

EL RINCÓN DEL FELLOW - MIR

Eficacia de la oxigenación apneica para evitar episodios de hipoxemia durante la intubación orotraqueal en pacientes pediátricos. Protocolo para un ensayo clínico randomizado

Antonella Wuyk Borja¹, Nadia Caballero¹, María Paz Ramirez¹, Marcos Orrego², Cynthia Ortiz², Viviana Pavlicich³

¹Residente de 2º año de Emergencias Pediátricas. ²Residente de 1º año de Emergencias Pediátricas. ³Coordinadora del Programa de Postgrado y Residencia en Urgencias y Emergencias Pediátricas. Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Universidad del Pacífico. Escuela de Postgrado. Especialización en Emergentología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay

Recibido el 13 de julio de 2022

Aceptado el 12 de septiembre de 2022

Palabras clave:

Hipoxemia
Oxigenación apneica
Intubación orotraqueal

Resumen

Antecedentes: La hipoxemia es la complicación más común de la intubación orotraqueal (IOT) en los niños críticos. El riesgo aumenta con el número de intentos. Existe evidencia sólida en adultos que el uso de oxigenación apneica (OA) prolonga el tiempo de apnea segura, disminuyendo los eventos de desaturación y aumentando el tiempo para obtener una intubación en el primer intento. Presentamos este proyecto de investigación debido a la escasa evidencia existente en Pediatría.

Hipótesis: La demostración de la eficacia de la OA durante la IOT en los niños gravemente enfermos atendidos en los Servicios de Urgencias Pediátricas (SUP) permitirá incluirla dentro de los protocolos de actuación y obtener una mejora en la seguridad del procedimiento.

Objetivo: El objetivo principal es determinar la eficacia de la OA en la disminución de episodios de hipoxemia durante la IOT en niños entre 1 mes y 18 años en el Servicio de Emergencia. Como objetivo secundario se plantea identificar si su administración aumenta el éxito de la intubación en el primer intento.

Método: Estudio clínico randomizado. La intervención consiste en administrar al grupo de estudio un flujo de oxígeno continuo según la edad, durante la IOT, a través de una cánula nasal simple. El grupo de referencia permanecerá como control. Un evaluador contabilizará el tiempo desde el inicio de la laringoscopia hasta el comienzo de la ventilación y el tiempo de caída de la saturación de oxígeno. Para el resultado primario, presencia de hipoxemia, se aplicará la tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado o Fisher. La comparación de las variables cuantitativas se hará con pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo a su distribución. Se seleccionarán las variables predictoras de hipoxemia en análisis univariante para construir el mejor modelo de regresión logística.

Dirección para correspondencia:

Dra. Antonella Wuyk Borja
Correo electrónico:
Anto_wuyk@hotmail.com

Key words:

Hypoxemia

Apneic oxygenation

Orotracheal intubation

EFFICACY OF APNEIC OXYGENATION TO AVOID EPISODES OF HYPOXEMIA DURING OROTRACHEAL INTUBATION IN PEDIATRIC PATIENTS. PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**Abstract**

Background: *Hypoxemia is the most common complication of oro-tracheal intubation (OTI) in critically ill children. The risk increases with the number of attempts. There is solid evidence in adults that the use of apneic oxygenation (OA) prolongs the time of safe apnea by decreasing desaturation events and increasing the time to obtain intubation on the first attempt. We present this research project due to the scarce existing evidence in pediatrics.*

Hypothesis: *The demonstration of the efficacy of OA during OTI in seriously ill children cared for in Pediatric Emergency Services (PED) will make it possible to include it within the action protocols and obtain an improvement in the safety of the procedure.*

Objective: *The main objective is to determine the efficacy of OA in reducing episodes of hypoxemia during IOT in children between 1 month and 18 years in the Emergency Service. As a secondary objective, it is proposed to identify if its administration increases the success of intubation in the first attempt.*

Method: *Randomized Clinical Study. The intervention consists of administering to the study group a continuous flow of oxygen according to age, during IOT, through a simple nasal cannula. The reference group will remain as a control. An evaluator will count the time from the start of laryngoscopy to the start of ventilation and the time to fall in oxygen saturation. For the primary outcome, presence of hypoxemia, the contingency table and the chi-square or Fisher test will be applied. The comparison of the quantitative variables will be done with parametric or non-parametric tests according to their distribution. The predictive variables of hypoxemia will be selected in univariate analysis to build the best logistic regression model.*

ANTECEDENTES

La intubación orotraqueal (IOT) es un procedimiento crítico y un desafío para los médicos de los Servicios de Urgencias Pediátricos (SUP). Para realizarlo, habitualmente se aplica la secuencia de intubación rápida (SIR)⁽¹⁾. Implica la administración de un agente paralizante y un sedante/analgésico con el objetivo de facilitar la intubación, mejorando la visualización, evitando el dolor, la ansiedad y reduciendo los efectos adversos (hipoxia, bradicardia, disminución del gasto cardiaco, aumento de la presión intracraneana, hipertensión arterial, injuria neurológica, paro cardiorrespiratorio)^(2,3).

Los pasos de la SIR son: historia enfocada (AMPLE), preparación (equipos, personal y fármacos), preoxigenación, premedicación (p. ej., atropina, lidocaína), sedación, parálisis e intubación.

La hipoxemia es la complicación más común de la intubación orotraqueal en los enfermos críticos⁽⁴⁾ y es un factor de paro cardiaco periprocedimiento y muerte en los pacientes de mayor riesgo⁽⁵⁾. El enfoque tradicional de evitar la desaturación durante la intubación es la preoxigenación⁽⁶⁾. Sin embargo, en pacientes críticos, agudamente enfermos, la preoxigenación es menos eficaz y a menudo insuficiente para evitar la desaturación incluso durante breves periodos de apnea^(7,8).

El riesgo de resultados adversos aumenta con el número de intentos de intubación orotraqueal y con el desarrollo de hipoxemia; prolongar el tiempo de apnea segura con una

oxigenación adecuada disminuiría los eventos de desaturación y aumentaría el tiempo necesario para obtener una intubación en el primer intento⁽⁹⁾.

Se considera tiempo de apnea segura al tiempo transcurrido hasta que un paciente desciende su nivel de saturación de oxígeno (SatO₂) hasta 88-90% durante la IOT. Por debajo de ese valor, la PaO₂ se ubica en la parte empinada de la curva de disociación de oxihemoglobina, pudiendo disminuir a valores críticos (< 70%) en cuestión de segundos, ocasionando arritmias o paro cardiorrespiratorio^(10,11).

En un estudio descriptivo de IOT en 93 pacientes pediátricos, realizado en nuestro centro durante un año, se observó al menos un episodio de saturación de oxígeno menor al 80% en 19 pacientes. El tiempo medio de las IOT fue de 3 minutos, lográndose el éxito en el primer o segundo intento en el 84%, siendo realizadas en su gran mayoría por el médico emergentólogo o el fellow de Emergentología⁽¹²⁾. Teniendo en cuenta lo referido, se inició un periodo de trabajo dirigido a la mejora de la seguridad durante el procedimiento de IOT, que incluyó la introducción de oxigenación apneica (OA).

La OA es una intervención que consiste en el suministro de un flujo constante de oxígeno en ausencia de ventilación, luego de la administración del fármaco paralizante durante la SIR. Tiene como objetivo prolongar el tiempo de apnea segura más allá de lo que se puede lograr con la preoxigenación. El oxígeno suplementario recibido a través de las fosas nasales permanece en los alvéolos durante la IOT, y es durante esta fase apneica farmacológica cuando la reserva de oxígeno en

el aparato respiratorio determina el mantenimiento de una saturación adecuada.

Durante la oxigenación en apnea, la tasa diferencial entre la absorción de oxígeno alveolar y la excreción de dióxido de carbono genera un gradiente de presión negativo, que da como resultado un flujo másico ventilatorio de gas desde el tracto respiratorio superior hacia los pulmones^(13,14). La OA depende de mantener un paso de aire permeable entre los pulmones y los espacios aéreos orofaríngeos, y un suministro continuo de oxígeno a los reservorios nasofaríngeos y orofaríngeos, permitiendo mantener la saturación arterial de oxígeno en niveles normales durante un periodo de tiempo prolongado⁽¹⁵⁾.

Fue evaluada en pacientes adultos como un medio para reducir la desaturación durante la IOT, con buenos resultados⁽¹⁶⁾. Los estudios también sugieren que la OA puede proporcionar una ventana segura de varios minutos para el manejo de las vías respiratorias en niños, aunque su uso no está aún instalado⁽¹⁷⁾. Se hipotiza que debido al alto consumo de O₂ en los niños, la baja capacidad residual en comparación con los adultos, y la reducida tolerancia a la apnea, la oxigenación apneica tendría el beneficio de prolongar el tiempo de apnea seguro durante la intubación⁽¹⁸⁾.

Los métodos de administración de oxígeno durante la OA son aquellos que pueden iniciarse antes del abordaje de la vía aérea, como la oxigenación nasal suplementaria a flujos bajos o altos. Existen diferentes dispositivos que pueden utilizarse para la administración de oxígeno durante la apnea inducida en la IOT, incluyen máscara facial, cánula nasal, catéter nasofaríngeo, dispositivos supraglóticos, broncoscopio rígido, tubo traqueal y cánula nasal de alto flujo⁽¹⁹⁾. Decidimos utilizar cánula nasal simple en el estudio por ser un método sencillo que no demora ni interfiere con el procedimiento de IOT.

Existen pocos estudios en pacientes pediátricos, en su mayoría observacionales de carácter retrospectivo que describen beneficios de la OA. En una cohorte con diseño de antes y después, se reportó una mayor frecuencia y severidad de las desaturaciones durante el periodo preimplementación de la intervención^(9,16,20).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos propusimos establecer la eficacia de la OA, utilizando una cánula nasal estándar para mantener una saturación > 90%, frente al procedimiento de IOT habitual. Se definió como segundo objetivo determinar si el uso de OA aumentará el éxito de la intubación en el primer intento.

El uso de OA en Pediatría no está actualmente extendido en Latinoamérica, ni es parte del protocolo de IOT en nuestro servicio. Si demostrara ser eficaz en disminuir los episodios de hipoxia y favorecer el éxito en el primer intento de intubación podría ser incluida dentro de los protocolos de actuación.

HIPÓTESIS

La demostración de la eficacia de la OA durante la IOT en los niños gravemente enfermos atendidos en los Servicios de Urgencias Pediátricos (SUP) permitirá incluirla dentro de los protocolos de actuación y obtener una mejora en la seguridad del procedimiento.

OBJETIVO

El objetivo principal es determinar la eficacia de la OA en la disminución de episodios de hipoxemia durante la IOT en niños de entre 1 mes y 18 años en el Servicio de Emergencia. Como objetivo secundario se plantea identificar si su administración aumenta el éxito de la intubación en el primer intento.

MÉTODO

Diseño

Estudio Clínico Randomizado (ECR).

Línea de tiempo

Los pacientes serán incorporados al estudio si necesitan manejo avanzado de la vía aérea con IOT. Se estima una duración aproximada de la etapa de enrolamiento de dos años basados en la media de intubaciones en el SUP investigado.

Población de pacientes

Niños de 1 mes a 18 años que requieran intubación orotraqueal durante su atención en el SUP de un hospital pediátrico clasificado como centro de atención terciario. Los niños menores de un mes no fueron incluidos por el posible riesgo de la hiperoxigenación en ese rango etario.

Criterios de inclusión

- Niños de entre 1 mes y 18 años en quienes se practica IOT en el DEP.
- Tener el consentimiento informado por escrito de los padres.

Criterios de exclusión

- Paro cardiorrespiratorio.
- Sospecha clínica o diagnóstico confirmado de traumatismo facial severo que impide la colocación de cánula nasal.
- Cardiopatía congénita cianósante.
- Malformaciones craneofaciales.

Aprobación por el Comité de Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional. Se solicitará el consentimiento informado por escrito de un representante legalmente autorizado (padres o tutores) antes del enrolamiento en el estudio, cuando el tiempo y la capacidad de comprensión de la información lo permita. Sin embargo, debido a la estrecha ventana terapéutica y al alto compromiso emocional al que puede estar sujeto el autorizante, se podrá también proceder a dar el consentimiento en forma diferida. Se consideró este método de inscripción éticamente adecuado para condiciones que amenazan la vida cuando los pacientes pueden beneficiarse de la investigación y no es factible obtener un consentimiento informado prospectivo, basándose en regulaciones internacionales^(21,22).

Aleatorización y ocultamiento de la asignación

Los participantes que requieran intubación orotraqueal enrolados durante el periodo de estudio serán previamente

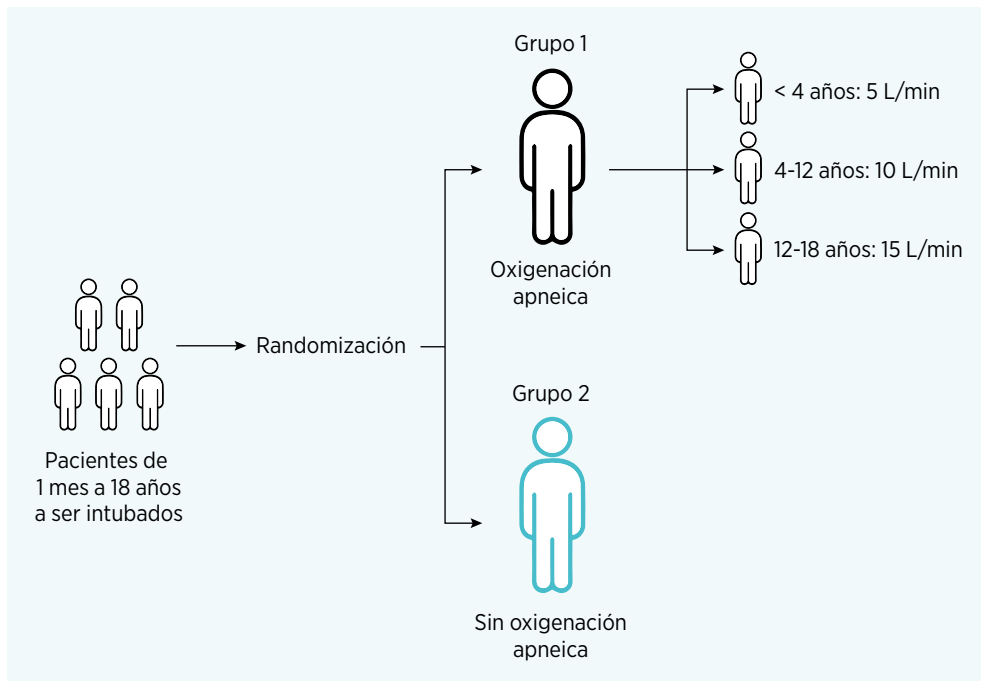


FIGURA 1. Vista esquemática del diseño del estudio.

randomizados por el método de aleatorización por bloques de 10 pacientes, para asegurar un balance periódico en el número de sujetos asignados. Se colocarán en sobres opacos, secuencialmente enumerados y sellados, conteniendo la asignación del tratamiento a recibir. La asignación de la intervención cánula nasal con flujo de O₂ o ninguna, se revelará una vez que se haya confirmado la elegibilidad (Figura 1). Ambos grupos recibirán previamente preoxigenación durante tres minutos con mascarilla facial con reservorio posterior a la administración de la sedación, según el protocolo de SIR. Debido a la naturaleza de las intervenciones, no es posible cegar a los pacientes ni a los médicos.

Intervención

Consiste en administrar un flujo de oxígeno continuo durante la IOT a través de las narinas con una cánula nasal simple.

Se realizará la intervención solamente en el grupo 1 (G1). El grupo 2 actuará como control.

A todos los pacientes se les realizará la IOT cumpliendo todos los pasos de la SIR: historia enfocada, preparación, preoxigenación, premedicación, sedación, parálisis e intubación. La preoxigenación se realizará con O₂ al 100%, en los pacientes con respiración espontánea con una máscara de no reinhalación durante tres minutos y en los pacientes apneicos o con respiración inadecuada se aplicará ventilación a presión positiva con bolsa-máscara⁽²³⁾.

La premedicación y las drogas usadas para sedación y parálisis serán decididas por el operador y registradas como variables de análisis para evitar factores de confusión. El operador determinará la presencia o no de vía aérea difícil.

Grupo 1. En el brazo de intervención, los sujetos recibirán oxígeno por cánula nasal del tamaño adecuado a las narinas del niño, una vez que se haya administrado la droga que ocasiona parálisis muscular. El flujo de oxígeno será de 5, 10 y 15 litros por minuto en los menores de 4 años, entre 4 a 12 años y de 12 a 18 años, respectivamente⁽⁴⁾, y se continuará administrando durante la IOT hasta finalizar el procedimiento.

Grupo 2 (control): en el brazo control se seguirá el mismo protocolo de manejo avanzado de la vía aérea que en el G1 sin realizar la intervención.

Un evaluador cronometrará el tiempo de inicio de la laringoscopia hasta el comienzo de la ventilación y el tiempo de caída de la SatO₂ en menos del 90%. Esta medición se realizará en cada uno de los intentos de IOT, cuya frecuencia será también evaluada.

Se registrará si se realiza la intubación con laringoscopia directa o videolaringoscopia y el entrenamiento estimado del operador según su grado de especialización.

Se consignará la situación fisiopatológica, según el Triángulo de Evaluación Pediátrica⁽²⁴⁾, que origina la indicación de la intubación y si el paciente presenta una enfermedad respiratoria con afección pulmonar (Tabla 1).

Tamaño de la muestra

Se determinó que la proporción de eventos hipoxémicos en el grupo de referencia fue del 25%⁽⁷⁾. Planteamos como hipótesis alternativa que sí hay diferencias en el porcentaje de episodios de hipoxemia entre los grupos con y sin oxigenación apneica durante la intubación. Se esperará un 10% de presencia de eventos hipoxémicos en el grupo experimental, derivándose una diferencia del 15%. La inclusión de 193 niños, 97 en cada grupo, proporcionará un poder del 80% para detectar una reducción en la presencia del evento ($\beta = 0,20$). Se aplicará un error tipo I estándar del 5% $\alpha = 0,05$ de dos colas, estableciéndose así el nivel de significación estadística en ese valor. Si al incluir los 193 pacientes no se lograran los 34 eventos del punto final principal, se continuará la inclusión hasta lograr ese número de eventos.

Eventos adversos (EA)

Los investigadores del sitio son responsables de registrar todos los EA durante la IOT. Se considerarán los siguientes EA:

- SatO₂ \leq 80%.
- SatO₂ \leq 70%.

TABLA 1. Definición de variables.

VARIABLES	DEFINICIÓN
Hipoxemia	Caída de la SatO ₂ por debajo del 90%, medida con saturometría
Tiempo de desaturación	Tiempo de SatO ₂ menor al 90% cuando se produce hipoxemia durante la IOT
Edad	Edad cronológica en meses
Peso	Se medirá en kilogramos o estimado con la cinta de Broselow
Diagnóstico fisiopatológico	Resultado de la evaluación del Triángulo de Evaluación Pediátrica en el momento de la intubación
Drogas para IOT	Drogas utilizadas para la realización de SIR (premedicación, sedación, parálisis)
Patologías más frecuentes	Diagnóstico clínico que origina la necesidad de IOT
Patología respiratoria pulmonar	Afección clínica respiratoria baja, aguda o crónica
Presencia o presunción de vía aérea difícil (VAD)	Situación en la que un médico entrenado experimenta dificultad con la ventilación con máscara facial, la laringoscopia o la intubación. Se registrará la presencia de: a) alteración en la evaluación externa: cara, cuello; b) Mallampati grado IV; c) obstrucción de la vía aérea; d) inmovilidad cervical
Entrenamiento del operador	Especialización del médico que realiza el procedimiento de IOT (medicina de Emergencia Pediátrica, Cuidados Intensivos, Anestesiología, Pediatría, Fellow de Emergencia o Terapia Intensiva)
Cambio de operador	Cambio de médico que realiza la intubación
Método de intubación	Herramienta utilizada para la intubación (laringoscopia directa, videolaringoscopia)
Número de intentos	Número de intentos de IOT hasta el control de la vía aérea
Tiempo para la intubación	Tiempo total en segundos en el que se realiza la IOT, contabilizado desde el inicio de la laringoscopia hasta el comienzo de la ventilación asistida
Presencia de efectos adversos	Problema médico atribuido al procedimiento de IOT: <ul style="list-style-type: none"> • SatO₂ ≤ 80% • SatO₂ ≤ 70% • Bradicardia (frecuencia cardíaca ≤ a 60 lpm) • Paro cardiorrespiratorio • Interferencia de la cánula nasal en la ventilación con bolsa y máscara

IOT: intubación orotraqueal; O₂: oxígeno; SIR: secuencia de intubación rápida; SatO₂: saturación de oxígeno.

- Bradicardia.
- Paro cardiorrespiratorio.
- Interferencia de la cánula nasal en la ventilación bolsa máscara.

Procesamiento de datos y plan de análisis

Se realizará con spss⁽²¹⁾ aplicando el criterio de superioridad para la prueba (p). Las variables cualitativas se expresarán en % y las cuantitativas lo harán según su distribución, en medianas con rangos intercuartílicos las de distribución no gaussianas y con medias y desvío estándar las de distribución normal. Para determinar la diferencia entre los grupos sobre la presencia o no de hipoxia, se aplicará a las tablas de contingencia la prueba de Chi-cuadrado o Fisher. El tiempo de duración del episodio de hipoxia se medirá en segundos y se determinará la diferencia entre los grupos con las pruebas de Mann Whitney, si la distribución es anormal, o con T de Student si es normal. Los niños menores de 10 kg, debido a su baja reserva de oxígeno y mayor frecuencia de vía aérea difícil, serán analizados como un subgrupo.

Se seleccionaron las variables que en el análisis univariante resulten con $p < 0,05$ como posibles variables predictoras de hipoxemia para construir el mejor modelo de regresión logística.

Significancia y mejora de la calidad

Si la utilización de oxigenación apneica demostrara ser eficaz en disminuir los episodios de hipoxia y favorecer el

éxito en el primer intento de intubación en los niños gravemente enfermos atendidos en las Emergencias, podría ser incluida dentro de los protocolos de actuación de los SUP, considerándose una mejora en la calidad de la asistencia clínica y en la seguridad de este procedimiento.

AGRADECIMIENTOS

A las Dra. Laura Morilla y Mirta Mesquita del Departamento de Urgencia y Coordinación de Investigación, Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu, por su contribución en la elaboración de este protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Okubo M, Koichiro G, Yusuke H, Yukiko N, Kohei H; On behalf of the Japanese Emergency Medicine Network Investigators. The effectiveness of rapid sequence intubation (RSI) versus non-RSI in Emergency Department: an analysis of multicenter prospective observational study. *Int J Emerg Med.* 2017; 10(1): 1.
2. Kerrey B, Rinderknecht, A, Geis G, Nigrovic L, Mittiga M. Rapid sequence intubation for pediatric emergency patients: higher frequency of failed attempts and adverse effects found by video review. *Ann Emerg Med.* 2012; 60(3): 251-9.
3. Rinderknecht A, Mittiga M, Meinen-Derr J, Geis G, Kerrey B. Factors associated with oxyhemoglobin desaturation during rapid sequence intubation in a Pediatric Emergency Department:

- Findings from multivariable analyses of video review data. *Acad Emerg Med.* 2015; 22(4): 431-40.
4. Griesdale DEG, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1835-42.
 5. Simpson GD, Ross MJ, McKeown DW, Ray DC. Tracheal intubation in the critically ill: a multi-centre national study of practice and complications. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 792-9.
 6. Farmery AD, Roe PG. A model to describe the rate of oxyhaemoglobin desaturation during apnoea. *Br J Anaesth.* 1996; 76: 284-91.
 7. Mort TC. Preoxygenation in critically ill patients requiring emergency tracheal intubation. *Crit Care Med.* 2005; 33: 2672-5.
 8. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. *Ann Emerg Med.* 2012; 59: 165-75.e1.
 9. Mortimer T, Burzynski J, Kesselman M, Vallance J, Hansen G. Apneic oxygenation during rapid sequence intubation in critically ill children. *J Pediatr Intensive Care.* 2016; 5(1): 28-31.
 10. Lumb AB. *Nunn's applied respiratory physiology.* 7th ed. Oxford: Churchill Livingstone; 2010.
 11. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. *Ann Emerg Med.* 2012; 59(3): 165-75.
 12. Cespedes L, Gonzalez S, Morilla L, Pavlicich V. Evaluación del manejo avanzado de la vía aérea en un Departamento de Emergencias Pediátricas. *Pediatría (Asunción).* 2019; 46(3): 185-90.
 13. Rudlof B, Hohenhorst W. Use of apneic oxygenation for the performance of pan-endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 149(2): 235-9.
 14. Frumin MJ, Epstein RM, Cohen G. Apneic oxygenation in man. *Anesthesiology.* 1959; 20: 789.
 15. Bartlett RG Jr, Brubach HF, Specht H. Demonstration of ventilatory mass flow during ventilation and apnea in man. *J Appl Physiol.* 1959; 14: 97.
 16. Chua MT, Khan FA, Ng WM, Lu Q, Low MJW, Yau YW, et al. Pre- and Apneic high flow oxygenation for RAPid sequence intubation in The Emergency department (Pre-AeRATE): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. *Trials.* 2019; 20(1): 195.
 17. Kleine-Brueggene M, Grosshauser M, Greif R. Apneic oxygenation in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022; 35(3): 361-6.
 18. Mort TC. Emergency tracheal intubation: complications associated with repeated laryngoscopic attempts. *Anesth Analg.* 2004; 99: 607-13.
 19. Lyons C, Callaghan M. Uses, and mechanisms of apneic oxygenation: a narrative review. *Anaesthesia.* 2019; 74(4): 497-507.
 20. Vukovic AA, Hanson HR, Murphy SL, Mercurio D, Sheedy CA, Arnold DH. Apneic oxygenation reduces hypoxemia during endotracheal intubation in the pediatric emergency department. *Am J Emerg Med.* 2019; 37(1): 27-32.
 21. Menon K, O'Hearn K, McNally JD, Acharya A, Wong HR, Lawson M, et al. Comparison of Consent Models in a Randomized Trial of Corticosteroids in Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(11): 1009-18.
 22. The National Health and Medical Research Council tARCaUA. National Statement on Ethical Conduct in Human Research Commonwealth of Australia, Canberra2007 (updated 2018) [Available from: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/national-statement-ethical-conduct-human-research-2007-updated-2018>].
 23. Gerardi MJ, Sacchetti AD, Cantor RM, Santamaria JP, Gausche M, Lucid W, et al. Rapid-sequence intubation of the pediatric patient. Pediatric Emergency Medicine Committee of the American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med.* 1996; 28(1): 55-74.
 24. American Academy of Pediatrics. *APLS: The Pediatric Emergency Medicine Resource.* 6th ed. Jones & Bartlett Pub (Ma); 2016.