de un nebulizador integrado en la HFNC ha mostrado resultados prometedores en un escenario experimental de bronquiolitis. El tamaño de partícula obtenido con un nebulizador colocado antes del humidificador es equivalente al obtenido con el nebulizador convencional, e incluso es menor cuando el nebulizador es colocado antes de la cánula nasal.



A comparative *in vitro* study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis

Juan Valencia-Ramos, Juan Arnaez, José Manuel Benito, Alicia Mirás, Carlos Ochoa & Sagrario Beltrán

To cite this article: Juan Valencia-Ramos, Juan Arnaez, José Manuel Benito, Alicia Mirás, Carlos Ochoa & Sagrario Beltrán (2019): A comparative *in vitro* study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis, *Experimental Lung Research*, DOI: [10.1080/01902148.2019.1599084](https://doi.org/10.1080/01902148.2019.1599084)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/01902148.2019.1599084>



Published online: 22 Apr 2019.




Submit your article to this journal [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

A comparative *in vitro* study of standard facemask jet nebulization and high-flow nebulization in bronchiolitis

Juan Valencia-Ramos^a , Juan Arnaez^b, José Manuel Benito^c, Alicia Mirás^a, Carlos Ochoa^d and Sagrario Beltrán^c

^aPaediatric Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain; ^bDepartment of Neonatology, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain; ^cChemical Engineering Division, Department of Biotechnology and Food Science, Universidad de Burgos, Burgos, Spain; ^dDepartment of Investigation Unit, Hospital Virgen de la Concha, Escuela Universitaria de Enfermería de Zamora, Zamora, Spain

ABSTRACT

Aim of Study: The use of a nebulizer paired with high-flow nasal cannulas (HFNC) has been proposed for drug delivery in bronchiolitis. Particle size nebulized is a relevant factor determining the efficacy of the nebulization. We replicated *in vitro* the theoretical parameters most widely used in bronchiolitis and we compared the size of the droplet nebulized with a standard nebulizer and a nebulizer integrated into HFNC. **Materials and Methods:** We used laser diffraction to analyze the particle size nebulized (volume median diameter Dv50). The standard system was a jet nebulizer connected to a facemask with a flow rate of 8 L/min (JN). Three designs were used as nebulizers integrated into HFNC: a vibrating mesh nebulizer set 1) before (HFNC-BH) and 2) after (HFNC-AH) the humidifier, and 3) a jet nebulizer connected before the nasal cannula (HFNC-BNC). HFNC was used with neonatal (3–8 L/min) and infant cannulas (8–15 L/min). **Results:** Droplet size was similar among the three drugs studied. A lower particle size was obtained when using the nebulization system integrated into HFNC compared to the standard nebulizer, regardless of the flow rate and the nasal cannula used when the position of the nebulizer was before the nasal cannula ($p < 0.05$): 6.89 μm (JN), 2.49 μm (HFNC-BNC 3 L/min), 2.59 μm (HFNC-BNC 5 L/min), 2.44 μm (HFNC-BNC 8 L/min), 3.22 μm (HFNC-BNC 10 L/min), 3.23 μm (HFNC-BNC 13 L/min), 3.16 μm (HFNC-BNC 15 L/min). The particle size was lower in HFNC-BF compared to the HFNC-AH using neonatal nasal cannula (3–8 L/min) ($p < 0.05$). **Conclusion:** The use of a nebulizer integrated with HFNC has shown promising results in an experimental scenario of bronchiolitis. The particle size achieved with the nebulizer placed before the humidifier is equivalent to the one obtained via conventional nebulization, and it is even smaller when the integrated nebulizer is placed before the nasal cannulas.

ARTICLE HISTORY

Received 25 October 2018
Accepted 20 March 2019



KEYWORDS

High flow nasal cannula;
Particle size distribution;
Bronchiolitis; Aerogen
Solo[®]; Jet nebulizer;
Laser diffraction

Introduction

Bronchiolitis is the most frequent cause of hospital admission in infants less than 1 year old¹ and it has a high family and social impact,² including that on healthcare systems.³ Its management is focused on adequate hydration and the administration of oxygen therapy and respiratory support. There are currently no treatments available that shorten the disease or reduce its complications,⁴ with oxygen therapy through a high flow nasal cannula (HFNC) being one of the tools most often employed in respiratory support in this disease.^{5,6} Studies are periodically published that attempt to support the possible

benefits of the nebulization of drugs like salbutamol, epinephrine, and 3% hypertonic saline.⁷ Despite being controversial,⁸ they currently form the therapeutic arsenal of bronchiolitis.^{4,9} The nebulization system most often employed for these drugs is the jet type with a facemask,¹⁰ although its tolerance is limited in the pediatric patient.¹¹ Furthermore, in order to ensure that the drug arrives in the airway, the nasal cannula needs to be withdrawn when nebulization is applied, since neonates and small infants breathe mainly through the nose.¹² These manipulations and the noise generated by the device itself cause irritability and awakenings in the patient, which makes the

CONTACT Juan Valencia-Ramos  jvalenciar@saludcastillayleon.es  Paediatric Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Burgos, Avenida Islas Baleares s/n, Burgos, CP 09006, Spain.

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

administration of treatment difficult and increases the precipitation of the drug in the upper airway, far from the bronchial area.¹³ For this reason, it would be helpful to have a nebulization system incorporated into the respiratory support system, avoiding manipulations and discomfort in the patient. A recently published clinical research paper concluded that patients with bronchiolitis were significantly more comfortable when a nebulizer was paired with the HFNC instead of using the usual setup of jet nebulization via a face mask.¹⁴

It needs to be established if this system is effective. The size distribution and the emitted dose of inhaled drug are considered as key factors affecting the regional drug deposition of inhalable particles in the lungs and thus conditioning the therapeutic efficacy.¹⁵ Particle or droplet size seems to be the most important factor determining the site of aerosol deposition.^{16,17}

Furthermore, other variables may have an influence, such as the type of drug nebulized, the position of the nebulizer in the circuit, the type of nasal cannula used, and the air flow rate employed with the system.^{18,19}

The aim of this study was to compare the size of the particles generated by a nebulization system integrated into an HFNC with the traditional jet type with facemask under different conditions depending on: 1) the nebulized drug, 2) position of the nebulizer in the system, and 3) air flow rate in the circuit.

Materials and methods

Study design

This experimental study was conducted between May and October 2016 in the Chemical Engineering Division of the Department of Biotechnology and Food Science (University of Burgos, Spain). Nebulizations were performed under the same environmental conditions, regarding temperature and humidity level.

Materials

Air administration system

The administration of air (Air Liquide, 99.99%) in all cases was through the HFNC Optiflow TM[®] (F&P 850 system, Fischer and Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) infant

breathing circuit kit (RT329). Neonatal (BC2435) or Infant (BC2755) nasal cannulas (Fischer and Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) were used at the end of the circuit according to nostril size. The former is recommended for gas flow rates between 2 and 8 L/min, and the latter for gas flow rates between 8 and 20 L/min. The temperature of the circuit was kept constant at $36.8 \pm 0.7^\circ\text{C}$. In case of the JN nebulizer, the final flow rate was that of the JN and HFNC.

Nebulization systems

The two nebulizers employed are the most commonly used in clinical practice: a mesh nebulizer (Aerogen Solo[®], Aerogen, Galway, Ireland), and a jet type nebulizer (Cirrus 2 Pediatric[®], Intersurgical, Wokingham, UK). The jet nebulizer uses an air flow rate of 8 L/min to nebulize and the mesh nebulizer creates an aerosol as the liquid passes through it. The particle size measured as mass median aerodynamic diameter of the particle (MMAD) corresponding to the mesh nebulizer and jet nebulizer is $3.9 \mu\text{m}$ and $2.7 \mu\text{m}$ (at an air flow rate of 8 L/min), respectively, according to the manufacturers' data.

To nebulize each drug, 3 mL of the drug were introduced into the nebulization chamber.

Nebulizations lasted 6 minutes \pm 22 seconds when using the Aerogen Solo[®], and 7 minutes \pm 17 seconds when using the Cirrus-jet[®] nebulizer. The drugs used were: 3% hypertonic saline (HS) (11 mL Sodium Chloride 20% + 89 mL of 0.9% Normal Saline, B. Braun Medical, S.A., Barcelona, Spain); Epinephrine (1 mg/mL, B. Braun Medical, S.A., Barcelona, Spain); and Salbutamol (Salbuair 1 mg/mL, Aldo-Unión, S.L, Barcelona, Spain).

Four nebulization methods were analyzed, three of them integrated into the HFNC and the jet nebulizer mask (JN) connected to a rotameter (Tecfluid model 2150, Tecfluid S.A., Barcelona, Spain). Nebulizers integrated into the HFNC were positioned before the humidifier (HFNC-BH), after the humidifier (HFNC-AH) and before the nasal cannula (HFNC-BNC). The use of an Aerogen Solo[®] nebulizer in the first two positions was according to manufacturer's data and the clinical practice. For the HFNC-BNC position a Cirrus-jet[®] nebulizer was used connected to the OPT016 Optiflow Junior Adaptor Kit[®] (Fischer

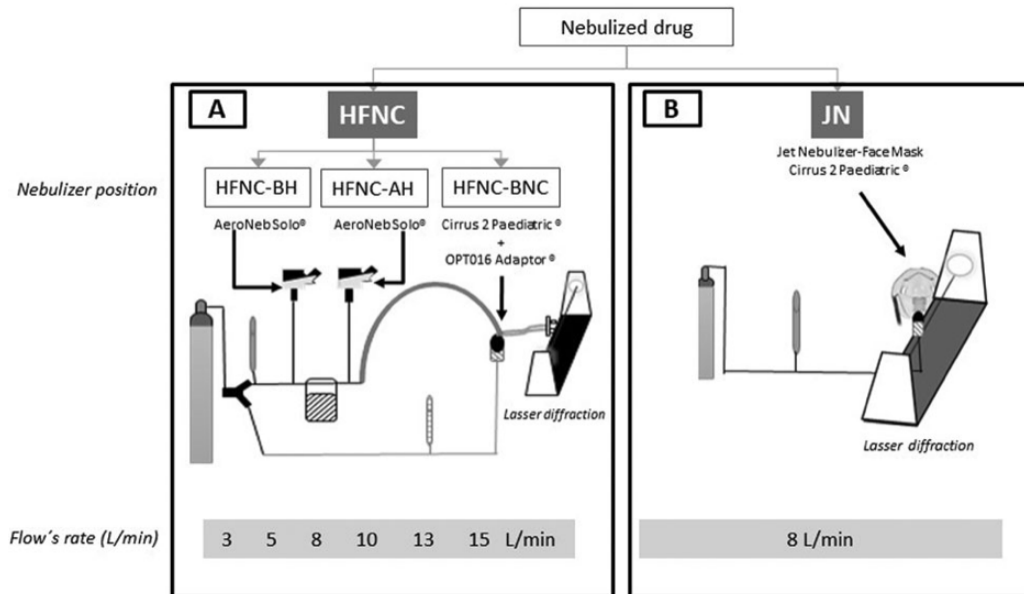


Figure 1. Experimental set-ups and experimental algorithm. (A) Mesh nebulizer and Jet Nebulizer integrated in High-flow nasal cannula (HFNC). The flow rate of the HFNC was from 3 to 15 L/min. HFNC-BH = Aerogen Solo[®] before humidifier of HFNC; HFNC-AH = Aerogen Solo[®] after humidifier of HFNC; HFNC-BNC = Jet nebulizer connected with an OPT 016 Adaptor Kit[®] upstream from the cannula with an air flow rate of 8 L/min regardless of the flow rate in the HFNC (from 3 to 15 L/min); (B) Measurement at the outlet of the jet nebulizer facemask (JN) (8 L/min air flow rate).

and Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) before the nasal cannula (HFNC-BNC) (Figure 1).

Particle size measurement

Particle size distributions of all samples were measured with laser diffraction (LD) using a Malvern Spraytec (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) with RTSizer software and a laser diode light source emitting at 630 nm. The focal length of the Spraytec lens used was 100 mm, which allows one to determine particles in a size range of 0.1–230 μm .²⁰ A sample frequency configuration of 1 to 2500 Hz, giving 1 measurement every 1 s to 0.4 ms, respectively, was used. Volume-based particle size distribution was measured with this equipment, and the RTSizer software allows users to calculate the following parameters:

- Volume mean diameter of the distribution, $D_{[4,3]}$, defined as:

$$D_{[4,3]} = \frac{\sum_i n_i D_i^4}{\sum_i n_i D_i^3} \quad (1)$$

where n is the number of particles with a diameter D .

- Standard percentiles (Dv_{10} , Dv_{90} , and Dv_{50}). Dv_{10} and Dv_{90} are the particle sizes below which 10% and 90%, respectively, of the sample lies. Dv_{50} is the median diameter of the volume size distribution, i.e. the size in microns at which 50% of the sample is smaller and 50% is larger.
- Span is a measurement of the width of the distribution. The narrower the distribution, the smaller the span becomes. The span is calculated as:

$$\text{Span} = \frac{Dv_{90} - Dv_{10}}{Dv_{50}} \quad (2)$$

The median diameter (Dv_{50}) may match the mass median aerodynamic diameter of the particle (MMAD) that the cascade impactor (CI) system provides when the density of the nebulized drug is very close to 1, according to Eq. (3).

$$Dv_{50} = \text{MMAD} \times \sqrt{\rho_p / \rho_1} \quad (3)$$

Where $\rho_1 = 1 \text{ g/mL}$ and ρ_p is the value of the density of the droplet.²¹ Densities (media \pm standard deviation (SD)) expressed in g/mL at 37 °C were 1.007 ± 0.001 , 0.995 ± 0.001 , and 0.999 ± 0.001 for HS, salbutamol, and epinephrine, respectively.

Table 1. Effect of experimental conditions on aerosol particle size (μm).

		Flow rate (L/min)							TOTAL
		Neonatal cannula			Infant cannula				
		3	5	8	8	10	13	15	
HFNC-BH	<i>Dv50</i>	6.38 (0.41)	6.62 (0.31)	5.09 (0.60)	7.79 (0.32)	7.71 (0.32)	7.68 (0.49)	7.38 (0.56)	6.92 (0.19)
	<i>Dv10</i>	3.42 (0.48)	2.16 (0.46)	1.70 (0.44)	5.40 (0.89)	5.46 (0.78)	5.47 (0.58)	5.32 (0.81)	4.39 (0.32)
	<i>Dv90</i>	10.28 (0.62)	11.62 (0.58)	11.74 (0.63)	9.37 (0.31)	9.75 (0.44)	10.42 (0.72)	10.81 (0.70)	10.45 (0.24)
	<i>D_(4,3)</i>	6.40 (0.30)	6.61 (0.14)	5.71 (0.39)	7.61 (0.41)	7.67 (0.38)	7.85 (0.40)	7.74 (0.57)	7.21 (0.18)
HFNC-AH	<i>Span</i>	1.12 (0.18)	1.60 (0.25)	2.34 (0.38)	0.55 (0.14)	0.60 (0.14)	0.70 (0.18)	0.86 (0.20)	1.12 (0.11)
	<i>Dv50</i>	8.01 (0.19)	7.76 (0.15)	6.99 (0.41)	8.51 (0.35)	9.17 (0.54)	9.13 (0.72)	9.29 (1.04)	8.43 (0.23)
	<i>Dv10</i>	6.29 (0.36)	5.89 (0.23)	5.73 (0.26)	5.26 (1.82)	4.72 (2.01)	1.97 (1.25)	2.15 (1.65)	4.97 (0.42)
	<i>Dv90</i>	9.20 (0.28)	9.46 (0.21)	9.12 (0.35)	9.32 (0.73)	9.78 (0.53)	9.63 (0.92)	9.49 (0.97)	9.39 (0.17)
HFNC-BNC	<i>D_(4,3)</i>	7.82 (0.14)	7.61 (0.20)	7.48 (0.25)	7.85 (0.62)	7.67 (0.77)	6.52 (0.48)	5.66 (0.41)	7.35 (0.17)
	<i>Span</i>	0.40 (0.07)	0.57 (0.09)	0.63 (0.12)	0.37 (0.09)	0.52 (0.10)	0.76 (0.15)	0.92 (0.24)	0.59 (0.05)
	<i>Dv50</i>	2.49 (0.25)	2.59 (0.21)	2.44 (0.13)	3.26 (0.28)	3.22 (0.24)	3.23 (0.21)	3.16 (0.19)	2.91 (0.09)
	<i>Dv10</i>	1.45 (0.31)	1.52 (0.27)	1.34 (0.19)	2.40 (0.36)	2.38 (0.32)	2.40 (0.27)	2.33 (0.23)	1.98 (0.12)
Jet Nebulizer-Mask	<i>Dv90</i>	3.85 (0.24)	3.89 (0.24)	3.73 (0.10)	4.79 (0.20)	4.65 (0.13)	4.70 (0.10)	4.45 (0.22)	4.30 (0.09)
	<i>D_(4,3)</i>	2.64 (0.24)	2.69 (0.22)	2.53 (0.12)	3.67 (0.24)	3.63 (0.20)	3.68 (0.16)	3.46 (0.17)	3.18 (0.09)
	<i>Span</i>	1.08 (0.16)	0.98 (0.13)	1.02 (0.11)	0.81 (0.14)	0.77 (0.12)	0.76 (0.11)	0.69 (0.11)	0.87 (0.05)
	<i>Dv50</i>	6.89 (0.08)	6.89 (0.08)
Jet Nebulizer-Mask	<i>Dv10</i>	5.92 (0.09)	5.92 (0.09)
	<i>Dv90</i>	7.78 (0.07)	7.78 (0.07)
	<i>D_(4,3)</i>	6.85 (0.08)	6.85 (0.08)
	<i>Span</i>	0.27 (0.01)	0.27 (0.01)

Results are expressed as mean (SE).

Method

First, particle size distribution was determined at the outlet of the two nebulizer systems, Aerogen Solo[®], and jet nebulizer with mask with an air flow rate of 8 L/min, for each of the three drugs studied. All results were homogeneous and presented a Gaussian size distribution curve (log normal).

Secondly, the size of the particles at the end of the nasal cannula was determined for each of the three drugs for the three nebulization systems incorporated into the HFNC (HFNC-BH, HFNC-AH and HFNC-BNC), at different air flow rates depending on the type of cannula: 3, 5, and 8 L/min with the neonatal cannulas, and 8, 10, 13, and 15 L/min for infant cannulas (Figure 1). Each measurement was repeated three times.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed with the parameters, mean (standard error, SE) and frequency (percentage) for each of the variables analyzed. The ANOVA test was used to compare quantitative variables, and the multiple range test to check for the homogeneity of groups. A *p*-value less than 0.05, with a 95% confidence level, was considered significant. The software used was the IBM SPSS 19 statistics package (PASW Statistics 19.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA) and Statgraphics Centurion XVII software

(Statpoint Technologies, Inc. Warrenton, Virginia, USA).

Results

A total of 195 measurements were made, distributed into the different analysis conditions (Table 1). No differences were found in the droplet size (*Dv50* mean \pm standard error) for the three drugs studied (3% Hypertonic Saline, *n* = 60; Salbutamol, *n* = 68; Epinephrine, *n* = 67): 5.86 ± 0.30 , 6.05 ± 0.34 , and 6.22 ± 0.33 μm , respectively. All these results refer to the total of 195 measurements, regardless of type of drug.

The volume median diameter *Dv50* (mean \pm standard error) measured at the outlet of the nebulizers used in the study, the Aerogen Solo[®] and the jet nebulizer with a facemask (8 L/min air flow rate), was 8.40 ± 0.13 and 6.89 ± 0.08 μm , respectively.

On comparing the particle sizes generated by each of the nebulization systems inserted in the HFNC and the jet system with a facemask, the *Dv50* was lower for the HFNC-BH with an air flow rate of 8 L/min, and for the HFNC-BNC system at any flow rate (*p* < 0.05). Analyzing the size of particles according to the three positions of the nebulizer integrated into HFNC we found that: 1) the smaller sizes of the nebulized particles were obtained for the position of the nebulizer before the nasal cannulas (HFNC-BNC), regardless

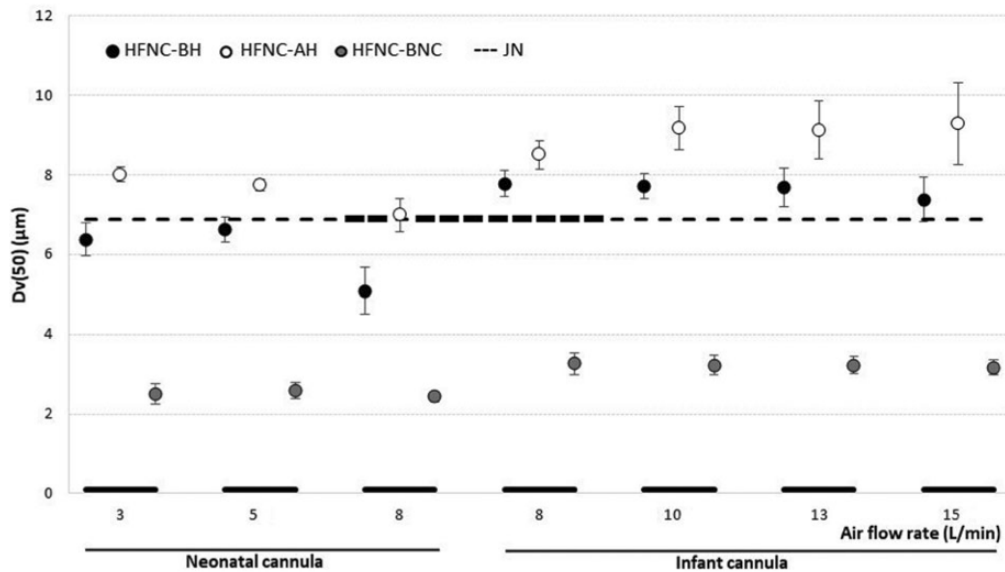


Figure 2. Aerosol particle size delivered at the nebulizer outlet (means and standard errors). This graph represents the volume median diameter Dv_{50} of the standard jet nebulizer with face mask (JN) and the nebulizers within the HFNC circuit (HFNC-BH, HFNC-AH, HFNC-BNC) and with different flow rate (3–15 L/min) and nasal cannula (neonatal and infant). HFNC-BH = Aerogen Solo® before humidifier of HFNC; HFNC-AH = Aerogen Solo® after humidifier of HFNC; HFNC-BNC = Jet nebulizer (flow rate: 8 L/min) connected with an OPT 016 Adaptor Kit® upstream from the cannula. * $p < 0.05$ comparing HFNC-BH with HFNC-AH. ** $p < 0.05$ compared to jet nebulizer facemask (JN).

of the flow rate used ($p < 0.05$), and 2) comparing the two positions of the same nebulizer in the HFNC, Dv_{50} was lower in the HFNC-BH at any flow rate, although it is statistically significant only for air flow rates of 3, 5, 8 (with neonatal nasal cannula) and 10 L/min (Figure 2).

Furthermore, with the 8 L/min air flow rate, common for both the neonatal and infant cannulas, the Dv_{50} was lower when neonatal cannulas were used for any of the nebulization systems (HFNC-BH, HFNC-AH, and HFNC-BNC) compared to the infant cannulas ($p < 0.05$).

Discussion

This experimental study reproduces the conditions of aerosol therapy in infants with acute bronchiolitis in clinical practice. The particle size obtained with a nebulizer coupled with HFNC may favor its use instead of the conventional jet nebulizer and face mask system.

Combining inhaled bronchodilators with HFNC is an attractive practice.²² The use of a

vibrating mesh nebulizer to deliver aerosol therapy to patients has several advantages compared to jet nebulizer as it does not add flow to the system and does not require removal from the system for therapy.²³ The idea of nebulization using an HFNC in patients with bronchiolitis arose from the clinical need to administer the medication in conditions of maximum efficacy and comfort, which was not achieved with the JN system. However, to establish that this nebulization system can be applied safely and effectively in clinical practice compared to the classic jet type with facemask, it is necessary to know the size of the nebulized particle for each of them.

The size of the nebulized particles is clinically relevant, as large particles may not reach the pulmonary tree, and very small particles are less dependent on gravity and thus are exhaled without being deposited in the lungs.^{15,24} In recent years, some studies have been published in which the size of nebulized particles in an HFNC system is measured.^{18,25,26} Bhashyam et al.²⁶ evaluated the delivery of an Aerogen Solo nebulizer

which was connected distal to a Fisher & Paykel heater/humidifier but proximal to the heated wire circuit and nasal cannula with infant, pediatric, and adult nasal cannula and an oxygen flow rate of 3 L/min. Perry et al.²⁵ investigated the delivery of an Aerogen Solo nebulizer which was connected distal to a VapoTherm 2000i between the heated wire tubing and nasal cannula. The delivered aerosol dose was measured for different cannula size (infant, pediatric and adult sized cannula) at varying flow rates. Reminiac et al.¹⁸ assessed the mass and the particle size distribution of the aerosol emitted from the nasal cannula using mesh and jet-nebulizers placed at various positions in the HFNC circuit with flow rates of 30, 45 and 60 L/min. One strength of the present work is that it reproduced a wide number of conditions most commonly used in infants with bronchiolitis when respiratory support is needed, including different air flow rates, drugs, cannulas, and nebulizer positions.

When using HFNC, an interesting question arises about the optimal position in the circuit where the nebulizer should be placed. In terms of particle size, placing the nebulizer before the nasal cannulas (HFNC-BNC) would be ideal, since volume median diameter was found to be lower as compared to JN. However, inhalation devices and the optimal operating conditions are important for effectiveness of pulmonary drug delivery as it could affect the site of aerosol deposition.²⁷ The rationale behind the indication of this HFNC integrated nebulizer system instead of the JN includes improving patient comfort amongst other reasons, and thus it seems more suitable to place a coupled mesh nebulizer before (HFNC-BF) rather than after (HFNC-AF) the humidifier. These results are in agreement with the technical specifications of Aerogen Solo[®] and with previous research undertaken in premature infants and adult population, which favors the positioning of the ultrasonic nebulizer before rather than after the humidifier.^{18,28} In fact it was found that, in our study, the particles that were generated when the nebulizer was placed after the humidifier (HFNC-AH) were larger than those obtained with any of the other three nebulization systems.

Additionally, nasal cannula size can affect the efficacy of drug delivery. Nasal prongs are small diameter tubes which have the potential for substantial internal deposition. It is recommended that flow rates between 2 and 8 L/min be used for neonatal cannulas and between 8 and 20 L/min for infant cannulas. Our results show that, when the position of the nebulizer within the circuit remains constant, a smaller particle size is obtained at the flow rates that are used with the neonatal cannulas as compared to the ones used with infant cannulas (Figure 2). However, whether these differences are due to the flow rate itself or due to the caliber of the nasal prongs cannot readily be established, since each cannula size is used at different flow rate intervals. At 8 L/min, which is the only flow rate that can be used with either cannula size, the neonatal cannulas generated smaller particles. This supports the hypothesis that a smaller cannula size would be more beneficial, as has been previously reported.^{25,26} This is relevant for clinical practice, as it would therefore be advisable to choose the smaller cannula size for that subset of patients on whom either caliber could be indicated in terms of nostril size or air flow rate requirements.

In contrast to previous studies in which the jet nebulizer was placed upstream of the humidifier,^{29,30} we explored the possibility of positioning it before the nasal cannulas (HFNC-BNC). It was found that smaller-sized particles were obtained when using the nebulizer in the HFNC-BNC position, compared with the rest of the nebulizer positions and also with the JN system. Thus, it appears that this could be the ideal position to achieve the nebulization of small-sized particles that therefore are likely to be efficiently deposited in the lungs.

However, a recent study that quantified aerosol lung deposition using a macaque model and an anatomical infantile model concluded that an aerosol facemask placed on top of cannulas or jet nebulization within the HFNC circuit may not be very effective.³⁰ These findings could be due to the fact that the nostrils are blocked by the cannula and the nebulization of particles that are too small could be less efficient since they are exhaled without being deposited in the lungs.²⁴ Réminiac et al. found that 69% of the particles measured with

a low-pressure cascade impactor were less than $0.4\ \mu\text{m}$ when using a Cirrus-jet nebulizer.¹⁸ Our data show that the majority of particles nebulized when using the Cirrus-jet type nebulizer before nasal prongs (HFNC-BNC) are between $1.98\ \mu\text{m}$ (D_{v10}) and $4.30\ \mu\text{m}$ (D_{v90}), which could potentially be deposited in the more distal lung areas that are desired in bronchiolitis. The validity of these results is supported by the monomodal particle size distributions, the lower span values obtained (Table 1), and the volume median diameter values similar to those for $D_{[4,3]}$ in most samples. Nevertheless, we did not measure the amount of medication delivered which may orientate about the clinical effect of the drug nebulized.²⁹

Duration of the nebulization is another factor that should be considered when choosing a nebulizer system, since prolonged nebulizations may impact the tolerability and efficacy of this technique.²⁹ As had been previously reported, our results confirm that mesh nebulizers achieve shorter nebulization times.³¹

Laser diffraction (LD) is a validated system for measuring aerosols generated by nebulizers,³² and its use has increased due to the speed of data analysis, its reproducibility, and its ability to stratify the sizes, which are the conditions required to determine the true pulmonary deposit.²¹ In the present work, the results are reported mainly as volume median diameter (D_{v50}), unlike the mass median aerodynamic diameter (MMAD) obtained in the cascade impactor (CI). As previously mentioned, it is possible to correlate between the two systems,^{15,33} as shown in Eq. (3) if the density of the nebulized drug is close to $1\ \text{g/mL}$,²¹ as it was the case of the drugs used in this study. Despite this, the sizes obtained in this study are greater than those obtained in previous studies under similar conditions.^{18,25,34} This may be due to the fact that humid aerosols analyzed by cascade impactation cause a change in the distribution, resulting in a lower MMAD due to the evaporation of the aerosol droplets entering the impactor at room temperature.^{15,35} In any case, this observation could provide an argument for conducting a study comparing the two measurement systems (LD and CI), but that is beyond the scope of this study.

With all this, it should be mentioned that, among the factors to be taken into account when

deciding that nebulization is efficient, it is important to know not only the size of the nebulized particle, but also the amount that is deposited in the lung. Our study does not provide data regarding the amount. Furthermore, we could have used anatomical models and respiratory simulators to get closer to the clinical conditions of infants with bronchiolitis. In addition, though LD and the CI are suitable systems for measuring particle size, it would have been ideal to perform the measurements with both systems.

In conclusion, under in vitro conditions similar to bronchiolitis, a mesh nebulizer positioned before the humidifier of the HFNC circuit with a gas flow-rate of $8\ \text{L/min}$, appears to deliver smaller size particles than the conventional jet nebulizer with facemask. In patients requiring different flow rates of HFNC, clinicians could assess the use of a jet nebulizer located before the neonatal or infant cannula. Based on the particle size generated, the integration of a mesh nebulizer immediately after the humidifier chamber is not advisable.

Acknowledgments

Aerogen, Fisher, Paykel Healthcare, and IESMAT kindly provided the nebulizer, the high-flow nasal cannulas therapy equipment, and the Malvern Spraytec required for experiments, respectively, free of charge. These companies were not involved in the study design, data interpretation, or manuscript drafting.

Declaration of interest

The authors declare that they have no competing interests.

ORCID

Juan Valencia-Ramos  <http://orcid.org/0000-0002-6376-1566>

References

1. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med.* 2016;374(1):62–72.
2. Lapillonne A, Regnault A, Gournay V, et al. Impact on parents of bronchiolitis hospitalization of full-term, preterm and congenital heart disease infants. *BMC Pediatr.* 2012;12:171.
3. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory

- syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis.* 2014;14:544.
4. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5): e1474–e1502.
 5. Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):847–852. doi:10.1007/s00134-011-2177-5.
 6. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* 2010;156(4):634–638.
 7. Baron J, El-Chaar G. Hypertonic saline for the treatment of bronchiolitis in infants and young children: a critical review of the literature. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016;21(1):7–26. doi:10.5863/1551-6776-21.1.7.
 8. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, Cunningham S. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2015;350:h2305.
 9. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD006458.
 10. DiBlasi RM. Clinical controversies in aerosol therapy for infants and children. *Respir Care.* 2015;60(6):894–916.
 11. Coates AL, Ho SL. Drug administration by jet nebulization. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26(6):412–423.
 12. Amirav I, Borojeni AA, Halamish A, Newhouse MT, Golshahi L. Nasal versus oral aerosol delivery to the "lungs" in infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(3):276–283.
 13. Geller DE. The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(S9):S5–S17. doi:10.1002/ppul.20860.
 14. Valencia-Ramos J, Mirás A, Cilla A, Ochoa C, Arnaez J. Incorporating a nebulizer system into high-flow nasal cannula improves comfort in infants with bronchiolitis. *Respir Care.* 2018;63(7):886–893.
 15. Jaafar-Maalej C, Andrieu V, Elaissari A, Fessi H. Assessment methods of inhaled aerosols: technical aspects and applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6(9):941–959. doi:10.1517/17425240903117244.
 16. Dailey LA, Schmehl T, Gessler T, et al. Nebulization of biodegradable nanoparticles: impact of nebulizer technology and nanoparticle characteristics on aerosol features. *J Control Release.* 2003;86(1):131–144.
 17. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985;88(2):152S–160S. doi:10.1378/chest.88.2.152S.
 18. Réminiac F, Vecellio L, Heuzé-Vourc'h N, et al. Aerosol therapy in adults receiving high flow nasal cannula oxygen therapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29(2): 134–141. doi:10.1089/jamp.2015.1219.
 19. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care.* 2010;55(7): 845–851.
 20. Mazela J, Chmura K, Kulza M, et al. Aerosolized albuterol sulfate delivery under neonatal ventilatory conditions: in vitro evaluation of a novel ventilator circuit patient interface connector. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014;27(1):58–65. doi:10.1089/jamp.2012.0992.
 21. Pilcer G, Vanderbist F, Amighi K. Correlations between cascade impactor analysis and laser diffraction techniques for the determination of the particle size of aerosolised powder formulations. *Int J Pharm.* 2008;358(1–2):75–81.
 22. Hess DR. Aerosol therapy during noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula. *Respir Care.* 2015; 60(6):880–893.
 23. Miller AG, Gentle MA, Tyler LM, Napolitano N. High-flow nasal cannula in pediatric patients: a survey of clinical practice. *Respir Care.* 2018;63(7):894–899.
 24. Dolovich MA. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care.* 2000;45(6):597–608.
 25. Perry SA, Kesser KC, Geller DE, Selhorst DM, Rendle JK, Hertzog JH. Influences of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the Vapotherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(5):250–256.
 26. Bhashyam AR, Wolf MT, Marcinkowski AL, et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: an in vitro study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(2): 181–188.
 27. Jaafar-Maalej C, Elaissari A, Fessi H. Lipid-based carriers: manufacturing and applications for pulmonary route. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(9):1111–1127. doi:10.1517/17425247.2012.702751.
 28. Sunbul FS, Fink JB, Harwood R, Sheard MM, Zimmerman RD, Ari A. Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(11): 1099–1106.
 29. Réminiac F, Vecellio L, Loughlin RM, et al. Nasal high flow nebulization in infants and toddlers: An in vitro and in vivo scintigraphic study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(3):337–344.
 30. Dugernier J, Hesse M, Jumetz T, et al. Aerosol delivery with two nebulizers through high-flow nasal cannula: a randomized cross-over single-photon emission computed tomography-computed tomography study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(5):349–358. doi:10.1089/jamp.2017.1366.
 31. Pritchard JN, Hatley RH, Denyer J, von Hollen D. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther Deliv.* 2018;9(2):121–136.
 32. Clark AR. The use of laser diffraction for the evaluation of the aerosol clouds generated by medical

- nebulizers. *Int J Pharm.* 1995;115(1):69–78. doi: [10.1016/0378-5173\(94\)00255-4](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00255-4).
33. Zeng XM, MacRitchie HB, Marriott C, Martin GP. Correlation between inertial impaction and laser diffraction sizing data for aerosolized carrier-based dry powder formulations. *Pharm Res.* 2006;23(9):2200–2209. doi:[10.1007/s11095-006-9055-9](https://doi.org/10.1007/s11095-006-9055-9).
34. Madney YM, Fathy M, Elberry AA, Rabea H, Abdelrahim M. Nebulizers and spacers for aerosol delivery through adult nasal cannula at low oxygen flow rate: an in-vitro study. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2017;39:260–265. doi:[10.1016/j.jddst.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.04.014).
35. Kwong WT, Ho SL, Coates AL. Comparison of nebulized particle size distribution with Malvern laser diffraction analyzer versus Andersen cascade impactor and low-flow Marple personal cascade impactor. *J Aerosol Med.* 2000;13(4):303–314. doi: [10.1089/jam.2000.13.303](https://doi.org/10.1089/jam.2000.13.303).

Debilidades, fortalezas y oportunidades:

"Nada tiene tanto poder para ampliar la mente como la capacidad de investigar de forma sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida". Marco Aurelio

La principal limitación de este estudio fue la **ausencia de medición de la cantidad** de partículas nebulizadas. Efectivamente, el **tamaño de la partícula nebulizada es el factor determinante** en la eficacia de un aerosol ya que partículas de gran tamaño no se llegan a depositar en el árbol bronquial y las que son muy pequeñas son menos dependientes de la gravedad y acaban exhalándose sin llegar a los pulmones (134)(135). Sin embargo, es importante conocer que existen otras variables relevantes en la eficacia de un aerosol, como es la cantidad de fármaco depositado y ésta es una variable que en nuestro caso no analizamos.

El proyecto fue diseñado con el objetivo de que sus resultados se pudieran extrapolar a la práctica clínica por lo que asemejamos las condiciones *in vitro* a nuestra actividad médica diaria en estos pacientes. El haber incluido **un modelo anatómico o un simulador respiratorio** hubiera completado aún más las condiciones clínicas del lactante con bronquiolitis.

Otra limitación fue el propio estudio experimental en sí mismo. El diseño del **trabajo de laboratorio difiere de los trabajos clínicos** a los que estamos acostumbrados. El desconocimiento de este campo y el reto que supone retomar los apuntes de física y química de la universidad e incluso del colegio, hace de la investigación básica un campo muchas veces temido por el médico que se dedica a la asistencia clínica. En nuestro caso, se procuró compensar la falta de experiencia con una detallada **revisión bibliográfica** y con el **asesoramiento** de los compañeros del **departamento de ingeniería química de la Universidad de Burgos**. Esto nos permitió, entre otras cosas, obtener un láser de difracción Malvern Spraytec (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) (Figura 10), cuyas características de reproducibilidad y capacidad para estratificar según los distintos tamaños lo ha convertido en

un herramienta validada en la medición de las partículas producidas por los nebulizadores (137)(136). La medición de la densidad de la partícula nebulizada nos permitió comparar los resultados obtenidos medidos como diámetro volumen medio (Dv_{50}) con la medida de diámetro aerodinámico masa media (MMAD) obtenidos con el **impactador de cascada**, que es empleado en estudios previos (134)(138). No obstante, sería interesante realizar nuevos trabajos en los que se analizara el tamaño de partícula con ambas herramientas, láser difracción e impactador de cascada.

Aunque no medimos la cantidad de fármaco nebulizado, en las prácticas experimentales observamos el depósito de parte del fármaco en la cámara humidificadora. Bhashyam et al señalaron que la colocación de un nebulizador cerca del humidificador favorecía el depósito de las partículas nebulizadas en el circuito de la OAF(148). Este hecho puede estar relacionado con el efecto termodinámico asociado al gas caliente y humidificado que produce una condensación y precipitación del producto (140). Sería interesante realizar nuevos estudios teniendo en cuenta esta variable y la posibilidad de suspender el humidificador-calentador durante la nebulización.



Figura 10. Imagen del láser de difracción midiendo el tamaño de las partículas nebulizadas a la salida de la cánula nasal.

2.4.3 Observational study of newborn infant parasympathetic evaluation as a comfort system in awake patients admitted to a pediatric intensive care unit

Valencia-Ramos J., Arnaez J., Calvo S., Gomez F., Del Blanco I. Observational study of newborn infant parasympathetic evaluation as a comfort system in awake patients admitted to a pediatric intensive care unit. *J Clin Monit Comput.* 2019 Feb 5. doi: 10.1007/s10877-019-00268-1. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 30721390.

Factor de impacto: 2,179. Cuartil: Q3 (Anesthesiology and Pain Medicine).

Resumen:

Comparar el sistema de evaluación parasimpático neonatal (NIPE en las siglas en inglés) con una escala validada empleando dos nebulizadores en niños ingresados en UCIP con bronquiolitis. El confort fue evaluado mediante la escala COMOFORT-Behavior (CBS) antes (T1), durante (T2) y después (T3) de cada nebulización. Con el objetivo de comparar el NIPE y los valores de la escala CBS durante todo el periodo T1 a T3, la variable Dif-CBS fue definida como la diferencia entre el máximo y mínimo valor de CBS, y Dif-NIPE como la diferencia entre el percentil 75th y 25th de los valores NIPE. El análisis fue realizado, inicialmente para el total de nebulizaciones y en segundo lugar comparando los sistemas de nebulización: un nebulizador tipo jet (JN) y un nebulizador integrado en la oxigenoterapia de alto flujo (NHF). Se registraron 84 nebulizaciones en 14 pacientes con una media [25th–75th percentil] de 6 meses (3.1-9.5). Una Dif-CBS de 4 puntos (2-7), así como puntuaciones en la escala CBS entre T1 y T2, definieron la nebulización como un estímulo de discomfort. El sistema NIPE, representado como Dif-NIPE, reveló una variación media de 9 puntos (7-10), y fue escasamente correlacionado con Dif-CBS

[rs 0,162 (P = 0,142)]. El discomfort durante la nebulización, evaluado mediante CBS fue mayor con el sistema JN que con NHF: 17 (13–22) vs 13 (9–15) (P = 0,001). La monitorización NIPE no detectó diferencias significativas entre ambos sistemas de nebulización (P = 0,706). El sistema NIPE detectó una variación en el confort durante la nebulización en el paciente con bronquiolitis, aunque la correlación con la escala CBS fue pobre. Se precisan más estudios para recomendar el NIPE como un sistema de monitorización en pacientes despiertos.



Observational study of newborn infant parasympathetic evaluation as a comfort system in awake patients admitted to a pediatric intensive care unit

Juan Valencia-Ramos¹ · Juan Arnaez^{2,3} · Sara Calvo⁴ · Fernando Gomez¹ · Isabel Del Blanco¹

Received: 21 August 2018 / Accepted: 25 January 2019
© Springer Nature B.V. 2019

Abstract

To compare the newborn infant parasympathetic evaluation system (NIPE) scores with a validated clinical scale using two different nebulizers in children with bronchiolitis admitted to a PICU. Comfort was evaluated using the COMFORT-behavior scale (CBS) before (T1), during (T2) and after (T3) each nebulization. In order to compare NIPE and CBS values during the whole T1 to T3 period, the variable Dif-CBS was defined as the difference between maximal and minimal CBS scores, and Dif-NIPE as the difference between 75th and 25th percentile NIPE values. Analyses were carried out, firstly for the total of nebulizations and secondly comparing two different nebulization systems: a jet nebulizer (JN) and a nebulizer integrated in high flow nasal cannulas (NHF). 84 nebulizations were recorded on 14 patients with a median [25th–75th percentile] age of 6 months (3.1–9.5). A Dif-CBS of 4 points (2–7), as well as changes in CBS scores between T1 and T2, defined the nebulization as a discomfort stimulus. The NIPE system, represented as the Dif-NIPE, showed a median variation of 9 points (7–10), and was poorly correlated to Dif-CBS [r_s 0.162 ($P=0.142$)]. Discomfort during nebulization, assessed by CBS was greater with the JN system compared to NHF: 17 (13–22) vs 13 (9–15) ($P=0.001$). NIPE monitoring detected no significant differences between both nebulization systems ($P=0.706$). NIPE monitoring showed a variation in comfort during nebulization in the patient with bronchiolitis, though correlation with CBS was poor. Further research is required before NIPE can be suggested as a comfort monitoring system for the awake infant.

Keywords Comfort · Newborn infant parasympathetic evaluation · COMFORT Behavior Scale · Nebulization · Bronchiolitis

1 Introduction

Bronchiolitis is an acute inflammatory injury of the bronchioles caused by a viral infection in infants [1]. It is the most frequent cause of lower respiratory tract infection in infants and the predominant reason for admission of children under 1 year of age [2, 3]. Of these, 3–11% will require admission to a pediatric intensive care unit (PICU) [4]. Unfortunately,

specific therapies are not available and only a few symptomatic strategies are extensively used, including oxygen, hydration, and nasal suction [5, 6].

Nebulization with salbutamol, epinephrine, or 3% hypertonic saline is the most commonly used therapy in clinical practice, despite its doubtful efficacy, with the aim of reducing clinical severity [7, 8]. However, nebulizations are not harmless because they are usually administered through a jet nebulizer that generates discomfort [9], due to its noise, with frequent awakening and struggling to remove it. This discomfort might be especially counterproductive in critically ill patients when trying to achieve desired stability [10].

The gold standard to assess patient comfort is self-reporting, based on pain scales. However, self-reporting is unlikely in pre-verbal children, as well as in infants with altered consciousness [11]. Regardless of which tool is used to assess pain, perception of pain in pediatrics is complex, and entails physiological, behavioral, and developmental factors [12,

✉ Juan Valencia-Ramos
jvalenra@gmail.com

¹ Pediatric Intensive Care Unit, Burgos University Hospital, Avenida Islas Baleares s/n, CP 09006 Burgos, Spain

² Department of Neonatology, Burgos University Hospital, Burgos, Spain

³ Fundación NeNe, Madrid, Spain

⁴ Research Unit, Burgos University Hospital, Burgos, Spain

13], including the limitation of the experience of the examiner. In these instances, a cooperation-independent monitor for pain would be highly helpful [14]. The Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE, MDMS, Loos, France) is a valid non-invasive system in children up to 2 years of age based on the analysis of the respiratory fluctuations of heart rate that mainly reflect variability in the parasympathetic tone [15]. The NIPE monitor records the ECG signal continuously, enabling a quantitative assessment of the respiratory variability of heart rate, which decreases during nociceptive stimulation [16]. To date, only a few studies have focused on this technology in children, the majority of them in the area of anesthesia [17–19].

The aim of this study was (1) to evaluate whether the NIPE system could be a useful tool for the continuous monitoring of discomfort and pain, compared to the clinical COMFORT Behavior Scale when nebulizing children with bronchiolitis admitted to a PICU; and (2) to determine whether NIPE values vary when two different nebulization systems are used.

2 Methods

2.1 Participants

Infants with bronchiolitis and treatment with High Flow Nasal Cannulas (HFNC) and aerosol therapy were enrolled in this prospective observational study in the PICU of a tertiary university hospital between January 2017 and May 2017. The use policy for nebulizations in children with bronchiolitis in our PICU is dependent on the physician responsible for the patient, an initial test generally being performed and prescribing nebulizations if the clinical response is suitable. Children more than 24 months old with arrhythmia or cardiac malformation were excluded from the study. This study respected the Helsinki Declaration and was approved by the local Institutional Review Board (*Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Burgos y Soria*, Ref: CEIC-1558). Informed consent was requested from parents.

2.2 Study design

After parental consent was obtained, subjects were randomized by a computer-generated random number list to begin the nebulization with a jet nebulizer (JN) or a nebulizer integrated in the HFNC system (NHF), alternating the nebulization device.

The NIPE monitor (NIPE, MDMS, Loos, France) was connected to the electrocardiogram and data recording enabled until nebulizations ended during admission. The algorithm used for NIPE computation has been previously described [15, 18]. It expresses a numerical value between

0 and 100; high values correspond to high parasympathetic activity reflecting the wellbeing of the patient. The NIPE calculates two indexes: averaged value (NIPE_m) for chronic or prolonged pain and instantaneous reading (NIPE_i) for acute pain. We used the NIPE_i to evaluate this procedure.

Clinical comfort was assessed using the COMFORT Behavior Scale (CBS) by nurses who had received specific training in this area, at 3 different times: T1 = 5 min before, T2 = during, and T3 = 5 min after the nebulization. Each CBS item is scored from 1 to 5, and the final score range is the sum of the six behavioral items. This made 6 the lowest possible score (no pain) and 30 the highest (the greatest pain) [19].

2.3 Measurement and analysis

Our working hypothesis was that NIPE would detect changes in the level of discomfort or pain experienced during nebulization, and that its values would vary as clinical assessment scale scores had varied, depending on the type of nebulization system used [20].

The NIPE system stores the values obtained in each minute in its internal memory, as well as the quality of the signal at that time (Quality), such that ‘1’ reflects an adequate recording signal and ‘0’ reflects an inadequate signal. Once NIPE “Zero Quality” values had been removed from a total of 102 nebulizations on a total of 14 patients, the final sample size that was available for analysis amounted to 2833 NIPE values from 84 nebulizations performed on 14 patients. These measurements were evenly distributed amongst both nebulization systems: 1412 NIPE values from 40 nebulizations using NHF and 1421 NIPE values from 44 nebulizations using JN.

In order to analyze the changes in the comfort-discomfort, the ‘difference’ (Dif) variables were used. These variables (Dif-NIPE and Dif-CBS) were created so that NIPE and CBS comfort measurements could be compared during the whole nebulization period (T1 to T3). “Dif-CBS” was defined as the median of the differences between the maximum and minimum scores obtained when CBS was applied at each moment of the nebulization period (T1, T2 and T3). Dif-NIPE represented the difference between the 75th and 25th percentiles of the NIPE values during the same period as CBS (from T1 to T3).

Comfort levels were assessed using CBS and NIPE for all nebulizations as a whole and also for each of the two nebulization systems used (JN and NHF). A correlation study between the two comfort monitoring systems (clinical scale and NIPE monitoring) was made, and the two nebulization systems were compared (JN vs. NHF).

Other variables potentially associated with the comfort-discomfort state were collected: date and time; food intake; administration of painkillers, whether the patient was being

handheld by a parent or not; physiological variables (Heart Rate (HR), Respiration Rate (RR); and the administration of supplemental oxygen as fraction of inspired oxygen (FiO₂)).

2.4 Data analysis and statistics

Absolute and relative frequencies were calculated for each qualitative variable, and differences based on nebulization system were identified using Chi square or Fisher's exact test. For quantitative variables, median [25th–75th percentile] were obtained according to nebulization system and time period. Spearman's correlation coefficient (r_s) was used to measure correlation among the CBS (Dif-CBS) and NIPE values (DifNIPE), and nonparametric testing (Mann–Whitney's U test) was used to compare the two nebulization systems in each time period. ANOVA for repeated measures was used when CBS scores were compared during different moments within the same nebulization (T1, T2 and T3) for each of the two nebulization systems (NHF and JN). When Dif-CBS and Dif-NIPE were being compared, a "patient" variable was introduced in order to reflect the number of nebulizations administered to each individual patient. Values of $P < 0.05$ were considered to be statistically significant.

Statistical analyses were performed using statistics software (PASW Statistics 18.0, SPSS, Chicago, Illinois).

3 Results

A total of 84 nebulizations were recorded on 14 patients with bronchiolitis admitted to the PICU, (Table 1).

3.1 CBS and NIPE monitoring

CBS values increased during nebulization (T2) as compared to the period before (T1): median [25th–75th percentile] of 15 (11–19) Vs 13 (9–15) ($P < 0.001$), with a difference of 4 points (2–7) when the whole period (from T1 to T3) was considered.

As regards to NIPE monitoring, Dif-NIPE was 9 points (7–10) during the whole T1 to T3 period. The correlation coefficient between Dif-NIPE and Dif-CBS was: r_s 0.162 ($P = 0.142$) (Fig. 1).

Considering the 84 nebulizations, heart rate increased significantly from 133 bpm (114; 144) before the nebulization (T1) to 137 (120.00; 151.00) during aerosol therapy (T2) ($P = 0.007$). This variation between T1 and T2 for the CBS showed a correlation of r_s 0.596 ($P < 0.001$).

3.2 Differences between the two nebulization systems (NHF and JN) using CBS and NIPE

Of the 84 nebulizations, 40 were performed with the nebulization system integrated in the HFNC (NHF), and 44 with the conventional nebulizer (JN).

Table 1 Study population (n = 14)

Characteristics	Results
Age (months)	6 (3.1–9.5)
Sex (male/female)	7:5
Weight (kg)	7 (6–9)
Height (cm)	64 (57–68)
Cephalic perimeter (cm)	42 (39–44)
Bronchiolitis scale ^a	8 (7–10)
First episode of acute moderate to severe bronchiolitis	9 (64%)
Virus isolated	
Respiratory syncytial virus	8 (57%)
Rinovirus	6 (43%)
Metapneumovirus	2 (14%)
Coronavirus	3 (21%)
Parainfluenza 3	2 (14%)
Adenovirus	2 (14%)
Enterovirus	1 (7%)

Quantitative variables are expressed in median (P25–P75), while categorical variables are expressed in n (%)

^aBronchiolitis Scale: San Juan de Dios Hospital-Bronchiolitis Scale (0–5 points = mild, 6–10 = moderate, 11–16 = severe)

There were no significant differences at baseline between the groups (NHF and JN) when analyzing the time since last food intake, being held in the arms of relatives, time of day (day time-night time), use of analgesia, oxygen saturation, fraction of breathed oxygen, the breathing frequency, or heart rate before nebulization. Both nebulizers showed an increase in heart rate and breathing rate between T1 and T2, which was statistically significant in the case of JN ($P = 0.010$) (Table 2).

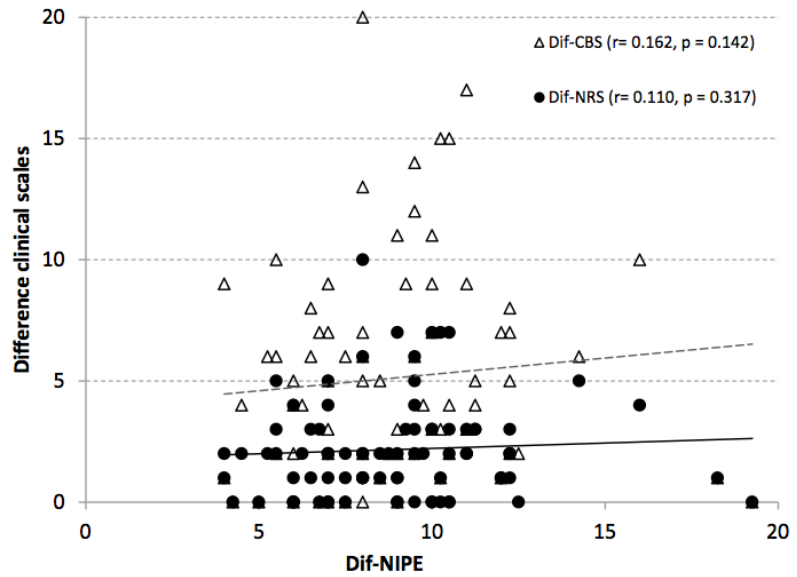
During nebulization (T2) the CBS showed higher scores using JN compared with NHF: 17 (13–22) vs. 13 (9–15), respectively ($P = 0.001$). JN CBS scores were higher ($P = 0.005$) than those obtained using NHF in all moments of the nebulization period (T1, T2, T3).

The number of nebulizations with a CBS score < 17 (53/84) was higher in the NHF group (33/53) than in the JN group (20/53) ($P < 0.001$).

During the whole period (from T1 to T3), Dif-CBS was greater for NHF compared with JN: 3 (0–7) Vs 6 (2–9) ($P = 0.014$).

No differences were found between the Dif-NIPE from T1 to T3 with NHF system and JN: 9 (7–10) vs 9 (7–10) ($P = 0.706$), and correlation comparing the Dif-NIPE variables with Dif-CBS for each of the nebulizing systems was r_s 0.272 ($P = 0.089$) and r_s 0.116 ($P = 0.452$) for the NHF and JN systems, respectively.

Fig. 1 The relationship between the difference in comfort levels measured using NIPE (Dif-NIPE) and the difference in comfort levels measured using CBS (Dif-CBS) from T1 to T3. Correlation between Dif-NIPE and Dif-CBS during T1–T3 period was: r_s 0.162 ($P=0.142$)



4 Discussion

Providing comfort in critically ill infants and children, and minimizing their anxiety, fear, and distress, are important parts of the daily activities in a PICU. However, in spite of its frequency, pain in this group of population is often underestimated and undertreated [21]. The aim of this study was to examine a tool that could shed some light in the challenging task of interpreting pain and discomfort in this patient group. The population chosen was infants with bronchiolitis admitted to PICU, with demographics similar to those described in previous studies [22]. The reason for choosing this disease, apart from its elevated incidence, was the frequent use in this group of treatments with potential discomfort, such as nebulizations [23]. In this paper, the results from a smaller previous study are corroborated, since it has been consistently found that nebulizations constitute a source of discomfort for patients. The degree of this discomfort, as measured using clinical scales, is higher when using a JN system compared to a NHF system [20].

The Comfort Behavior Scale (CBS) was designed for use in pediatric populations with a similar age to the present study [24], and it is a valid and reliable tool for assessing comfort in critical care pediatric patients [25]. Like other authors, we believe that pain scores are central to our ability to evaluate and titrate pain relief [26].

However, the use of clinical scales has a series of disadvantages, such as the inability to perform them continuously, the degree of subjectivity, and the care burden involved for the health staff. Thus, the clinical potential of a clinical monitoring system like the NIPE. The NIPE is a

0–100 non-invasive index, calculated from heart rate variability analysis, which provides a continuous measurement of the parasympathetic tone as a surrogate for the analgesia-nociception balance, with high values corresponding to maximal parasympathetic activity (analgesia) and low values corresponding to sympathetic activation (nociception) [16]. Its use has been validated in children up to 2 years of age.

In adult patients, this monitoring system, called the Analgesia Nociception Index (ANI), has demonstrated that the respiratory variability of heart rate decreases in response to painful stimuli during general anesthesia or in post-anesthesia care unit [27–29], and it has also been used to evaluate pain in awake surgical patients [14], and in pregnant women during labor [30]. There are much less studies carried out in pediatric patients compared to adults with this monitoring system, the majority being focused on the field of anesthesia [17, 19, 31] and very few in neonates and preterm neonates [32, 33].

As far as we know, the data presented here are the first regarding the usefulness of the NIPE in children with spontaneous breathing admitted to a PICU with no surgery performed. In the present study, the NIPE appears to be a sensitive tool to detect changes during nebulization, as a variation was detected in the NIPE values of 9 points during nebulization. However, these changes were almost identical between one nebulization system and the other. These results contrast with the variations in comfort that the clinical CBS detected during nebulization, as well as the greater clinical discomfort of the JN nebulization system compared to the NHF [20]. If a score of less than 17 on the CBS scale, like that determined by Van Dijk et al., is taken as a cut-off

Table 2 Patients characteristics during nebulization

Variables	NHF N=40	JN N=44	P value
Heart rate (beats/min)			
Before nebulization	126 (111–141)	137 (123–146)	NS
During nebulization	130 (114–142)	141* (126–158)	0.005
After nebulization	132 (116–145)	136 (127–148)	NS
Breathing frequency (bpm)			
Before nebulization	28 (22–33)	25 (22–33)	NS
During nebulization	28 (25–32)	31* (27–38)	0.028
After nebulization	28 (23–33)	29 (23–35)	NS
Oxygen saturation (%)			
Before nebulization	98 (97–100)	99 (97–100)	NS
During nebulization	99 (97–100)	100 (97–100)	NS
After nebulization	99 (96–99)	99 (97–100)	NS
Fraction of inspired oxygen			
Before nebulization	30 (25–40)	33 (25–40)	NS
During nebulization	30 (25–40)	35 (25–40)	NS
After nebulization	30 (25–40)	30 (25–40)	NS
Parent's arms	2 (5%)	6 (14%)	NS
Time after eating			NS
> 1 h	29 (73%)	31 (70%)	
≤ 1 h	11 (28%)	13 (30%)	
Time of the day			NS
Day time (8:00–22:00)	29 (73%)	37 (84%)	
Night time (22:00–8:00)	11 (28%)	7 (16%)	
Use of analgesics	0	1 (2%)	NS

Quantitative variables are expressed as median (interquartile range). Categorical values are expressed as n (%)

NHF nebulization system integrated in High-Flow nasal cannula, JN jet nebulizer

*P<0.05 obtained by Wilcoxon test comparing before and during nebulization. P value for each variable between NHF and JN. P value <0.05 was considered statistically significant

point for the administration of analgesics [34], the number of patients with values below 17 during nebulization was significantly higher with JN than with NHF.

This lack of correlation between the comfort difference during the nebulization with the NIPE and the measurement with the clinical scales has also been found in adult patients [14, 35]. Furthermore, there could be other explanations for these findings in our study. In the first place, an increase of 4 points was found in the HR compared to the baseline, there being a slight correlation with the change in the clinical CBS. This increase of barely 1% difference from the increase found in other studies supports changes in the HR of 10–25% as a good indicator of nociception [17, 36]. In pediatrics, and in pediatric anesthetics in particular, it is normal practice to monitor changes in HR from baseline as an indicator of pain and discomfort [37, 38]. As such, Migeon et al. showed that ANI measurements decreased after skin

incision in children over 2 years of age anesthetized with sevoflurane. This could be used in combination, or as an alternative to HR monitoring [17]. Ledowski et al. observed similar results, concluding that ANI might provide a more sensitive assessment of nociception in anesthetized children than hemodynamic parameters or skin conductance [39]. However, the percentage rise in HR required to identify a painful stimulus in children is debatable, some studies not finding changes in the HR in painful procedures [40, 41], or even emphasizing the need for caution in interpreting heart rate as an index of comfort [42]. Secondly, we had to exclude a number of NIPE values with Quality '0' which meant not analyzing 18% of the nebulizations. However, the number of nebulizations rejected in each nebulization system was similar; thus this should not be the reason why we did not find any differences between the two nebulizers used.

In any case, it is worth noting, given that the NIPE system depends on the quality of the ECG signal, that it may have limitations in awake infants whose continuous movement interferes in the ECG trace. This fact could explain the contrast with the potential of this system in older pediatric patients. Nonetheless, these are the children in whom pain assessment can be the most challenging.

Third, a limitation of our study is that, owing to its design, it does not permit determination of the NIPE values at the exact same time as the clinical scales. The non-integration of the monitor as a routine tool in our unit meant that the exact time of the evaluation of the scale will not be noted correctly in the monitor, obliging us to rule out this line of study, and focus instead on analysis of the difference of the values obtained during the entire period. In future research we aim to measure not only the magnitude of NIPE variation during nebulization, as was done in this present paper, but to investigate whether the direction of this change (increase or decrease) indeed correlates to the variations in comfort levels measured using clinical scales.

Finally, we cannot rule out the possibility that factors such as noise, and other environmental factors common to a PICU, might have influenced the values recorded by the NIPE [42, 43]. Although randomization of the nebulization of each system would have decreased this bias, these factors were not analyzed.

In summary, this study demonstrates the variation in discomfort during nebulization in the patient with bronchiolitis with NIPE monitoring, although it does not seem to correlate well with the clinical evaluation. Clinical scales like the Comfort Behavior Scale are good tools to evaluate the discomfort and pain generated by nebulization in non-sedated patients breathing spontaneously, presenting with bronchiolitis. More studies are needed before being able to recommend the NIPE monitor as an alternative to the evaluation of comfort by more traditional methods, such as HR monitoring and the use of clinical scales.

Acknowledgements We are grateful to MMDOLORIS for providing a NIPE monitor for this study.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest No conflicts of interest declared.

References

1. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN. Management of bronchiolitis in infants and children. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2003;69:1–5.
2. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774–93.
3. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62–72.
4. 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(12):1065–9.
5. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraga NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stanko-Lopp D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S 3rd, Hernandez-Cancio S, American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474–502.
6. Atigapramoj NS. Bronchiolitis: what's all the fuss about? *J Emerg Med*. 2018;54(1):127–8.
7. Walsh P, Rothenberg S. American Academy of Pediatrics 2014 bronchiolitis guidelines: bonfire of the evidence. *West J Emerg Med*. 2015;16(1):85–8.
8. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2015 Sep;16(4):267–75.
9. Carsin A, Sauvaget E, Bresson V, Retornaz K, Cabrera M, Jouve E, Truillet R, Bosdure E, Dubus JC. Early halt of a randomized controlled study with 3% hypertonic saline in acute bronchiolitis. *Respiration*. 2017;94(3):251–7.
10. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, Tibboel D, Ista E. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972–86.
11. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Lauer A, Munro H, Farley F. Pain management in children with and without cognitive impairment following spine fusion surgery. *Paediatr Anaesth*. 2001;11(4):453–8.
12. Brand K, Thorpe B. Pain assessment in children. *Anaesth Intensive Care Med*. 2016;17:270–3.
13. Morton NS. Pain assessment in children. *Paediatr Anaesth*. 1997;7(4):267–72.
14. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):627–9.
15. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2009;147(1–2):91–6.
16. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:1840–3.
17. Migeon A, Desgranges FP, Chassard D, Blaise BJ, De Queiroz M, Stewart A, Cejka JC, Combet S, Rhondali O. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetized with sevoflurane. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(12):1160–5.
18. Avez-Couturier J, De Jonckheere J, Jeanne M, Vallée L, Cuisset J-M, Logier R. Assessment of procedural pain in children using analgesia nociception index: a pilot study. *Clin J Pain*. 2016;32(12):1100–4.
19. Carnavale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(2):177–80. 4p.
20. Valencia-Ramos J, Mirás A, Cilla A, Ochoa C, Arnaez J. Incorporating a nebulizer system into high flow nasal cannula improves comfort in infants with bronchiolitis. *Respir Care*. 2018;63:886–93.
21. McGrath PJ, Frager G. Psychological barriers to optimal pain management in infants and children. *Clin J Pain*. 1996;12(2):135–41.
22. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913–20.
23. Kou M, Hwang V, Ramkellawan N. Bronchiolitis. From practice guideline to clinical practice emerg. *Med Clin North Am*. 2018;36(2):275–86.
24. Van Dijk M, De Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. T The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain*. 2000;84(2–3):367–77.
25. Bosch-Alcaraz A, Falcó-Pegueroles A, Jordan I. A literature review of comfort in the paediatric critical care patient. *J Clin Nurs*. 2018;27:2546–57.
26. Valkenburg V, Boerlage AJ, Ista AA, Duivenvoorden E, Tibboel HJ, Dijk M Van. The COMFORT-Behavior scale is useful to assess pain and distress in 0- to 3-year-old children with Down syndrome. *Pain*. 2011;152(9):2059–64.
27. Jeanne J, Clément M, De Jonckheere C, Logier J, Tavernier R. B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(4):289–94.
28. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):715–21.
29. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput*. 2016;30(6):977–84.
30. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, Al Moubarik M, Chazot T, Laloë PA, Dreyfus JF, Fischler M. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(2):146–51.
31. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, Orliaguet G. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *Br J Anaesth*. 2015;115(6):890–5.
32. Cremillieux C, Makhoulouf A, Pichot V, Trombert B, Patural H. Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index. *Eur J Pain*. 2018;22:1071–9.
33. Rakza T, Butruille L, Thirel L, Houfflin-Debarge V, Logier R, Storme L, De Jonckheere J. Short-term impact of assisted deliveries: evaluation based on behavioral pain scoring and heart rate variability. *Clin J Pain*. 2018;34(5):445–9.

34. van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005;105(1):33–6.
35. Szentel JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2015;114(4):640–5.
36. Oberndorfer U, Marhofer P, Bösenberg A, Willschke H, Felfernig M, Weintraud M, Kapral S, Kettner SC. Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children. *Br J Anaesth*. 2007;98(6):797–801.
37. Ecoffey C, Lacroix F, Giaufré E, Orliaguet G, Courrèges P, Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth*. 2010;20(12):1061–9.
38. Naja Z, Al-Tannir MA, Faysal W, Daoud N, Ziade F, El-Rajab M. A comparison of pudendal block vs dorsal penile nerve block for circumcision in children: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2011;66(9):802–7.
39. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(1):74–9.
40. Lamas A, López-Herce J, Sancho L, Mencía S, Carrillo A, José Santiago M, Martínez V. Responsiveness to stimuli of bispectral index, middle latency auditory evoked potentials and clinical scales in critically ill children. *Anaesthesia*. 2008;63(12):1296–301.
41. Cury MRJ, Martinez FE, Carlotti APCP. Pain assessment in neonates and infants in the post-operative period following cardiac surgery. *Postgrad Med J*. 2013;89(1048):63–7.
42. Foster RL, Yucha CB, Zuk J, Vojir CP. Physiologic correlates of comfort in healthy children. *Pain Manag Nurs*. 2003;4(1):23–30.
43. Carnevale FA, Gaudreault J. The experience of critically ill children: a phenomenological study of discomfort and comfort. *Dynamics*. 2013;24(1):19–27.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Debilidades, fortalezas y oportunidades:

“Hacen más por la medicina quienes buscan que quienes concluyen”. (Ángeles Mastretta)

Este trabajo surge como la necesidad de contrastar los resultados obtenidos en las escalas de confort al evaluar dos sistemas de nebulización en pacientes con bronquiolitis (*ver punto 2.4.1.*). Las **escalas** presentan algunas **limitaciones** por lo que creímos que sería relevante realizar un proyecto en el que se comparara la escala COMFORT-Behavior con una de las últimas herramientas ofertadas al personal sanitario, el sistema de monitorización Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) (MDMS, Loos, France).

La tecnología se ha convertido en parte de nuestra vida con herramientas que contribuyen a facilitar nuestro día a día. La medicina se ha beneficiado de este avance tecnológico vertiginoso, llegando a cambiar la asistencia médica y permitiendo llegar a diagnósticos más precisos y tratamientos más específicos. Sin embargo, en ese auge tecnológico que vivimos, “no es oro todo lo que reluce” y los médicos debemos conservar la actitud crítica que nos permita hacer un uso racional y ético de este sinfín de ofertas tecnológicas.

Más concretamente, en el campo del dolor y especialmente en el paciente pediátrico, se han desarrollado en los últimos años herramientas que nos han permitido diagnosticar situaciones de estrés y dolor previamente desconocidas. En nuestro caso quisimos emplear una de las más novedosas, el sistema de monitorización **Newborn Infant Parasympathetic Evaluation**, NIPE. El hecho de que fuera no invasiva, su sencillo manejo y su potencial relevancia en caso de ser realmente útil, fueron las claves para su implantación en una UCIP ya concienciada con la importancia del confort. Además, la monitorización continua nos permitió la obtención de los valores NIPE a la vez que se realizaban las evaluaciones del confort de cada nebulización con la escala clínica CBS.

A día de hoy, son muy pocos los estudios que han empleado este tipo de tecnología en pacientes pediátricos, centrados la mayoría de ellos en anestesia (160)(161)(162) y unos pocos en el paciente neonatal y pretérmino (163)(164). Nuestro trabajo ha sido la **primera publicación que ha evaluado el uso del sistema NIPE en pacientes despiertos (respiración espontánea) no quirúrgicos ingresados en una UCIP**. Y precisamente, la mayor parte de las limitaciones que hemos encontrado han estado en relación, directa o indirectamente, con la originalidad y novedad del estudio.

La primera de ellas reside en el diseño del trabajo. El monitor NIPE permite el registro de eventos mediante la anotación de estos en la pantalla. El personal sanitario de las unidades de cuidados intensivos estamos familiarizados con esta rutina en otros sistemas de monitorización continua, como el electroencefalograma integrado por amplitud o la oximetría cerebral no invasiva. En este proyecto se compararon los valores del NIPE con los resultados de las escalas clínicas anotados en el cuaderno de recogida de datos. Aunque se registró la hora en la que se realizó la escala, la no integración del NIPE como una herramienta rutinaria en nuestra unidad se tradujo en una ausencia de la anotación de ese momento exacto en el monitor. Por este mismo motivo nos centramos en el análisis de la **diferencia de valores obtenidos durante el periodo entero de tiempo**. Esta limitación metodológica se corregirá en futuros estudios en los que se medirá no sólo la variación sino que se incluirán valores puntuales con los que comparar los resultados de las escalas, teniendo en cuenta que el tiempo preciso para realizar correctamente la escala CBS son dos minutos (165). En segundo lugar, al recoger los valores NIPE tuvimos que excluir los valores NIPE **"Quality o"**. El software permite almacenar los valores obtenidos en cada minuto en su memoria interna, así como la calidad de la señal en ese momento (Quality), de forma que "1" refleja una adecuada señal y "o" una inadecuada señal (Figura 11). La exclusión de los valores "Quality o" supuso dejar de analizar el 18% de las nebulizaciones registradas. Sin embargo, el número de nebulizaciones excluidas en cada tipo de nebulizador fue similar, por lo que ésta no fue posiblemente la razón por la que no

encontramos diferencias entre los dos nebulizadores empleados. En cualquier caso, creemos que el número de nebulizaciones excluidas no es realmente alto dado que el sistema NIPE depende de la **calidad de la señal del electrocardiograma**, la cual se ve alterada de forma muy frecuente en niños pequeños despiertos. Este hecho podría explicar el contraste del potencial de este sistema entre lactantes y niños más mayores o adultos. Con el tiempo hemos detectado que empleando determinadas derivaciones del electrocardiograma y con unos electrodos neonatales reforzados con apósitos para evitar que se despeguen, la calidad de la señal mejora y el número de "Quality o" disminuye. Finalmente, aunque la aleatorización del uso de cada nebulizador disminuyera el posible sesgo de la influencia de factores extrínsecos, no pudimos descartar la posibilidad de que variables como el ruido u otros factores ambientales comunes en las UCIP, pudieran haber influido en los valores del NIPE.

La combinación de múltiples parámetros puede conducir a una mejor predicción de la intensidad del dolor (166)(167). Aunque en el estudio no se ha visto una correlación entre los valores del sistema NIPE y los obtenidos en la escala clínica, ambos han demostrado la existencia de una variación en el disconfort durante la nebulización en pacientes con bronquiolitis.

Esperamos que las limitaciones comentadas se traduzcan en mejoras metodológicas para posteriores trabajos en los que se emplee el sistema NIPE en lactantes despiertos. Es en ellos donde el conocimiento de confort y dolor adquiere su máxima relevancia y el sistema de monitorización NIPE puede ser una alternativa o complemento a la evaluación del confort con métodos más tradicionales como la frecuencia cardíaca o las escalas clínicas.

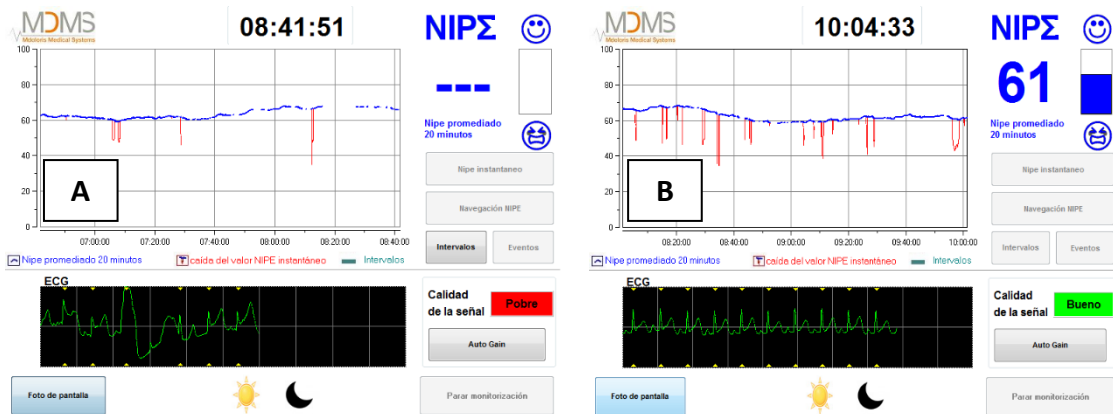


Figura 11. Capturas de pantalla en las que se representa un caso de mala calidad de señal (Quality 0, imagen "A") y de buena calidad de señal (Quality 1, imagen "B").

2.4.2 Impact of nebulizer integrated into HFNC (NHF) compared with a jet nebulizer on patient comfort and satisfaction in bronchiolitis

Valencia-Ramos J., Ochoa C., García M., Oyagüez P., Arnáez J. Impact of nebulizer integrated into HFNC (NHF) compared with a jet nebulizer on patient comfort and satisfaction in bronchiolitis. Under revision in Pediatric Pulmonology.

Resumen:

Objetivo. Comparar los cambios en el confort y satisfacción, analizados por personal sanitario y cuidadores, de un sistema de nebulización integrado en la oxigenoterapia de alto flujo (NHF) en comparación con un nebulizador convencional tipo jet (JN) en pacientes con bronquiolitis.

Diseño del estudio. Estudio prospectivo cruzado realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátrica (PICU en sus siglas en inglés) en pacientes que estuvieran recibiendo oxigenoterapia de alto flujo (HFNC en sus siglas en inglés) y aerosolterapia con NHF y JN. La escala COMFORT-B y la escala numérica de confort (NRSc) y NRSs en el caso de la satisfacción fueron medidas por personal sanitario y cuidadores antes, durante y después de cada nebulización. Además, se registraron otras variables: nutrición, administración de analgesia o necesidad de contención en brazos, así como frecuencia cardíaca y respiratoria.

Resultados. Se incluyeron 33 niños y se administraron 233 nebulizaciones. La edad media (IQR) fue de 3,00 (2;9) meses. El confort y satisfacción empleando NHF comparado con JN fue superior. Las medias de las escalas CBS, NRSc y NRSs de NHF y JN medidas por el personal sanitario y familiares fueron: 13 (9;15) vs 17 (13;23), 8 (7;10) Vs 7 (4;8), 4 (3,4) Vs 2 (2;3), y 12 (10;

15) Vs 19 (13; 24), 9 (7; 10) Vs 4 (1; 6), 4 (3; 4) Vs 2 (1; 3) respectivamente ($p < 0,001$). Las nebulizaciones empleando NHF comparadas con JN tuvieron frecuencias cardíacas y respiratorias menores, y menor necesidad de analgesia o contención en brazos ($p < 0,001$).

Conclusiones. El confort y satisfacción generados con NHF fue mayor que con JN. Los cambios clínicos observados podrían orientar al confort como una variable a tener en cuenta en la aerosolterapia en niños con bronquiolitis.

Impact of different nebulization systems on patient comfort and satisfaction in bronchiolitis

Journal:	<i>Pediatric Pulmonology</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Original Article: Novel Therapies
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Valencia-Ramos, Juan; Hospital Universitario de Burgos, Pediatric Intensive Care Unit Ochoa, Carlos ; Hospital Virgen de la Concha, Department of Pediatrics García, María; Hospital Universitario de Burgos, Pediatric Intensive Care Unit Oyagüez, Pablo; Hospital Universitario de Burgos Arnaez , Juan; Hospital Universitario de Burgos
Keywords:	Aerosol Biology, Lung Pathology, Oxygenation and Therapy
Other Keywords:	comfort, family-centered care, bronchiolitis
Abstract:	<p>Objective To compare the differences in the levels of comfort and satisfaction achieved by patients with bronchiolitis who received nebulizations using a system integrated into high flow nasal cannula (NHF) as opposed to a conventional jet nebulizer (JN).</p> <p>Study design. Prospective cross-over study of inpatients in a pediatric intensive care unit (PICU) requiring high flow nasal cannulas (HFNC) and aerosol therapy with NHF and JN. COMFORT-B scale (CBS) and Numeric Rating scale (NRSc) were used by staff and caregivers for measuring comfort, and NRSs for assessing satisfaction, before, during and after nebulizations. Other recorded variables included: feeding, painkiller therapy, the need for being held, and respiratory and heart rates.</p> <p>Results Thirty-three children and 233 nebulizations were included in our study. Median (IQR) age was 3.0 (2;9) months. Comfort and satisfaction were greater when using NHF as compared to JN. Median staff-recorded CBS, NRSc and NRSs scores for NHF vs JN were 13 (9;15) vs 17 (13;23), 8 (7;10) vs 7 (4;8) and 4 (3;4) vs 2 (2;3) respectively; and caregiver scores were 12 (10;15) vs 19 (13;24), 9 (7;10) vs 4 (1;6), 4 (3; 4) vs 2 (1;3), ($p < .001$). When children received NHF instead of JN nebulizations, they had lower cardiac and respiratory rates, needed to be held less often during therapy and required fewer painkillers ($p < .001$).</p> <p>Conclusions Comfort and satisfaction were greater with NHF than with JN. The observed clinical changes suggest that comfort could be a relevant variable for infants with bronchiolitis receiving aerosol therapy.</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

**Impact of different nebulization systems on patient comfort and satisfaction in
bronchiolitis**

Juan Valencia-Ramos, MD. Pediatric Intensive Care Unit. University Hospital of Burgos. Burgos, Spain.

Carlos Ochoa. MD, PhD. Department of Pediatrics. Hospital Virgen de la Concha, Zamora. Spain. Escuela Universitaria de Enfermería de Zamora. Spain.

María García. MD. Pediatric Intensive Care Unit. University Hospital of Burgos. Burgos, Spain.

Pablo Oyagüez. MD. Pediatric Intensive Care Unit. University Hospital of Burgos. Burgos, Spain.

Juan Arnaez, MD, PhD. Neonatal Unit. Centro Hospitalario Burgos, Burgos, Spain. Fundación NeNe, Spain.

Author correspondence:

Juan Valencia-Ramos

Centro Hospitalario Burgos. Burgos. Spain. Av Islas Baleares s/n, Burgos, CP 09006.

Telephone number: 947281800-35744 Fax number: 958281871

E-mail address: jvalenciar@saludcastillayleon.es

List of key words:

COMFORT-Behavior scale; numeric Rating Scale; family-centered care.

Running title: Comfort and satisfaction with nebulization in bronchiolitis.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Funding and disclosure information:

All authors read and approved the final manuscript. The study was performed in the Pediatric Intensive Care Unit of the Burgos University Hospital. Dr. Valencia-Ramos presented a version of this paper at the XXXI Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez-Villares, held November 23-24, 2018, Salamanca, Spain. The study was supported by the Fundación Ernesto Sánchez Villares (FESV) and Aerogen (Philips) provided the nebulizers free of charge. The opinions, results, and conclusions reported in this paper are those of the authors and are independent from the funding sources. No endorsement by FESV is intended or should be inferred. The authors declare no conflicts of interest.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Background: To compare the differences in the levels of comfort and satisfaction achieved by patients with bronchiolitis who received nebulizations using a system integrated into high flow nasal cannula (NHF) as opposed to a conventional jet nebulizer (JN).

Methods: Prospective cross-over study of inpatients in a pediatric intensive care unit (PICU) requiring high flow nasal cannulas (HFNC) and aerosol therapy with NHF and JN. COMFORT-B scale (CBS) and Numeric Rating scale (NRSc) were used by staff and caregivers for measuring comfort, and NRSs for assessing satisfaction, before, during and after nebulizations. Other recorded variables included: feeding, painkiller therapy, the need for being held, and respiratory and heart rates.

Results: Thirty-three children and 233 nebulizations were included in our study. Median (IQR) age was 3.0 (2;9) months. Comfort and satisfaction were greater when using NHF as compared to JN. Median staff-recorded CBS, NRSc and NRSs scores for NHF vs JN were 13 (9;15) vs 17 (13;23), 8 (7;10) vs 7 (4;8) and 4 (3;4) vs 2 (2;3) respectively; and caregiver scores were 12 (10;15) vs 19 (13;24), 9 (7;10) vs 4 (1;6), 4 (3; 4) vs 2 (1;3), ($p<.001$). When children received NHF instead of JN nebulizations, they had lower cardiac and respiratory rates, needed to be held less often during therapy and required fewer painkillers ($p<.001$).

Conclusions: Comfort and satisfaction were greater with NHF than with JN. The observed clinical changes suggest that comfort could be a relevant variable for infants with bronchiolitis receiving aerosol therapy.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION:

The treatment of bronchiolitis remains a challenge for pediatricians, even today. Despite it being the most common cause for hospital admission during infancy, its clinical management is heterogenous and continues to be reviewed every year.^{1,2}

The use of nebulized drugs, in hope of a potential bronchodilator effect, is common in clinical practice, often as an initial trial and other times as a part of the intensive treatment for a critically ill child, prescribed somewhat desperately when no other specific effective measures exist.³ Current guidelines, however, discourage the use of aerosol therapy due to its lack of efficacy and the poor tolerability and discomfort caused by jet-type nebulizers, especially in younger infants.⁴

While a definitive, specific treatment is longingly awaited, the mainstays of current recommendations focus on ensuring adequate nutrition and respiratory support while maximising patient comfort.^{5,6} In recent years, the use of high-flow nasal cannulas (HFNC) has become widespread and seems to be a safe and effective respiratory support system.⁷⁻¹⁰

We performed a randomized, cross-over trial in critically ill infants with bronchiolitis with two aims: (i) to test the hypothesis that greater comfort was achieved during therapy using a nebulizer integrated into HFNC (NHF) than with a jet nebulizer (JN), as recorded by healthcare providers and caregivers using clinical scales, (ii) to explore any differences between the two nebulization systems in terms of feeding routes and quantity, painkiller requirements, the need to be held in the arms of caregivers and deviation from baseline heart and respiratory rates during nebulization.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

METHODS

Study Design

This is a randomized controlled cross-over study conducted in a pediatric intensive care unit (PICU) of a tertiary hospital including children younger than 24 months who were diagnosed with bronchiolitis between November 2016 and May 2017. This study was approved by the institutional review board (N° 1558), and informed consent was obtained from the children and their caregivers.

The diagnoses of acute bronchiolitis were made according to definitions provided by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Each subject's bronchiolitis scale score (San Juan de Dios Hospital Bronchiolitis Scale ¹¹ (0–5 = mild; 6–10 = moderate; 11–16 = severe) was registered at admission.

After obtaining patient consent, patients were randomized by a computer-generated random number list to begin nebulization with either JN or NHF, alternating the nebulization device in subsequent medication doses. The number of nebulizations and the choice of drug (salbutamol, 3% hypertonic saline, or epinephrine) for each subject depended on clinicians' decisions regarding their medical situation. HFNC was delivered using the Optiflow system (Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand).

JN group: HFNC were not removed when placing the jet nebulizer face mask. As a standard, this mask (Cirrus 2 Pediatric, Intersurgical, Wokingham, United Kingdom) was connected to a jet nebulizer with a gas flow of 8 l/min (Figure 1).

NHF group: The nebulizer integrated into HFNC system consisted of a mesh nebulizer (AeroNeb Solo, Aerogen, Galway, Ireland) connected to the dry side of the MR290 humidifier chamber (Fisher & Paykel) (Figure 1).

Primary outcome

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

In both groups, the primary endpoint was comfort measurement. For each nebulization, comfort and satisfaction were recorded 5 minutes before, during, and 5 min after treatment by both a PICU nurse and by caregivers, when they were present (Figure 1). Comfort was assessed using the COMFORT-Behavior (COMFORT-B) scale¹² and a numeric rating comfort scale (NRSc). Each of the 6 behavioral items in COMFORT-B scale is scored from 1 to 5 and the total score, which ranges between 6 and 30, is the sum of the scores of all items, where 30 represents no comfort and 6 represents the best comfort imaginable. The sensitivity to change of the COMFORT-B scale has been shown to be excellent, with a statistically significant mean decrease of 6 points irrespectively of type of intervention and time between assessments.¹³ The NRS estimates pain with scores ranging from 0 to 10.¹⁴ For this study, we created a variant of this scale, NRSc, where 0 represents no comfort and 10 represents the best comfort imaginable. The decision to compare CBS with NRSc was based on the ease of use of the latter and the fact that it was already being used by nursing staff in the PICUs involved in the study. The same rationale was applied by Fagioli et al¹⁵ and Ista et al¹⁶ when validating the CBS. COMFORT-B scores from 17 to 30 are thought to suggest pain or distress. These scores, in combination with an NRS-pain score of 4 or higher, or in our case NRSc of 6 or lower, suggest pain and require intervention according to the appropriate pain and sedation protocols.^{17,18}

Satisfaction was recorded by nurses and caregivers by means of a numeric rating satisfaction scale (NRSs), where 0 indicates no satisfaction and 4 the best imaginable satisfaction. Two satisfaction scores were recorded: perceived patient satisfaction (given their young age, this was reported by their caregivers) and staff members' or caregivers' own satisfaction.

1
2
3 One month prior to commencing the study, participating staff received a training course
4
5 on the different scales that would be used, as well as the research methodology and
6
7 schedule.
8
9

10 Heart (HR) and respiratory rates (RR) were recorded as surrogate variables of
11
12 discomfort, before, during and after nebulization.
13
14
15

16 Secondary outcomes

17
18 We investigated the occurrence of any differences between the two groups in terms of
19
20 feeding routes and quantity, painkiller requirements, and the need to be held in the arms
21
22 of caregivers (see Figure 1).
23
24
25

26 Statistical analysis

27
28 Absolute and relative frequencies were calculated for each qualitative variable, and
29
30 differences based on nebulization system were identified using chi-squared or Fisher's
31
32 exact test. Quantitative variables were described by means of their medians and
33
34 interquartile ranges (IQRs). Spearman's coefficient (r_s) was used to measure correlation
35
36 among the different measuring scales. Nonparametric testing (Mann-Whitney U test)
37
38 was used to compare both nebulization systems for each time period. Repeated
39
40 measures analysis of variance (ANOVA) was performed to determine the existence of
41
42 differences due to the nebulization system used in relation to each subject's comfort
43
44 scores, severity scores, and duration of hospital stay. The number of subjects that should
45
46 be recruited to achieve a power of 0.8, alpha error of 0.05, and a mean difference of 4
47
48 point in the comfort scale was 34 patients. Power estimation for Comfort scale was
49
50 made with G*Power 3.1.9.2 (Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses.
Behavior Research Methods. 2009; 41: 1149-1160).
Multivariate linear regression analysis of CBS scores during nebulization was
performed. Pre-nebulization variables (related to feeds, the use of analgesia or sedation
and the need for being held in a caregiver's arms), as well as the nebulization system
used, were included in the regression model. P values < .05 were considered to be
statistically significant. Statistical analyses were performed using statistics software
(SPSS version 18.0, SPSS, Chicago, Illinois).

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

RESULTS

A total of 233 nebulizations were administered to 33 subjects with moderate acute bronchiolitis (median score of 8 [IQR 7–10] points on the bronchiolitis scale). Table 1 presents their background characteristics.

Primary outcome. Comfort and satisfaction analysis for each nebulization system

Out of the 233 nebulizations, 109 were delivered via JN and 124 via NHF. No significant difference was found between the drug used (salbutamol, 3% hypertonic saline, or epinephrine) and the nebulizer employed (NHF or JN) ($P = .906$).

1- Comfort and satisfaction during nebulization as reported by staff and caregivers

Median comfort scores (obtained using CBS) were 13 (9;15) vs 17 (13;23) ($p < .001$) for NHF and JN, respectively. The degree of comfort achieved during nebulization with NHF and JN systems was recorded by healthcare staff using CBS, with a median score of 13 points (IQR 9;15) for NHF and 17 (13;23) for JN ($p < .001$) and a statistically significant median difference of one point for each of the scale items, except for muscle tone, for which both systems obtained the same score. Significant differences between NHF and JN were also found when assessing comfort using NRSc, with scores of 8 (7;10) vs 7 (4;8) respectively ($p < .001$). Satisfaction, measured via NRSSs, was also greater with NHF than JN, both for the patient (as perceived by the staff member) and for the staff members themselves, with median scores 4 (3; 4) vs 2 (2; 3) ($p < .001$) and 4 (4; 4) vs 2 (2; 3) ($p < .001$), respectively (see Table 2).

Caregivers were involved in a third of nebulizations (51 with JN and 53 with NHF).

Median caregiver scores for NHF and JN, obtained with CBS and NRSc, were 12 (10; 15) vs 19 (13; 24) and 9 (7; 10) vs 4 (1; 6), respectively, all of them statistically

1
2
3 significant ($p < .001$). Patient satisfaction as perceived by their caregivers, and
4
5 caregivers' own satisfaction with NHF and JN was 4 (3; 4) vs 2 (1; 3) and 4 (4; 4) vs 2
6
7 (1; 3) respectively ($p < .001$ for both) (see Table 2).

8
9
10 Correlation between CBS and NRSc scales was -0.800 for healthcare staff ($p < .001$)
11
12 and -0.847 for caregivers ($p < .001$). Correlation between both groups for CBS, NRSc
13
14 and NRSs was r_s 0.705, 0.693 and 0.578, respectively ($p < .001$).

15
16
17 Cut-off point analysis of comfort scores revealed that staff-reported rates of maximum
18
19 discomfort during nebulization (defined as a CBS score ≥ 17 or NRSc ≤ 6) were
20
21 significantly greater using JN than using NHF: 61% vs 21% and 78% vs 22%,
22
23 respectively ($p < .05$) (see Table 3). Furthermore, both cut-off points were reached
24
25 (CBS ≥ 17 and NRSc ≤ 6) significantly more often with JN than with NHF, both
26
27 reported by caregivers and by staff: 64% vs 17% and 44% vs 10% ($p < .001$ for both).
28
29
30 CBS scores increased by 6 or more points during nebulization as compared to moments
31
32 before starting therapy in 26% and 21% of caregiver and healthcare provider reports,
33
34 respectively, and there was a statistically significant difference between both
35
36 nebulization systems (JN vs NHF) in both reporting groups: 45% vs 9% for caregivers
37
38 ($p < .001$) and 33% vs 11% for staff ($p < .001$).

39
40
41
42 Correlation between HR and CBS scores was r_s 0.595 ($p < .001$). Heart rate was found to
43
44 increase by 10.4% with CBS scores ≥ 17 and by 1.7% when CBS < 17 . The behavior of
45
46 this variable with each nebulization system was analyzed separately: HR increased
47
48 significantly during nebulization with both systems, but this increment was greater with
49
50 JN than with NHF (7% vs 2%, respectively) ($p < .001$): 146 (134 ; 161) vs a baseline of
51
52 136 (124 ; 145) bpm for JN and 135 (119 ; 152) vs a baseline of 132 (118 ; 146) for
53
54 NHF. (Table 4).
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Correlation between RR and CBS was r_s 0.234 ($p < .001$), and there were no significant
4
5 differences in RR variation with different CBS scores: 9.4% with CBS ≥ 17 vs 6.1%
6
7 with CBS < 17 ($p = .744$). Respiratory rate was significantly altered during nebulization
8
9 with JN: 33 (28 ; 40) vs 29 (23 ; 36) breaths/minute, but this did not happen with NHF.
10
11
12 (Table 4)
13
14
15
16

17 Secondary outcome: Analysis of the potential impact of other variables on comfort.

18
19 (Table 4)

20
21 The patient was feeding during nebulization in 27 cases with NHF (21 orally and 6 via a
22
23 nasogastric tube) and in 3 cases with JN (all via a nasogastric tube).

24
25 Patients received painkillers during nebulization in 5% of cases with JN and 2% with
26
27 NHF and there was a difference in the need for sedation after nebulization: 6% with JN
28
29 and 1% with NHF ($p = .028$).

30
31 Children were being held in their parent's or caregiver's arms before nebulization at
32
33 similar rates for both nebulization systems (12% for JN and 10% for NHF). However,
34
35 this proportion rose to 48% during and 43% after nebulization using JN but it stayed
36
37 similar during nebulization with NHF (10%) and even decreased after finishing therapy
38
39 (7%) ($p < .05$).

40
41 Multivariate analysis did not identify any association between pre-nebulization
42
43 variables (the use of sedatives or painkillers, being held in arms, having been fed) and
44
45 differences in comfort levels using both nebulization systems. An increase of a mean of
46
47 4.8 points (CI95% 3.3 - 6.2; $p < .001$) was found in CBS score during nebulization with
48
49 JN compared with NHF. This increase was of 6.6 points (3.6 - 12.4; $p < .001$) for the
50
51 CBS ≥ 17 threshold, when using JN vs NHF.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Linear regression analysis found that there was no relationship between the
aforementioned variables (the use of sedatives or painkillers, being held in arms, having
been fed) and changes in HR or RR with either of the nebulization systems. During
nebulization, HR and RR increased from their resting values by 7.3% (2.8; 11.8;
 $p=.002$) and 14.4% (5.1; 23.6; $p=.002$), respectively.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DISCUSSION

Based on this randomised cross-over trial on infants with bronchiolitis, we can confirm that NHF nebulization is more comfortable than the traditional jet nebulizer system, as measured by healthcare professionals and by caregivers using validated clinical scales. This is also supported by the observed variations in physiological values such as heart and respiratory rates and by the recorded need for analgesia or sedation, both pharmacological and non-pharmacological (e.g. being held).

The scales using to assess comfort, CBS and NRSc, provided significantly different scores during nebulization with a conventional system and with a nebulizer integrated into HFNC. It has previously been reported that one of the factors that could modify the efficacy of a nebulized drug is the patient's ability to tolerate the nebulizer.¹⁹

Bronchiolitis is a condition with a great socioeconomic impact, which forces us to consider comfort during nebulizations (or a lack thereof) as one of the possible causes due to which, despite a sound pathophysiological theory that would support its use,^{20,21} no clear benefit has been found so far to back its systematic indication in clinical practice.^{22,23} However, accurately measuring comfort in pediatric critical care patients admitted to a PICU is one of the most difficult challenges facing the attending staff.²⁴

For this study, we used CBS and NRS clinical scales, which are validated tools for assessing comfort in PICU inpatients.^{25,26} With an aim to incorporate this study into our daily practice, we used the NRSc scale, which was already being used in our unit.

One of the findings which we considered to be remarkable was the strength of the correlation between clinical scales. There was satisfactory correlation between CBS and NRSc, whether applied by staff of caregivers, which reinforces their clinical importance and the potential usefulness of defining cut-off points for decision-making.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

We used the cut-off points for sedation scores which had been found to reflect pain in previous studies.¹⁶ A valid cut-off value is essential in order to optimize pain treatment in patients who cannot report pain themselves, even if satisfactory pain reduction is often difficult to prove.²⁷ COMFORT-B scores ≥ 17 and NRSc ≤ 6 , whether individually or combined, were obtained significantly more often with JN than NHF.

These results are along the same lines as previous reports which showed that reaching those particular scores suggests pain and requires an intervention according to the pain and sedation protocols that are in place.^{17,28,18}

In addition, sensitivity to change, defined as the ability of an instrument to detect statistically significant changes after a treatment intervention, is a relevant psychometric property for pain measurement.²⁹ In the case of the CBS, Boerlage et al reported that a 6-point decrease showed great sensitivity to change before and after a pharmacological intervention.²⁷ In our study, CBS increased by more than 6 points during nebulization (from a baseline score recorded moments prior to starting the treatment) in significantly more cases when using JN as compared to NHF.

This study follows a previous pilot-study carried out on 6 patients in our unit.³⁰ A larger sample size and modifications to the study design have allowed us to further explore certain relevant topics, such as the opinions of parents and other caregivers as well as the analysis of the potential impact of comfort on other variables.

Parent involvement in the care of PICU children is one of the mainstays of family-centered care (FCC) of critically ill pediatric patients. The results of this study show that, with adequate training and motivation, caregivers were able to identify stress and discomfort. It is in fact amongst caregivers that the perceived differences in comfort between different nebulizer systems are greatest. These data further illustrate the

1
2
3 benefits of FCC as an approach to care that supports the parental role and the
4
5 involvement of parents in the care of their child.^{31,32}
6

7
8 Satisfaction scores also reflect this difference in the level of comfort achieved through
9
10 each of the nebulization systems. Both caregivers and healthcare providers clearly
11
12 preferred the nebulizer integrated into HFNC. The consistency between both groups of
13
14 raters reiterates the validity of the scales and the positive impact that the presence of
15
16 parents has in PICUs.³³
17

18
19 In this study, we found differences between the two nebulization systems in terms of
20
21 painkiller requirements and also in the need to be held in order to tolerate the treatment.
22

23
24 Sedation and analgesia are fundamental components of the treatment of these patients
25
26 ^{34,35} since they allow nursing staff to perform invasive procedures safely and facilitate
27
28 synchronisation with the patient's respiratory support.³⁵ Although painful and stressful
29
30 procedures are, unfortunately, not completely avoidable in pediatric critical care,³⁰
31
32 these results show that reducing discomfort during nebulization, and in turn decreasing
33
34 analgesic intervention, is possible. This could help minimize the effects associated with
35
36 poorly controlled pain, like decreased immune responses, poor sleep, decreased physical
37
38 function, anxiety, or future psychiatric problems.^{36,37}
39

40
41 Besides that, physiological variables such as cardiac and respiratory rates, which are
42
43 fundamental items in bronchiolitis severity scales¹¹ and in the assessment of treatment
44
45 success in patients with respiratory failure,³⁸ were significantly increased during
46
47 nebulization with the conventional system. This seems to back the notion, previously
48
49 identified by clinical scales, that there is a difference in the level of comfort experienced
50
51 with each nebulization system, and it supports the use of these variables in further
52
53 studies aimed at assessing the efficacy of nebulized drugs in this illness.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

This study had some limitations. It was performed in a single center. Additionally, other variables which could influence stress or discomfort, such as noise or brightness levels, were not registered.³⁹ Body temperature would have been interesting to record, since its variations can affect heart rate.¹⁴ Finally, CBS has been validated in several different languages, but not in Spanish, although it has already been used as valid in previous studies.⁴⁰ For this project we used the original CBS version,²⁵ but a validated version in our language would be ideal in order to facilitate its use and distribution.

Reducing patient discomfort is an ethical imperative, more so when the efficacy of the treatments causing such discomfort is not clear. Clinical scales such as COMFORT-B are suitable and necessary for assessing the degree of comfort or pain experienced by pediatric inpatients during procedures. A nebulization system integrated into a high-flow oxygen therapy interface allows for a greater level of comfort than the conventional system currently used in the treatment of bronchiolitis, and also achieves better satisfaction scores both with healthcare providers and with patients' relatives. The differences in physiological variables (such as HR and RR), a lower need for analgesia and the ability to continue feeding during treatment also reflect this difference in comfort. These advantages of the NHF system could be a gateway for further research into the efficacy of nebulization in bronchiolitis which might help improve its future management and outcomes.

REFERENCES:

1. Midulla F, Petrarca L, Frassanito A, Di Mattia G, Zicari AM, Nenna R. Bronchiolitis clinics and medical treatment. *Minerva Pediatr.* 2018 Dec;70(6):600-611.
2. Essouri S, Baudin F, Chevret L, Vincent M, Emeriaud G, Jouvét P. Variability of Care in Infants with Severe Bronchiolitis: Less-Invasive Respiratory Management Leads to Similar Outcomes. *J Pediatr.* 2017 Sep;188:156-162.e1.
3. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr.* 2018 Jul;177(7):1131-1137.
4. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL, et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax.* 2014 Dec;69(12):1105-12.
5. Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *Br J Hosp Med* 2019 May 2;80(5):278–84.
6. Cavaye D, Roberts DP, Saravanos GL, Hsu ZY, Miyajima R, Randall LE, et al. Evaluation of national guidelines for bronchiolitis: AGREEMENTS and controversies. *J Paediatr Child Health* 2019 Jan;55(1):25–31.
7. Chen DY, Zee ED, Gildengorin G, Fong EW. A pilot study of heated and humidified low flow oxygen therapy: An assessment in infants with mild and moderate bronchiolitis (HHOT AIR study). *Pediatr Pulmonol.* 2019 May 18;54(5):620–7.
8. Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med* 2014 Jun;15(5):e214-9.
9. Pham TMT, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2015 Jul;50(7):713–20.
10. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2017 Mar 4;389(10072):930–9.
11. Balaguer M, Alejandre C, Vila D, Esteban E, Carrasco JL, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol* 2017 Apr;52(4):533–9.
12. Carnavale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(2):177-180 4p.
13. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain* 2015 Apr;19(4):473–9.
14. von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain* 2007 Jan;127(1–2):140–50.
15. Fagioli D, Evangelista C, Gawronski O, Tiozzo E, Broccati F, Ravà L, et al. Pain assessment in paediatric intensive care: the Italian COMFORT behaviour scale. *Nurs Child Young People* 2018 Sep 10;30(5):27–33.
16. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT “behavior” scale. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Jan;6(1):58–63.
17. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000 Feb;84(2-3):367-77.
18. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, van Dijk M. Implementation of standard sedation management in paediatric intensive care: effective and feasible? *J Clin Nurs* 2009 Sep;18(17):2511-20
19. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. *Arch Dis Child* 1992 May;67(5):586-91.
20. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: Mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol* 2010 Jan;45(1):36-40.
21. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA. Direct Medical Costs of Bronchiolitis Hospitalizations in the United States. *Pediatrics* 2006 Dec 1;118(6):2418-23.
22. Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD001266
23. Carsin A, Sauvaget E, Bresson V, Retornaz K, Cabrera M, Jouve E, et al. Early Halt of a Randomized Controlled Study with 3% Hypertonic Saline in Acute Bronchiolitis. *Respiration* 2017;94(3):251-7.
24. Jin HS, Yum MS, Kim SL, Shin HY, Lee EH, Ha EJ, et al. The efficacy of the COMFORT scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation. *J Korean Med Sci* 2007 Aug;22(4):693-7.
25. van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs* 2005 Jan;105(1):33-6.
26. Maaskant J, Raymakers-Janssen P, Veldhoen E, Ista E, Lucas C, Vermeulen H. The clinimetric properties of the COMFORT scale: A systematic review. *Eur J*



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Pain 2016 Nov;20(10):1587–611.
27. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain* 2015 Apr;19(4):473–9.
28. Ceelie I, de Wildt SN, de Jong M, Ista E, Tibboel D, van Dijk M. Protocolized post-operative pain management in infants; do we stick to it? *Eur J Pain* 2012 May;16(5):760–6.
29. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, Wright JG. A taxonomy for responsiveness. *J Clin Epidemiol* 2001 Dec;54(12):1204–17.
30. Valencia-Ramos J, Mirás A, Cilla A, Ochoa C, Arnaez J. Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis. *Respir Care* 2018 Jul;63(7):886–93.
31. Malusky S. A concept analysis of family-centered care in the NICU. *Neonatal Netw* 2005 Nov ;24(6):25–32.
32. Smith VC, Steelfisher GK, Salhi C, Shen LY. Coping with the neonatal intensive care unit experience: parents’ strategies and views of staff support. *J Perinat Neonatal Nurs* 2012;26(4):343–52.
33. Rashid M. Developing scales to evaluate staff perception of the effects of the physical environment on patient comfort, patient safety, patient privacy, family integration with patient care, and staff working conditions in adult intensive care units: a pilot study. *Crit Care Nurs Q* 2007 Jul;30(3):271–83.
34. Twite MD, Zuk J, Gralla J, Friesen RH. Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Nov;6(6):648–53; quiz 654.
35. Poh YN, Poh PF, Buang SNH, Lee JH. Sedation guidelines, protocols, and

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- algorithms in PICUs: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2014
Nov;15(9):885–92.
36. Mazur A, Radziewicz Winnicki I, Szczepański T. Pain management in children.
Ann Agric Environ Med 2013;Spec no. 1:28–34.
37. Cunningham ME, Vogel AM. Analgesia, sedation, and delirium in pediatric
surgical critical care. *Semin Pediatr Surg* 2019 Feb;28(1):33–42.
38. Sokuri P, Heikkilä P, Korppi M. National high-flow nasal cannula and
bronchiolitis survey highlights need for further research and evidence-based
guidelines. *Acta Paediatr.* 2017 Dec;106(12):1998–2003.
39. Lawson N, Thompson K, Saunders G, Saiz J, Richardson J, Brown D, et al.
Sound intensity and noise evaluation in a critical care unit. *Am J Crit Care.* 2010
Nov 1;19(6):e88-98; quiz e99.
40. Bosch-Alcaraz A, Jordan-Garcia I, Alcolea-Monge S, Fernández-Lorenzo R,
Carrasquer-Feixa E, Ferrer-Orona M, et al. Validez de contenido de una escala de
confort crítico pediátrico mediante una metodología mixta. *Enfermería Intensiva.*
2018 Jan;29(1):21–31.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	
Comfort measurement	COMFORT-Behavior scale (COMFORT-B) Numeric rating comfort scale (NRSc)
Satisfaction measurement	Numeric rating satisfaction scale (NRSs)
Other variables	Analgesic drugs Held in arms Nutrition Heart rate Respiratory rate

Sequence of interventions and variables analyzed, before, during and after nebulization

338x190mm (96 x 96 DPI)

Table 1. Children's background characteristics (n =33)

Variable	Value
Sex: m/f; n (%)	18 (55) / 15 (45)
Age in years; median (IQR)	3.00 (2; 9)
Weight in kg, median (IQR)	5.6 (4; 7)
Score Bronchiolitis median (IQR)	8 (7; 10)
First episode of Bronchiolitis: y/n; n (%)	163 (70) / 70 (30)
VRS: y/n; n (%)	176 (76) / 57 (24)
Other virus: y/n; n (%)	133 (57) / 100 (43)
VRS and other virus; n (%)	12 (36)
Factors of severity: y/n; n (%)	31 (13) / 202 (87)

Quantitative variables are expressed in median (P25–P75), while categorical variables are expressed in n (%).

Factors of severity: prematurity, cardiopathy, bronchopulmonary dysplasia, neuromuscular disease, or immunodeficiency; Other virus: Adenovirus, bocavirus, coronavirus, enterovirus, metapneumovirus, parainfluenza 3, rinovirus.

Table 2. Comfort and satisfaction analyzed by health staff and caregivers.

			Total Nebulizations (n=233)			JN (n=109)			NHF (n=124)		
			n	Median	IQRs	n	Median	IQRs	n	Median	IQRs
Health Staff	COMFORT-B	Before	232	12	(8 ; 15)	109	13	(9 ; 16)	123	11*	(7 ; 14)
		During	229	14**	(10 ; 19)	108	17**	(13 ; 23)	121	13*/**	(9 ; 15)
		After	224	13**	(8 ; 15)	107	13**	(10 ; 15)	117	12**	(8 ; 15)
	NRSc	Before	229	9	(8 ; 10)	107	8	(7 ; 10)	122	9*	(8 ; 10)
		During	226	8**	(6 ; 9)	105	7**	(4 ; 8)	121	8*/**	(7 ; 10)
		After	222	9**	(7 ; 10)	105	8**	(7 ; 9)	117	9**	(7 ; 10)
	NRScs Patient		231	3	(2 ; 4)	108	2	(2 ; 3)	123	4*	(3 ; 4)
	NRScs Health Staff		229	3	(2 ; 4)	106	2	(2 ; 3)	123	4*	(4 ; 4)
Caregivers	COMFORT-B	Before	102	12	(10 ; 15)	49	13	(10 ; 16)	53	12	(8 ; 14)
		During	104	14**	(11 ; 21)	51	19**	(13 ; 24)	53	12*/**	(10 ; 15)
		After	102	12**	(10 ; 15)	51	13**	(10 ; 16)	51	12	(9 ; 14)
	NRSc	Before	78	8	(7 ; 10)	37	8	(5 ; 9)	41	9*	(8 ; 10)
		During	78	7**	(3 ; 9)	37	4**	(1 ; 6)	41	9*	(7 ; 10)
		After	77	8**	(6 ; 10)	37	7**	(5 ; 9)	40	9*	(7 ; 10)
	NRScs Patient		91	3	(2 ; 4)	45	2	(1 ; 3)	46	4*	(3 ; 4)
	NRScs Caregiver		91	3	(2 ; 4)	45	2	(1 ; 3)	46	4*	(3 ; 4)

John Wiley & Sons, Inc.

1 NHF, nebulization system integrated in High-Flow nasal cannula; JN, jet nebulizer; NRSc, numeric rating comfort scale; NRSS, numeric rating satisfaction scale.
2
3 * $P < .05$ when comparison was made between NHF and JN
4
5 ** $P < .05$ for each variable between the nebulization and the previous moment.
6
7 P value $< .05$ was considered statistically significant.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

For Peer Review

Table 3: Cutoff points for comfort scores analyzed by health staff and caregivers.

		GENERAL			JN			NHF		
		Total n	n	%	Total n	n	%	Total n	n	%
Health Staff - CBS \geq 17	Before	232	35	15%	109	21	19%	123	14	11%
	During	229	76	33%	108	58	54%	121	18*	15%
	After	224	36	16%	107	19	18%	117	17	15%
Caregiver - CBS \geq 17	Before	102	18	18%	49	11	22%	53	7	13%
	During	104	42	40%	51	31	61%	53	11*	21%
	After	102	16	16%	51	10	20%	51	6	12%
Health Staff - NRSc \leq 6	Before	229	18	8%	107	10	9%	122	8*	7%
	During	226	76	34%	105	52	50%	121	24*	20%
	After	222	35	16%	105	16	15%	117	19*	16%
Caregiver - NRSc \leq 6	Before	78	18	23%	37	13	35%	41	5	12%
	During	78	38	49%	37	29	78%	41	9*	22%
	After	77	22	29%	37	16	43%	40	6	15%

NHF, nebulization system integrated in High-Flow nasal cannula; JN, jet nebulizer; NRSc, numeric rating comfort scale; CBS, COMFORT-Behavior scale

* $P < .05$ when comparison was made between NHF and JN

P value $< .05$ was considered statistically significant.

Table 4: Analysis of the potential influence of other variables on comfort.

		Total Nebulizations (n=233)	JN (n=109)	NHF (n=124)
Time of day	Day time (08:00h-22:00h)	170 (73%)	86 (79%)	84 (68%)
	Night time (22:00h-08:00)	63 (27%)	23 (21%)	40 (32%)
Analgesia	Before-nebulization	7 (3%)	6 (6%)	1 (1%)
	During-nebulization	7 (3%)	5 (5%)	2 (2%)
	Post-nebulization	8 (3%)	7 (6%)	1 (1%)*
Held in arms	Before-nebulization	25 (11%)	13 (12%)	12 (10%)
	During-nebulization	38 (16%)	25 (23%)**	13 (10%)*
	Post-nebulization	31 (13%)	23 (21%)	8 (7%)*
Time after eating (<1hour) by mouth	Before-nebulization	85 (44%)	41 (43%)	44 (44%)
	During-nebulization	84 (43%)	33 (35%)	51 (50%)*
	Post-nebulization	91 (46%)	44 (45%)	47 (47%)
Heart rate (beats/min)	Before-nebulization	134 (121 ; 145)	136 (124 ; 145)	132 (118 ; 145)
	During-nebulization	140 (126 ; 158)**	146 (134 ; 161)**	135 (119 ; 152)*/**
	Post-nebulization	138 (123 ; 153)	138 (128 ; 152)	138 (121 ; 153)
Respiratory rate (/min)	Before-nebulization	29 (24 ; 35)	29 (23 ; 36)	29 (25 ; 35)
	During-nebulization	31 (26 ; 38)**	33 (28 ; 40)**	29 (25 ; 36)*
	Post-nebulization	30 (25 ; 35)	30 (25 ; 36)	29 (25 ; 34)

NHF, nebulization system integrated in High-Flow nasal cannula; JN, jet nebulizer.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Quantitative variables are expressed in median (P25–P75), while categorical variables are expressed in n (%)

* P<.05 when comparison was made between NHF and JN

** P<.05 for each variable between the nebulization and the previous moment.

P value < .05 was considered statistically significant.

For Peer Review

Debilidades, fortalezas y oportunidades:

“El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad”. (William Osler)

Los resultados obtenidos en el estudio previo (*Incorporating a nebulizer system into high-flow nasal cannula improves comfort in infants with bronchiolitis*) y la ausencia de otros trabajos que los pudieran contrastar (Tabla 4), invitaban a realizar un **nuevo proyecto** en el que se evaluara el confort de un nebulizador integrado en la OAF frente al sistema de nebulización convencional en pacientes con bronquiolitis.

Además, uno de los objetivos de este trabajo fue la obtención de un **mayor tamaño muestral** y poder solventar algunas de las limitaciones del trabajo previo (146), como el análisis de **potenciales cambios en la asistencia clínica secundarios al confort** o la **relevancia y papel de los familiares en el análisis del confort**.

Los resultados obtenidos tanto por familiares como personal sanitario reforzaron la validez de la escala CBS como herramienta para medir el confort en el paciente pediátrico, mostrándose una **clara preferencia del sistema de nebulización integrado en la oxigenoterapia de alto flujo**. Este hecho se vio reforzado por el incremento significativamente mayor de la frecuencia cardíaca y respiratoria al emplear el nebulizador convencional, parámetros fundamentales en las escalas de gravedad de la bronquiolitis (33)(168) y en el análisis de la eficacia terapéutica en pacientes con insuficiencia respiratoria (169)(170).

Las puntuaciones de los **familiares** revelaron que este colectivo puede ser **capaz de detectar correctamente situaciones de estrés o discomfort**. Esto mismo iría en consonancia con los beneficios de la presencia y la participación de los padres en el cuidado de los niños críticamente enfermos ingresados en las UCIP (156)(157)(171).

Esta diferencia de confort se tradujo en **cambios** en el cuidado médico, tanto en la administración de **analgesia** como en la **necesidad de contención en brazos** dependiendo del nebulizador empleado. La realización de nuevos estudios en esta misma línea, valorando la eficacia clínica de ambos sistemas de nebulización, contribuiría al conocimiento del verdadero papel de la aerosolterapia en la bronquiolitis.

Este trabajo, a pesar de compartir parte de la metodología desarrollada en el estudio piloto previo, no estuvo exento de limitaciones. **No se registraron otras variables** presentes en UCIP y que podrían influir en el estrés o disconfort como son el **ruido y la luz** (172)(173). En el caso de la frecuencia cardíaca hubiera sido interesantes registrar la temperatura corporal en cada nebulización dada su potencial repercusión en el ritmo cardíaco (153).

Por último señalar que la **escala CBS** se ha validado en distintos idiomas (174)(175)(107)(176)(177). En nuestro país ya se han publicado estudios centrados en la validez de su contenido (83). Los resultados y experiencia tras emplear la escala CBS en los tres proyectos clínicos (*ver puntos 2.4.1, 2.4.3. y 2.4.4.*) refuerzan la necesidad de una **versión en español** con el objetivo de facilitar su empleo y difusión.

Tabla 4. Estudios clínicos de la nebulización en la OAF.

Author	Year	Study type	Age category	Design	Main results
<u>Morgan et al.⁽⁵¹⁾</u>	2015	Clinical observational case series	<u>Pediatric</u>	Five infants 3- to 21-month-old with bronchiolitis treated with conventional oxygen and facemask jet nebulization. Vibrating mesh nebulization implemented through NHF circuit as a rescue therapy	Less agitation and higher heart rate increase observed after NHF nebulization indirectly suggesting potential better efficacy and tolerance
Dugemier et al. ⁽⁴⁴⁾	2017	Clinical scintigraphic study	Adult	Six healthy patients. Jet nebulizer and vibrating mesh nebulizer placed upstream of the humidifier. NHF flow rate at 30 L/min. Technetium-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid aerosol	About 1% and 3.6% of the nebulizer charge deposited in the lungs with the jet et vibrating mesh nebulizer, respectively
Bräunlich and Wirtz ⁽⁴⁵⁾	2018	Clinical randomized crossover study	Adult	Thirty patients with chronic obstructive pulmonary disease. Around 2.5 mg albuterol and 500 µg ipratropium bromide placed in a jet nebulizer connected to a mouthpiece or immediately upstream of NHF nasal cannula. NHF set at 35 L/min	Significant increase in forced expiratory volume in 1 second after NHF nebulization, similar to the increase measured after mouthpiece nebulization
Reminiac et al. ⁽⁴⁶⁾	2018	Clinical randomized crossover study	Adult	Twenty-five patients with reversible obstructive lung disease. Around 2.5 mg albuterol placed in a vibrating mesh nebulizer placed immediately downstream of the humidifier. Control conditions: facemask jet nebulization, NHF without nebulization	Significant increase in forced expiratory volume in 1 second after NHF nebulization, similar to facemask jet nebulization. Five patients showed significant bronchodilation after NHF without nebulization
<u>Valencia-Ramos et al.⁽⁵⁰⁾</u>	2018	Clinical randomized crossover study	<u>Pediatric</u>	Six infants younger than 2 years with bronchiolitis receiving NHF. Albuterol delivery given alternatively through a vibrating mesh nebulizer placed upstream of the humidifier or using a standard jet nebulizer and facemask placed above the cannulas	Significantly higher comfort with NHF nebulization compared with the facemask. Similar increase in heart rate with both techniques

Studies are presented chronologically. NHF, nasal high flow.

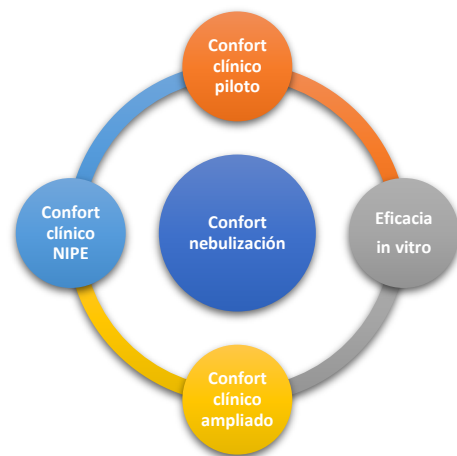
Tabla extraída del artículo publicado en 2019 por Dugernier et al.: Nasal High-Flow Nebulization for Lung Drug Delivery: Theoretical, Experimental, and Clinical Application (140)

RELEVANCIA DE LOS RESULTADOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

3. RELEVANCIA DE LOS RESULTADOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

En 1985, Jeffrey Lawson, madre de un recién nacido intervenido de una cirugía del conducto arterioso, marcó la pauta en cuanto al abordaje del dolor en neonatos tras demandar legalmente al equipo de médicos por la ausencia de administración de analgesia durante la cirugía de su hijo. A pesar de no ser apoyada por la sociedad científica de la época su difusión a través de los medios, como el Washington Post, marcó el inicio de un creciente interés en la investigación del dolor del recién nacido.

Esta tesis recupera la relevancia del confort durante la nebulización en los pacientes con bronquiolitis aportando una alternativa terapéutica respaldada con un proyecto traslacional.



Como ya se ha explicado en el *punto 1.2.* el **confort es una pieza clave de la asistencia de los niños enfermos**. Lo es desde el imperativo ético de que ningún niño debería sentir dolor o disconfort, si está en nuestra mano evitarlo. De hecho, en la bronquiolitis, la administración de nebulizaciones con el sistema jet podría entenderse que vulnera el principio de no maleficencia hipocrático, ya que no se han demostrado eficaces y producen disconfort.

Sin embargo, es posible que entre las razones para continuar administrándolos esté la falta de otra alternativa terapéutica y el convencimiento sobre su beneficio en base al mecanismo de acción de estos fármacos y a su conocido efecto terapéutico en otras entidades con muchos puntos en común, bronquitis y asma.

En investigación se define **relevancia** como la importancia del trabajo que se aporta para la obtención de nuevos conocimientos, así como la capacidad de expresar lo que se pretende medir. Se trata en definitiva de responder a las preguntas: ¿para qué sirve?, ¿a quiénes les servirán los nuevos conocimientos?, y ¿cómo nos ayuda?

La bronquiolitis es una de las patologías más relevantes en la pediatría y el papel de las nebulizaciones como parte de su tratamiento uno de los temas más revisados. Sin embargo, llama la atención la escasa relevancia, al menos en términos de estudios publicados, que ha tenido esta medida terapéutica en el confort del paciente.

Los resultados de esta investigación, además de un ejemplo de investigación traslacional dirigida a alcanzar una estrategia terapéutica eficaz para la bronquiolitis, han supuesto dos importantes beneficios. En primer lugar, han recuperado **el confort del paciente a un primer plano**, más todavía aún si tenemos en cuenta que los pacientes son niños y que las estrategias terapéuticas que se utilizan no suponen un claro beneficio. Y, en segundo lugar, ha servido para **incrementar la concienciación y sensibilización del dolor y confort en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Burgos**, centro referencia para una población infantil potencial de 120.140 (Tabla 5).

Tabla 5. Población infantil (0-14 años) de las provincias desde donde se derivan pacientes a la UCIP de Burgos, obtenido del Instituto Nacional de Estadística (actualizado a 1 enero del 2019).

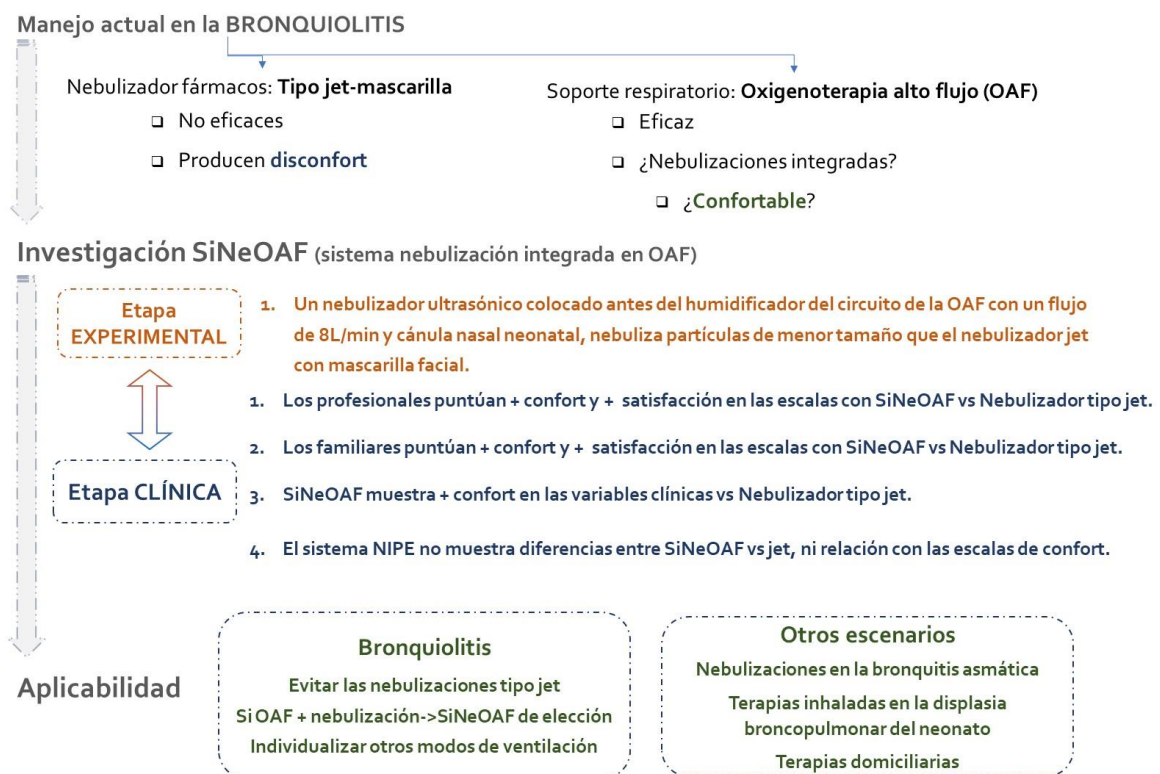
		Burgos	Soria	Palencia	La Rioja
0 años	Hombres / Mujeres	1.222 / 1.141	296 / 311	486 / 480	1.167 / 1.177
	Ambos sexos	2.363	607	966	2.344
1 años	Hombres / Mujeres	1.269 / 1.220	318 / 293	587 / 498	1.398 / 1.228
	Ambos sexos	2.489	611	1.085	2.626
2 años	Hombres / Mujeres	1.416 / 1.311	338 / 332	534 / 533	1.422 / 1.319
	Ambos sexos	2.728	670	1.067	2.741
3 años	Hombres / Mujeres	1.458 / 1.430	362 / 330	642 / 550	1.504 / 1.306
	Ambos sexos	2.888	692	1.192	2.810
4 años	Hombres / Mujeres	1.522 / 1.398	341 / 324	618 / 590	1.495 / 1.486
	Ambos sexos	2.920	665	1.209	2.981
5 años	Hombres / Mujeres	1.617 / 1.494	352 / 333	599 / 574	1.482 / 1.446
	Ambos sexos	3.111	685	1.173	2.928
6 años	Hombres / Mujeres	1.625 / 1.514	375 / 365	630 / 563	1.646 / 1.514
	Ambos sexos	3.139	740	1.193	3.159
7 años	Hombres / Mujeres	1.693 / 1.521	382 / 378	661 / 570	1.593 / 1.519
	Ambos sexos	3.215	759	1.231	3.111
8 años	Hombres / Mujeres	1.700 / 1.516	391 / 387	614 / 587	1.717 / 1.519
	Ambos sexos	3.216	778	1.201	3.236
9 años	Hombres / Mujeres	1.649 / 1.557	416 / 388	634 / 629	1.655 / 1.540
	Ambos sexos	3.206	804	1.263	3.195
10 años	Hombres / Mujeres	1.783 / 1.699	416 / 409	646 / 611	1.763 / 1.638
	Ambos sexos	3.483	826	1.256	3.401
11 años	Hombres / Mujeres	1.729 / 1.638	406 / 366	679 / 585	1.690 / 1.573
	Ambos sexos	3.316	772	1.264	3.263
12 años	Hombres / Mujeres	1.641 / 1.529	399 / 390	644 / 681	1.663 / 1.538
	Ambos sexos	3.170	789	1.325	3.201
13 años	Hombres / Mujeres	1.701 / 1.562	418 / 368	614 / 670	1.626 / 1.581
	Ambos sexos	3.264	785	1.284	3.207
14 años	Hombres / Mujeres	1.645 / 1.552	377 / 392	679 / 634	1.685 / 1.583
	Ambos sexos	3.196	769	1.313	3.268
TOTAL		45.704	10.952	18.022	45.471

Gracias a la investigación realizada por nuestro grupo y por otros autores, en el momento actual podemos decir que disponemos de un **sistema de soporte respiratorio como la OAF que permite nebulizar de forma adecuada y sin disconfort los fármacos en el paciente con bronquiolitis**. Un aspecto relevante será ver la traducción de la eficacia terapéutica de estos avances en la asistencia clínica. Esta investigación pone de manifiesto la necesidad de realizar ensayos clínicos que ahora sí, traten de demostrar la eficacia de estos medicamentos o de otros sin el perjuicio y la limitación que hasta ahora ha supuesto utilizar las nebulizaciones tipo jet.

Aún con limitaciones como las que se han señalado en cada apartado (*ver punto 2.3*), creemos y confiamos en que esta investigación pueda tener una relevancia no despreciable en el camino que se viene realizando desde hace décadas contra la bronquiolitis.

Así mismo permitirá abrir la puerta a la aproximación terapéutica en otras patologías también frecuentes en la edad pediátrica como puede ser la bronquitis asmática.

El cardiólogo Sandeep Jauhar en su libro de memorias, *Doctored. The Disillusionment of an American Physician* señalaba que “La medicina consiste en cuidar de la gente en su estado más vulnerable y hacerte tú un poco más vulnerable en dicho proceso”. En el campo de la pediatría, esa vulnerabilidad se debe traducir en empatía hacia nuestros pacientes y sus familias, dando lugar al diseño de estudios rigurosos y adecuados que nos permitan avanzar y hacer posible que estos datos iniciales prometedores se conviertan en terapias de rutina y que así ayuden a disminuir la morbilidad y mortalidad causada por la bronquiolitis, así como la importante carga emocional, social y económica que ocasiona año tras año.



Esquema resumen sobre el desarrollo de la investigación realizado en esta tesis doctoral que incluye tres partes: superior (manejo actual de la bronquiolitis), media (los resultados de la investigación realizada), e inferior (la aplicabilidad de los resultados).

CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

1- La replicación en el laboratorio de las condiciones técnicas de nebulización de la bronquiolitis, muestra que un nebulizador ultrasónico colocado antes, pero no detrás, del humidificador del circuito de oxigenoterapia de alto flujo a un flujo de 8 L/min, administra partículas de menor tamaño que el nebulizador convencional tipo jet con mascarilla.

2- El sistema de nebulización integrado en un soporte respiratorio de oxigenoterapia de alto flujo genera mayor confort y satisfacción que las nebulizaciones realizadas con el nebulizador convencional, evaluados mediante escalas clínicas por los profesionales sanitarios.

3- La medición con escalas clínicas del confort y satisfacción por parte de los familiares muestra estrecha correlación con la valoración realizada por los profesionales sanitarios, siendo mejor valorado el sistema de nebulización integrado en la oxigenoterapia de alto flujo frente al convencional.

4- El sistema de nebulización convencional muestra mayor frecuencia cardiaca y respiratoria en el paciente durante la nebulización, respecto al sistema incorporado en la oxigenoterapia de alto flujo.

5- El sistema de nebulización convencional requiere más acciones de sedoanalgesia farmacológicas y no farmacológicas (brazos de los padres) respecto al sistema de nebulización incorporado en la oxigenoterapia de alto flujo. Este último permite además no interrumpir la alimentación durante la nebulización.

6- El sistema de monitorización NIPE detecta una variación en el confort durante la nebulización en el paciente con bronquiolitis, aunque no parece correlacionarse con las evaluaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics*. 2013 Jul 1;132(1):28–36.
2. McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983 Jan;137(1):11–3.
3. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon D-L, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Sep;52(9):1234–40.
4. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and Dexamethasone in Children with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2079–89.
5. Hall CB. Respiratory syncytial virus in young children. *Lancet (London, England)*. 2010 May 1;375(9725):1500–2.
6. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010 Jun 16;99(6):883–7.
7. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol*. 2006 Nov;78(11):1498–504.

8. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001 Jun;7(6):719–24.
9. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 6;102(36):12891–6.
10. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EAF. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(Supplement):S21–32.
11. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Consensus conference on acute bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of the scientific evidence. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Mar;72(3):222.e1-222.e26.
12. Karampatsas K, Kong J, Cohen J. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *Br J Hosp Med*. 2019 May 2;80(5):278–84.
13. Mazur NI, Martín-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015 Nov;3(11):888–900.
14. Glenn GM, Fries LF, Thomas DN, Smith G, Kpamegan E, Lu H, et al. A Randomized, Blinded, Controlled, Dose-Ranging Study of a Respiratory Syncytial Virus Recombinant Fusion (F) Nanoparticle Vaccine in Healthy Women of Childbearing Age. *J Infect Dis*. 2016 Feb 1;213(3):411–22.

15. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014 Oct 27;134(5):e1474–502.
16. Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, Wu X, Robbie GJ, Ambrose CS. Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Oct 3;10(10):2789–94.
17. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. Schildgen O, editor. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e89186.
18. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010 Dec 1;126(6):e1453-60.
19. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008 Jul 1;122(1):58–64.
20. Rogers E, Greaves K, Prosad Paul S. A clinical companion to the NICE guide on bronchiolitis. *Nurs Child Young People*. 2017 Apr 11;29(3):14–6.
21. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marín-García P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain: Epidemiology and Comorbidities: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(21):e831.

22. Medrano López C, García-Guereta L, CIVIC Study Group. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Dec;29(12):1077–82.
23. Broughton S. Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax*. 2005 Dec 1;60(12):1039–44.
24. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, González-Escalada A, Viguera Ester P, Gil De Miguel Á. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997–2008). *Vaccine*. 2011 Aug 5;29(34):5765–70.
25. Gil Prieto R, San Román Montero J, Gómez Alejandro C, Alvaro Meca LA, Rivero A, Gil de Miguel A. Epidemiology of pneumococcal meningitis hospitalizations in pediatric population in Spain (1998–2006). *Vaccine*. 2009 May 5;27(20):2669–73.
26. San Roman Montero JM, Gil Prieto R, Gomez Alejandro C, Alvaro Meca L, Portugal P, Gil de Miguel A. Hospital admissions for meningococcal infection in Spain (1997–2005). *J Infect*. 2009 Jan;58(1):15–20.
27. Cheung CR, Semple MG. Stemming the tide of hospital admissions for bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2016 Feb;101(2):118–9.
28. Lapillonne A, Regnault A, Gournay V, Gouyon J-B, Gilet H, Anghelescu D, et al. Impact on parents of bronchiolitis hospitalization of full-term, preterm and congenital heart disease infants. *BMC Pediatr*. 2012 Oct 31;12(1):171.
29. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero J a, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis*. 2014;14:544.

30. Piñero Fernández JA, Alfayate Migueléz S, Menasalvas Ruiz A, Salvador García C, Moreno Docón A, Sánchez-Solís De Querol M. Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de lactantes hospitalizados por bronquiolitis. *An Pediatr*. 2012;77(6):391–6.
31. Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, LoVecchio F, Kunz S, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharges from the emergency department. *Pediatrics*. 2008 Apr 1;121(4):680–8.
32. López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino MA, Espínola Docio B, de la Calle Cabrera T, Serrano A, et al. [Severe bronchiolitis. Epidemiology and clinical course of 284 patients]. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Aug;67(2):116–22.
33. Balaguer M, Alejandre C, Vila D, Esteban E, Carrasco JL, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Apr;52(4):533–9.
34. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr*. 1963 Dec;63:1205–7.
35. Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. (SIGN Guideline No 91). 2006;(November).
36. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006 Oct 1;118(4):1774–93.
37. Caffrey Oswald E, Clarke JR. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children: Table 1. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed*. 2016 Feb;101(1):46–8.

38. Simó Nebot M, Claret Teruel G, Luaces Cubells C, Estrada Sabadell MD, Pou Fernández J. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la práctica clínica. *An Pediatría*. 2010 Oct;73(4):208.e1-208.e10.
39. Green RJ, Zar HJ, Jeena PM, Madhi SA, Lewis H. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children. *S Afr Med J*. 2010 May 4;100(5):320, 322–5.
40. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P, et al. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jan;55(1):42–53.
41. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de revisión y panel de expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatría*. 2010 Mar;72(3):221.e1-221.e33.
42. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*. 2014 Oct 24;40(1):65.
43. Chkhaidze I, Zirakishvili D. Acute viral bronchiolitis in infants (review). *Georgian Med News*. 2017 Mar;(264):43–50.
44. Midulla F, Petrarca L, Frassanito A, Di Mattia G, Zicari AM, Nenna R. Bronchiolitis clinics and medical treatment. *Minerva Pediatr*. 2018 Dec;70(6):600–11.
45. Essouri S, Baudin F, Chevret L, Vincent M, Emeriaud G, Jouvet P. Variability of Care in Infants with Severe Bronchiolitis: Less-Invasive Respiratory Management Leads to Similar Outcomes. *J Pediatr*. 2017 Sep;188:156-162.e1.

46. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo Investigador del proyecto Bronquiolitis- Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación. Study of variability in the management of acute bronchiolitis in Spain in relation to age of patients. National multicenter study (aBREVIADo project). *An Pediatr (Barc)*. 2010 Jan;72(1):4–18.
47. Carande EJ, Galiza EP, Nickless A, Pollard AJ, Drysdale SB. Viral bronchiolitis management in hospitals in the UK. *J Clin Virol*. 2018 Jul;104:29–33.
48. Cavaye D, Roberts DP, Saravanos GL, Hsu ZY, Miyajima R, Randall LE, et al. Evaluation of national guidelines for bronchiolitis: Agreements and controversies. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jan;55(1):25–31.
49. Hough JL, Pham TMT, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Jun;15(5):e214-9.
50. Pham TMT, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jul;50(7):713–20.
51. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2013 Dec 31;172(12):1649–56.
52. Hilliard TN, Archer N, Laura H, Heraghty J, Cottis H, Mills K, et al. Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2012 Feb;97(2):182–3.
53. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):634–8.

54. Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 2011 May 3;37(5):847–52.
55. Milani GP, Plebani AM, Arturi E, Brusa D, Esposito S, Dell’Era L, et al. Using a high-flow nasal cannula provided superior results to low-flow oxygen delivery in moderate to severe bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2016 Aug;105(8):e368–72.
56. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1121–31.
57. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017 Mar 4;389(10072):930–9.
58. Mayfield S, Bogossian F, O’Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: Pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2014 May;50(5):373–8.
59. Montiano Jorge JI, Salado Marin C. Oxigenoterapia de alto flujo en planta de hospitalización. *An Pediatría.* 2015 Mar;82(3):210–2.
60. Masclans JR, Pérez-Terán P, Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Med intensiva.* 2015 Nov;39(8):505–15.
61. Coates AL, Ho SL. Drug administration by jet nebulization. Vol. 26, *Pediatric Pulmonology.* 1998. p. 412–23.

62. Carvalho TC, McConville JT. The function and performance of aqueous aerosol devices for inhalation therapy. *J Pharm Pharmacol.* 2016;68(5):556–78.
63. Da Dalt L, Bressan S, Martinolli F, Perilongo G, Baraldi E. Treatment of bronchiolitis: State of the art. *Early Hum Dev.* 2013;89(SUPPL.1):S31–6.
64. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL, et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax.* 2014 Dec;69(12):1105–12.
65. Amirav I, Borojeni AAT, Halamish A, Newhouse MT, Golshahi L. Nasal versus oral aerosol delivery to the “lungs” in infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(3):276–83.
66. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: Mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Jan;45(1):36–40.
67. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA. Direct Medical Costs of Bronchiolitis Hospitalizations in the United States. *Pediatrics.* 2006 Dec 1;118(6):2418–23.
68. Assouline G, Leibson V, Danon A. Stimulation of prostaglandin output from rat stomach by hypertonic solutions. *Eur J Pharmacol.* 1977 Aug 1;44(3):271–3.
69. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane database Syst Rev.* 2017 Dec 21;12.
70. Stobbelaar K, Kool M, de Kruijf D, Van Hoorenbeeck K, Jorens P, De Dooy J, et al. Nebulised hypertonic saline in children with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit: A retrospective study. *J Paediatr Child Health.* 2019 Jan 6. [Epub ahead of print]

71. Walsh P, Rothenberg S. American Academy of Pediatrics 2014 Bronchiolitis Guidelines: Bonfire of the Evidence. *West J Emerg Med.* 2015;16(1):85–8.
72. Hartling L, Lm B, Vandermeer B, Tjosvold L, Dw J, Ac P, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6).
73. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr.* 2018 May 15;177(7):1131–7.
74. Griffiths B, Riphagen S, Lillie J. Management of severe bronchiolitis: impact of NICE guidelines. *Arch Dis Child.* 2018 Nov 24;archdischild-2018-315199.
75. Flores-González JC, Valladares CM, Yun Castilla C, Mayordomo-Colunga J, Quesada SP, Martín Delgado CM, et al. Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquirolitis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2019 Mar;20(3):e130–6.
76. Zhang L, Gunther B, Franco OS, Klassen TP. Impact of hypertonic saline on hospitalization rate in infants with acute bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Aug;53(8):1089–95.
77. Janssens HM, Tiddens H a WM. Aerosol therapy: the special needs of young children. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl 1:S83-5.
78. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Luder AS, NewhouseMT G, D. Beta-agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. Beta-agonist aerosol distribution in respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *Nucl Med.* 2002;43(4):487–91.

79. van Dijk M, Bouwmeester NJ, Duivenvoorden HJ, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, et al. Efficacy of continuous versus intermittent morphine administration after major surgery in 0-3-year-old infants; a double-blind randomized controlled trial. *Pain*. 2002 Aug;98(3):305–13.
80. Bouwmeester NJ, van den Anker JN, Hop WCJ, Anand KJS, Tibboel D. Age- and therapy-related effects on morphine requirements and plasma concentrations of morphine and its metabolites in postoperative infants. *Br J Anaesth*. 2003 May;90(5):642–52.
81. Anand KJS, Eriksson M, Boyle EM, Avila-Alvarez A, Andersen RD, Sarafidis K, et al. Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. *Acta Paediatr*. 2017 Aug;106(8):1248–59.
82. Machado V, Mello L, Silva A, Nunes A. Evaluation of pain in the pediatric patient by nurse in the hospital. *J Pediatr Intensive Care*. 2015 Jul 28;01(02):087–93.
83. Bosch-Alcaraz A, Jordan-Garcia I, Alcolea-Monge S, Fernández-Lorenzo R, Carrasquer-Feixa E, Ferrer-Orona M, et al. Validez de contenido de una escala de confort crítico pediátrico mediante una metodología mixta. *Enfermería Intensiva*. 2018 Jan;29(1):21–31.
84. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*. 1992 Feb;17(1):95–109.
85. Johnson MM, Sexton DL. Distress during mechanical ventilation: patients' perceptions. *Crit Care Nurse*. 1990;10(7):48–57.
86. Kidder C. Reestablishing health: factors influencing the child's recovery in pediatric intensive care. *J Pediatr Nurs*. 1989 Apr;4(2):96–103.

87. Soyer Ö, Kahveci M, Büyüktiryaki B, Arık Yılmaz E, Karaatmaca B, Esenboğa S, et al. Mesh nebulizer is as effective as jet nebulizer in clinical practice of acute asthma in children. *Turkish J Med Sci*. 2019 Jul 4;49(4).
88. Carsin A, Sauvaget E, Bresson V, Retornaz K, Cabrera M, Jouve E, et al. Early Halt of a Randomized Controlled Study with 3% Hypertonic Saline in Acute Bronchiolitis. *Respiration*. 2017;94(3):251–7.
89. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM, Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014 Nov 3;19(9):485–98.
90. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. *Arch Dis Child*. 1992 May;67(5):586–91.
91. Morgan SE, Mosakowski S, Solano P, Hall JB, Tung A. High-Flow Nasal Cannula and Aerosolized β Agonists for Rescue Therapy in Children With Bronchiolitis: A Case Series. *Respir Care*. 2015 Sep 1;60(9):e161-5.
92. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain*. 2000 Feb;84(2–3):367–77.
93. Jin HS, Yum MS, Kim SL, Shin HY, Lee EH, Ha EJ, et al. The efficacy of the COMFORT scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation. *J Korean Med Sci*. 2007 Aug;22(4):693–7.

94. Hatfield LA, Meyer MA, Messing TM. A systematic review of the effects of repeated painful procedures in infants: Is there a potential to mitigate future pain responsivity? *J Nurs Educ Pract.* 2013;3(8):99–112.
95. Ternullo S. DA. Assessment and treatment of pain in children. *US Pharm.* 2015;40(5):HS11-HS20.
96. Walco GA, Conte PM, Labay LE, Engel R, Zeltzer LK. Procedural distress in children with cancer: self-report, behavioral observations, and physiological parameters. *Clin J Pain.* 2005;21(6):484–90.
97. Raeside L. Physiological measures of assessing infant pain: a literature review. *Br J Nurs.* 2011 Nov 23;20(21):1370–6.
98. Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain.* 2006 Nov;125(1):143–57.
99. Birnie KA, Hundert AS, Lalloo C, Nguyen C, Stinson JN. Recommendations for selection of self-report pain intensity measures in children and adolescents. *Pain.* 2019 Jan;160(1):5–18.
100. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: Current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Aug;11(4):237–45.
101. Dijk BM Van. The COMFORT Behavior Scale. 1996;105(1):33–6.
102. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs.* 1997;23(3):293–7.

103. Ramelet A-S, Rees N, McDonald S, Bulsara M, Abu-Saad HH. Development and preliminary psychometric testing of the Multidimensional Assessment of Pain Scale: MAPS. *Paediatr Anaesth*. 2007 Apr;17(4):333–40.
104. Bosch-Alcaraz A, Falcó-Pegueroles A, Jordan I. A literature review of comfort in the paediatric critical care patient. *J Clin Nurs*. 2018 Jul;27(13–14):2546–57.
105. van Dijk, M., Peters, W. B., van Deventer, P., & Tibboel D. The COMFORT Behavior scale: A tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005;105(1):33–6.
106. Maaskant J, Raymakers-Janssen P, Veldhoen E, Ista E, Lucas C, Vermeulen H. The clinimetric properties of the COMFORT scale: A systematic review. *Eur J Pain*. 2016 Nov;20(10):1587–611.
107. Bai J, Hsu L, Tang Y, Van Dijk M. Validation of the COMFORT Behavior Scale and the FLACC Scale for Pain Assessment in Chinese Children after Cardiac Surgery. *Pain Manag Nurs*. 2012;13(1):18–26.
108. Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS, et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med*. 1994 Jan;22(1):163–70.
109. Nelson JE, Puntillo KA, Pronovost PJ, Walker AS, McAdam JL, Ilaoa D, et al. In their own words: patients and families define high-quality palliative care in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Mar;38(3):808–18.
110. Ross CK, Frommelt G, Hazelwood L, Chang RW. The role of expectations in patient satisfaction with medical care. *J Health Care Mark*. 1987 Dec;7(4):16–26.

111. Sahin B, Yilmaz F, Lee KH. Factors affecting inpatient satisfaction: Structural equation modeling. *J Med Syst.* 2007;Feb;31(1):9-16.
112. Wood DL, McCaskill QE, Winterbauer N, Jobli E, Hou T, Wludyka PS, et al. A multi-method assessment of satisfaction with services in the medical home by parents of children and youth with special health care needs (CYSHCN). *Matern Child Health J.* 2009;Jan;13(1):5-17.
113. Brand K, Thorpe B. Pain assessment in children. Vol. 17, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2016. p. 270–3.
114. Morton NS. Pain assessment in children. *Paediatr Anaesth.* 1997;7(4):267–72.
115. Parker N, Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T. Analgesia nociception index: Evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):627–9.
116. Kakigi R, Inui K, Tamura Y. Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol.* 2005 Apr;116(4):743–63.
117. Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Oct;107(4):227–53.
118. Gjerstad AC, Wagner K, Henrichsen T, Storm H. Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics.* 2008 Oct 1;122(4):e848-53.
119. Solana MJ, Lopez-Herce J, Fernandez S, Gonzalez R, Urbano J, Lopez J, et al. Assessment of pain in critically ill children. Is cutaneous conductance a reliable tool? *J Crit Care.* 2015 Jun;30(3):481–5.

120. Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E. Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 2012 May;108(5):838–44.
121. Lewis M, Thomas D. Cortisol release in infants in response to inoculation. *Child Dev.* 1990 Feb;61(1):50–9.
122. Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M, et al. Postoperative pain. *Paediatr Anaesth.* 2008 May;18 Suppl 1(s1):36–63.
123. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar;20(1):161–80.
124. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci.* 2006 May;27(S2):s130–3.
125. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol.* 2008 Feb;77(2):174–82.
126. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2009;147(1–2):91–6.
127. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions: a selective review. *Clin Auton Res.* 2001 Dec;11(6):343–9.
128. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: First assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(2):149–55.

129. Zimmerman E, Thompson K. A pilot study: The role of the autonomic nervous system in cardiorespiratory regulation in infant feeding. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105(3):286–91.
130. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment. *Conf Proc . Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2011;2011:7747–50.
131. Kolcaba KY, Kolcaba RJ. An analysis of the concept of comfort. *J Adv Nurs.* 1991 Nov;16(11):1301–10.
132. Consejo interterritorial del sistema nacional de salud. Impulsar y armonizar la humanización de la asistencia en las unidades de cuidados intensivos pediátricas y neonatales. Acuerdo del pleno. 2013 Jul. 5. Punto 24 del Orden del Día.
133. Darquenne C, Fleming JS, Katz I, Martin AR, Schroeter J, Usmani OS, et al. Bridging the Gap Between Science and Clinical Efficacy: Physiology, Imaging, and Modeling of Aerosols in the Lung. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016 Apr;29(2):107–26.
134. Jaafar-Maalej C, Andrieu V, Elaissari A, Fessi H. Assessment methods of inhaled aerosols: technical aspects and applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009 Sep 29;6(9):941–59.
135. Dolovich M a. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care.* 2000;45(6):597–608.
136. Clark AR. The use of laser diffraction for the evaluation of the aerosol clouds generated by medical nebulizers. *Int J Pharm.* 1995;115(1):69–78.

137. Pilcer G, Vanderbist F, Amighi K. Correlations between cascade impactor analysis and laser diffraction techniques for the determination of the particle size of aerosolised powder formulations. *Int J Pharm.* 2008;358:75–81.
138. Zeng XM, MacRitchie HB, Marriott C, Martin GP. Correlation between inertial impaction and laser diffraction sizing data for aerosolized carrier-based dry powder formulations. *Pharm Res.* 2006;23(9):2200–9.
139. Stefan MS, Eckert P, Tiru B, Friderici J, Lindenauer PK, Steingrub JS. High flow nasal oxygen therapy utilization: 7-year experience at a community teaching hospital. *Hosp Pract.* 2018 Mar 15;46(2):73–6.
140. Dugernier J, Reychler G, Vecellio L, Ehrmann S. Nasal High-Flow Nebulization for Lung Drug Delivery: Theoretical, Experimental, and Clinical Application. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2019 May 14.
141. Valentin J. Guide for the Practical Application of the ICRP Human Respiratory Tract Model. *Ann ICRP.* 2002 Mar 16;32(1–2):13–4.
142. Laube BL, Adams GK, Norman PS, Rosenthal RR. The effect of inspiratory flow rate regulation on nebulizer output and on human airway response to methacholine aerosol. *J Allergy Clin Immunol.* 1985 Nov;76(5):708–13.
143. Brand P, Friemel I, Meyer T, Schulz H, Heyder J, Häußinger K. Total Deposition of Therapeutic Particles During Spontaneous and Controlled Inhalations. *J Pharm Sci.* 2000 Jun;89(6):724–31.
144. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011 Jun 1;37(6):1308–417.

145. Hernando Puente M, López-Herce Cid J, Bellón Cano JM, Villaescusa JU, Santiago Lozano MJ, Sánchez Galindo A. Factores pronósticos de evolución complicada en la bronquiolitis que requiere ingreso en cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr*. 2009 Jan;70(1):27–33.
146. Valencia-Ramos J, Mirás A, Cilla A, Ochoa C, Arnaez J. Incorporating a Nebulizer System Into High-Flow Nasal Cannula Improves Comfort in Infants With Bronchiolitis. *Respir Care*. 2018 Jul;63(7):886–93.
147. Zhou Y, Ahuja A, Irvin CM, Kracko D, McDonald JD, Cheng YS. Evaluation of Nebulizer Performance under Various Humidity Conditions. *J Aerosol Med*. 2005 Sep;18(3):283–93.
148. Bhashyam AR, Wolf MT, Marcinkowski AL, Saville A, Thomas K, Carcillo J a, et al. Aerosol delivery through nasal cannulas: an in vitro study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(2):181–8.
149. Ari A, Harwood R, Sheard M, Dailey P, Fink JB. In vitro comparison of heliox and oxygen in aerosol delivery using pediatric high flow nasal cannula. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Aug;46(8):795–801.
150. Perry SA, Kesser KC, Geller DE, Selhorst DM, Rendle JK, Hertzog JH. Influences of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the Vapotherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jun;14(5):e250-6.
151. Sunbul FS, Fink JB, Harwood R, Sheard MM, Zimmerman RD, Ari A. Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(11):1099–106.

152. Reminiac F, Vecellio L, Loughlin R Mac, Le Pennec D, Cabrera M, Vourch NH, et al. Nasal high flow nebulization in infants and toddlers: An in vitro and in vivo scintigraphic study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(3):337–44.
153. von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain.* 2007 Jan;127(1–2):140–50.
154. Ceelie I, de Wildt SN, de Jong M, Ista E, Tibboel D, van Dijk M. Protocolized post-operative pain management in infants; do we stick to it? *Eur J Pain.* 2012 May;16(5):760–6.
155. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, van Dijk M. Implementation of standard sedation management in paediatric intensive care: effective and feasible? *J Clin Nurs.* 2009 Sep;18(17):2511–20.
156. Malusky S. A Concept Analysis of Family-Centered Care in the NICU. *Neonatal Netw.* 2005 Nov;24(6):25–32.
157. Smith VC, Steelfisher GK, Salhi C, Shen LY. Coping with the neonatal intensive care unit experience: parents' strategies and views of staff support. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2012;26(4):343–52.
158. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, Wright JG. A taxonomy for responsiveness. *J Clin Epidemiol.* 2001 Dec;54(12):1204–17.
159. Liang MH. Longitudinal construct validity: establishment of clinical meaning in patient evaluative instruments. *Med Care.* 2000 Sep;38(9 Suppl):1184–90.

160. Migeon A, Desgranges FP, Chassard D, Blaise BJ, De Queiroz M, Stewart A, et al. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(12):1160–5.
161. Carnevale FA, Razack S. An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2002 Apr;3(2):177–80.
162. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, et al. Postoperative pain assessment in children: A pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *Br J Anaesth.* 2015;115(6):890–5.
163. C. Cremillieux, A. Makhlof, V. Pichot, B. Trombert HP. Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE) index. *Eur J Pain.* 2018; Jul;22(6):1071-1079.
164. Rakza T, Butruille L, Thirel L, Houfflin-Debargue V, Logier R, Storme L, et al. Short-term Impact of Assisted Deliveries: Evaluation Based on Behavioral Pain Scoring and Heart Rate Variability. *Clin J Pain.* 2018 May;34(5):445–9.
165. Boerlage AA, Ista E, de Jong M, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behavior scale: is a shorter observation period feasible?. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Mar;13(2):e124-5.
166. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput.* 2013 Dec 9;27(6):659–68.
167. Jiang M, Mieronkoski R, Syrjälä E, Anzarpour A, Terävä V, Rahmani AM, et al. Acute pain intensity monitoring with the classification of multiple physiological parameters. *J Clin Monit Comput.* 2019 Jun 26;33(3):493–507.

168. Ramos Fernández JM, Cordon Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validation of an acute bronchiolitis severity scale. *An Pediatr*. 2014 Jul;81(1):3–8.
169. Sokuri P, Heikkilä P, Korppi M. National high-flow nasal cannula and bronchiolitis survey highlights need for further research and evidence-based guidelines. *Acta Paediatr*. 2017 Dec;106(12):1998–2003.
170. Heikkilä P, Forma L, Korppi M. High-flow oxygen therapy is more cost-effective for bronchiolitis than standard treatment-A decision-tree analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Dec;51(12):1393–402.
171. Rashid M. Developing scales to evaluate staff perception of the effects of the physical environment on patient comfort, patient safety, patient privacy, family integration with patient care, and staff working conditions in adult intensive care units: a pilot study. *Crit Care Nurs Q*. 2007 Jul;30(3):271–83.
172. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Ferraz MB. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med*. 1999 Dec;25(12):1421–6.
173. Lawson N, Thompson K, Saunders G, Saiz J, Richardson J, Brown D, et al. Sound intensity and noise evaluation in a critical care unit. *Am J Crit Care*. 2010 Nov 1;19(6):e88-98; quiz e99.
174. Amoretti CF, Rodrigues GO, Carvalho PRA, Trotta E de A. Validation of sedation scores in mechanically ventilated children admitted to a tertiary pediatric intensive care unit. *Rev Bras Ter intensiva*. 2008 Dec;20(4):325–30.
175. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care*. 2009 May;14(3):122–30.

176. Andersen RD, Jylli L, Ambuel B. Cultural adaptation of patient and observational outcome measures: a methodological example using the COMFORT behavioral rating scale. *Int J Nurs Stud*. 2014 Jun;51(6):934–42.
177. Fagioli D, Evangelista C, Gawronski O, Tiozzo E, Broccati F, Ravà L, et al. Pain assessment in paediatric intensive care: the Italian COMFORT behaviour scale. *Nurs Child Young People*. 2018 Sep 10;30(5):27–33.

ABREVIATURAS

6. ABREVIATURAS

Oxigenoterapia de alto flujo (OAF)

Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)

Ventilación no invasiva (VNI)

Suero salino hipertónico (SSH)

Visual analogue scale (VAS)

Numeric rating scale (NRS)

COMFORT-Behavior scale (CBS)

Cuidados centrados en el paciente y en la familia (CCPF).

Sistema de nebulización convencional (SiNeC)

Sistema de nebulización integrado en oxigenoterapia de alto flujo (SiNeOAF)

Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE)

Fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂)

Frecuencia cardiaca (FC)

Frecuencia respiratoria (FR)

Saturación de oxígeno (SatO₂)

