



ORIGINAL

Impacto clínico de la implantación de la ventilación por alto flujo de oxígeno en el tratamiento de la bronquiolitis en una planta de hospitalización pediátrica

F. González Martínez*, M.I. González Sánchez y R. Rodríguez Fernández

Departamento de Pediatría, Sección de Pediatría Lactantes, Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 9 de septiembre de 2012; aceptado el 29 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 24 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis aguda;
Insuficiencia respiratoria;
Sistema de alto flujo de oxígeno;
Planta hospitalización

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia y la seguridad del sistema de alto flujo de oxígeno de aire caliente y humidificado para el tratamiento de la bronquiolitis aguda moderada-grave en las plantas de hospitalización de un hospital terciario.

Métodos: Estudio prospectivo observacional de los pacientes diagnosticados de bronquiolitis ingresados en planta en un hospital terciario que fueron tratados con ventilación con alto flujo (sistema Fisher & Paykel®). Se evaluaron horariamente los parámetros clínicos y cardiorrespiratorios durante el tratamiento.

Resultados: Se incluyó a 25 pacientes, con una mediana de 2 meses (rango 0,6-11 meses). El 75% de ellos fueron VRS positivos. Las indicaciones del alto flujo fueron: progresión de la dificultad respiratoria (Wood-Downes ≥ 8) (88%), pausas de apnea (8%) y desaturación (4%). La mediana de días de tratamiento fue de 4 días (rango 3-7 días), con una mediana de 9 días totales de ingreso (rango 8-12 días). El alto flujo produjo una disminución significativa de los parámetros cardiorrespiratorios frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, produciendo una mejoría significativa de la escala de Wood-Downes (desde $10 \pm 1,21$ hasta $3 \pm 0,77$; $p = 0,001$). No se observaron efectos adversos. Precisarón ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCIP) 5 pacientes (20%), por lo que se evitaron un 80% de los ingresos en la UCIP con este método.

Conclusiones: La ventilación con alto flujo consigue una mejoría significativa de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y de la escala de gravedad en los pacientes con bronquiolitis. Permite un tratamiento de estos pacientes en planta de hospitalización, sin asociar efectos adversos, reduciendo los ingresos en la UCIP.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felipe.gonzalezm@yahoo.es (F. González Martínez).

KEYWORDS

Acute bronchiolitis;
Respiratory failure;
High-flow oxygen
system;
Ward hospitalisation

Clinical impact of introducing ventilation with high flow oxygen in the treatment of bronchiolitis in a paediatric ward**Abstract**

Objective: To analyse the safety and efficacy of high-flow oxygen therapy for treatment of moderate to severe bronchiolitis in children admitted to the paediatric hospital wards.

Methods: A prospective observational study was conducted on children < 18 months of age with bronchiolitis admitted to the paediatric ward of a tertiary-care teaching hospital during the 2011-12 respiratory season. Children were treated with a high-flow ventilation system (Fisher & Paykel). Clinical and cardio-respiratory parameters were evaluated every hour for the duration of therapy.

Results: A total of 25 patients, with a median age of 2 months (range: 0.6-11 months) were included. Respiratory syncytial virus (RSV) was positive in 75% of cases. Indications for high-flow therapy included: progressive respiratory distress (Wood-Downes ≥ 8) (88%), apnoea (8%) and desaturation (4%). Median duration of therapy was 4 days (range: 3-7 days), with a median of 9 days in hospital (range: 8-12 days). High flow therapy was associated with a significant decrease in cardio-respiratory parameters, heart rate, respiratory rate, which resulted in a significant improvement of the Wood-Downes Score (from 10 ± 1.21 to 3 ± 0.77 , $P = .001$). No adverse effects were observed. Five patients (20%) were admitted to the Paediatric Intensive Care Unit (PICU), which represents an 80% reduction of PICU admissions compared with historic data of previous years.

Conclusions: High-flow ventilation therapy achieved a significant improvement in heart rate, respiratory rate, and scale of severity in patients with bronchiolitis. This novel therapeutic strategy allows safe management of bronchiolitis patients in the regular ward, reducing admissions to the PICU.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La bronquiolitis aguda es la causa más frecuente de hospitalización en lactantes menores de 12 meses de edad. Cada año ingresan en EE. UU. entre 50 y 82.000 lactantes con el diagnóstico de bronquiolitis aguda, fundamentalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS), lo que supone un impacto económico entre 365 y 585 millones de dólares. Asimismo, entre el 10 y el 16% precisan ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), con el consiguiente impacto económico¹⁻⁵.

El soporte respiratorio en lactantes con bronquiolitis grave clásicamente se ha realizado en la UCIP, mediante la administración de oxígeno a través de dispositivos de ventilación no invasiva (CPAP/BiPAP), que han demostrado ampliamente que mejoran las escalas clínicas de gravedad, disminuyen la frecuencia y la dificultad respiratoria, aunque en ocasiones son mal toleradas por los lactantes. En los casos más graves, un pequeño porcentaje, inferior al 2%, los pacientes precisan intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva^{6,7}.

El sistema de alto flujo de oxígeno caliente y humidificado, administrado mediante cánulas nasales, se ha instaurado en los últimos años en las UCIP como una terapia ventilatoria no invasiva, que permite administrar flujos de oxígeno, desde 5 hasta 40 l/min, con algunos sistemas, como por ejemplo con el dispositivo de VapoTherm^{®8} o el sistema Fisher & Paykel^{®9}. Esta técnica permite administrar cierto nivel de presión positiva continua, que algunos estudios realizados en neonatos han estimado entre 1,7 y 4,8 cmH₂O¹⁰.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido describir la eficacia y la seguridad del sistema de alto flujo de oxígeno de aire caliente y humidificado en las plantas de hospitalización pediátrica de un hospital terciario en la indicación bronquiolitis aguda moderada-grave.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyó a todos los lactantes menores de 18 meses diagnosticados de bronquiolitis aguda con dificultad respiratoria moderada-grave que fueron tratados con sistema de alto flujo de aire caliente y humidificado (Fisher & Paykel[®]).

El sistema de alto flujo de Fisher & Paykel[®] (MR850[®] humidification system; Fisher & Paykel Healthcare) comenzó a utilizarse en las plantas de hospitalización de pediatría de nuestro hospital en febrero del 2011. La administración de oxígeno se aplicaba inicialmente con un flujo de 10 l/min, que se iba incrementando hasta 12 l/min y, posteriormente, hasta un máximo de 15 l/min, según el trabajo respiratorio. La FiO₂ se administraba inicialmente al 100%, permitiendo disminuirla de acuerdo con la saturación transcutánea de oxígeno. Las cánulas nasales utilizadas dependían de la edad y del peso del paciente, de tal modo que realizaran una correcta oclusión nasal.

La implantación de este sistema de ventilación se ha acompañado de una actualización en terapias ventilatorias no invasivas, realizándose docencia previa al personal de enfermería. Los pacientes fueron monitorizados de forma cardiorrespiratoria durante el tratamiento, con estrecha

Tabla 1 Escala de Wood-Downes (modificada por Ferrés)

Puntos	Sibilancias	Tiraje	FR (rpm)	FC (lpm)	Ventilación	Cianosis
0	No	No	< 30	< 120	Buena, simétrica	No
1	Final espiración	Subcostal, intercostal inferior	31-45	> 120	Regular, simétrica	Sí
2	Toda espiración	Previo, supraclavicular y aleteo nasal	46-60		Muy disminuida	
3	Inspiración y espiración	Previo, intercostal superior y supraesternal	> 60		Tórax silente	

Bronquiolitis leve 1-3 puntos, moderada 4-7 puntos, grave 8-14 puntos.

supervisión médica y de enfermería durante las primeras horas, y posteriormente según la evolución clínica. Se excluyó a los pacientes con traqueostomía y malformaciones anatómicas que imposibilitaran su uso, como labio leporino, paladar hendido, etc.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de bronquiolitis aguda, que presentaron progresión de la dificultad respiratoria y/o presentaron alguna complicación. El diagnóstico de la gravedad de los pacientes se realizó mediante la escala clínica de Wood-Downes (tabla 1)¹¹. Los pacientes que ingresaron en la planta de pediatría fueron evaluados por pediatras generales y en el caso de progresión de la sintomatología fueron incluidos dentro del protocolo de tratamiento del alto flujo.

Los criterios de inclusión fueron coincidentes con algunos criterios de ingreso en la UCIP, precisando al menos uno de los siguientes criterios:

- Progresión de la dificultad respiratoria, asociada a frecuencia respiratoria (FR) mayor de 60 rpm en mayores de un mes, o mayor de 70 rpm en menores de un mes, o dificultad respiratoria grave con escala de Wood-Downes igual o superior a 8.
- Disminución mantenida de la saturación de oxígeno (< 88%) o pCO₂ mayor de 70 mmHg en sangre venosa.
- Pausas de apnea, en número de al menos 3 episodios en una hora.

Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, peso, edad gestacional, antecedentes personales de interés, test rápido VRS. Se realizó un registro temporal durante el tratamiento de los siguientes parámetros: temperatura, frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardiaca (FC), saturación, escala de gravedad (Wood-Downes), tiraje subcostal, intercostal, supraesternal, aleteo nasal y cianosis. Los parámetros fueron analizados en el momento de la indicación del alto flujo, en la primera hora, a las 3, 6, 12 y 24 h del inicio de la terapia y, posteriormente, de forma diaria.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 18. Para el estudio de asociaciones estadísticas se utilizó el análisis simple. Se emplearon el test de la chi al cuadrado para las variables cualitativas, el test de Fisher para las variables cuantitativas y el test de Student para la comparación de variables independientes. Para el análisis de la evolución de la FR y FC se utilizó la prueba de la t de Student de medidas repetidas y para la evolución de

la escala de gravedad la prueba de Wilcoxon. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó a 25 pacientes con bronquiolitis aguda tratados con alto flujo durante la época epidémica 2011-2012, de un total de 350 bronquiolitis ingresadas en ese periodo. La mediana de edad fue de 2 meses (rango 0,6-11 meses). En el 75% de los pacientes el VRS fue positivo. Las indicaciones para el tratamiento con oxigenoterapia con alto flujo fueron: progresión de la dificultad respiratoria, con Wood-Downes ≥ 8 (88%), pausas de apnea (8%) y desaturación mantenida (4%). El 36% de los pacientes presentaban alguna enfermedad de base, fundamentalmente prematuridad (5 pacientes), con edades gestacionales comprendidas entre las 32 y las 35 semanas, y ninguno de ellos con displasia broncopulmonar.

El tratamiento con alto flujo se administró hasta un máximo de 15 l/min, pudiendo reducir a una FiO₂ inferior al 50% en el 95% de los casos en las primeras horas de tratamiento. El 90% de los pacientes habían recibido oxigenoterapia previa en cualquiera de sus modalidades (gafas nasales, mascarilla con reservorio, Venturi), aunque un 12% de ellos fueron tratados directamente con alto flujo debido a la escala clínica de gravedad elevada que presentaban al inicio del cuadro.

El tratamiento con alto flujo produjo una disminución significativa de los parámetros cardiorrespiratorios, con una mejoría rápida y progresiva de la FC y FR, como se puede observar en las figuras 1 y 2, respectivamente. A partir de las primeras 3 h del tratamiento se observó una disminución estadísticamente significativa de la FR y FC tras el inicio del tratamiento con alto flujo de oxígeno ($p < 0,05$).

Con el tratamiento de alto flujo se consiguió mantener las saturaciones de oxígeno por encima del 95% en todos los casos. Asimismo, se produjo una mejoría significativa de la escala de gravedad (Wood-Downes) desde las primeras horas del inicio hasta el momento de la retirada (desde $10 \pm 1,21$ hasta $3 \pm 0,77$; $p < 0,001$), como se observa en la figura 3. El primer signo de mejoría de los pacientes fue la desaparición del tiraje supraesternal y el aleteo nasal, que desaparecieron de forma significativa en las primeras 6 h de tratamiento ($p < 0,05$). El tiraje intercostal desapareció de forma significativa a las 72 h de tratamiento ($p < 0,05$).

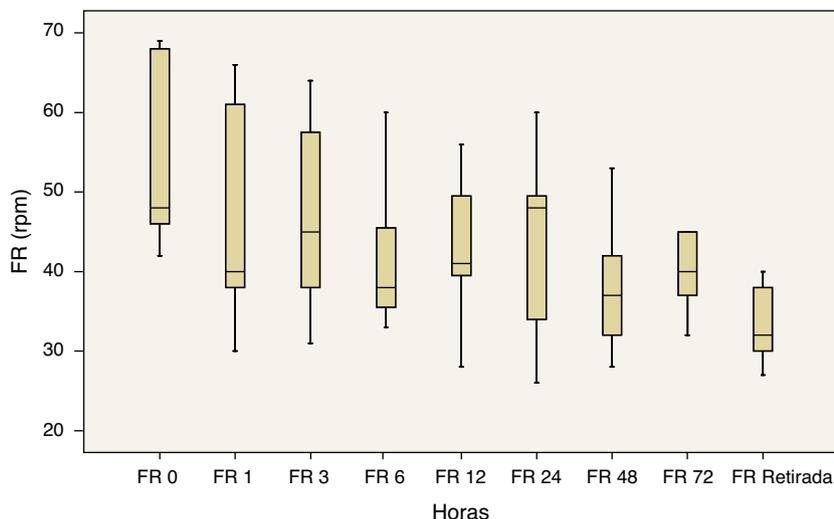


Figura 1 Evolución temporal de la FR a lo largo de las horas (FR 0 es la FR previa al inicio del tratamiento con alto flujo).

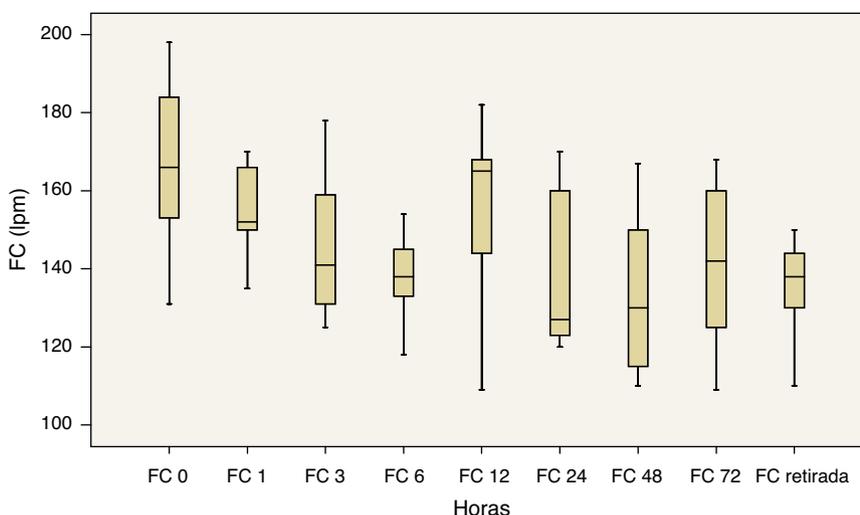


Figura 2 Evolución temporal de la FC a lo largo de las horas (FC 0 es la FC previa al inicio del tratamiento con alto flujo).

El tiraje subcostal había desaparecido de forma significativa en el momento de retirada del alto flujo ($p < 0,05$).

Se realizó una radiografía de tórax en el 75% de los pacientes, detectando hasta en un 50% de los pacientes neumonía/atelectasia. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento con alto flujo, siendo bien tolerado en todos los pacientes, sin efectos secundarios, y sin tener que ser retirado en ningún paciente. Asimismo, la oxigenoterapia con alto flujo permitió un adecuado aporte nutricional, pudiendo recibir nutrición enteral por sonda nasogástrica el 66% de los pacientes desde el inicio del tratamiento, permitiendo aporte enteral u oral en el resto de los casos en los siguientes 2 o 3 días de tratamiento.

La mediana de días de tratamiento con alto flujo fue de 4 días (rango 3-7 días), con una mediana de 9 días totales de ingreso (rango 8-12 días), sin encontrar diferencias en el grupo de pacientes prematuros. Precisaron ingreso en la UCIP 5 pacientes (20%), por lo que se evitaron un 80% de ingresos en la UCIP con este método, con una reducción significativa del porcentaje de ingreso en la UCIP por esta

afección (4,8%), respecto a la mediana de ingreso de pacientes procedentes de la planta de las 3 temporadas anteriores (12,6%) (tabla 2). Este hecho supuso la no utilización de una cama de la UCIP durante toda la época epidémica (100 días) con el consiguiente impacto económico y ahorro de recursos en nuestro hospital. De los pacientes que ingresaron en la UCIP, uno fue tratado con ventilación invasiva y 4, con ventilación no invasiva.

Tabla 2 Porcentaje de bronquiolitis que precisa ingreso en la UCIP desde la planta de hospitalización en comparación con las estaciones previas

Periodo	2008-2011	2011-2012	p
Total ingresos bronquiolitis	832	350	
Ingresos UCIP desde planta	105 (12,6%)	17 (4,8%)	< 0,05

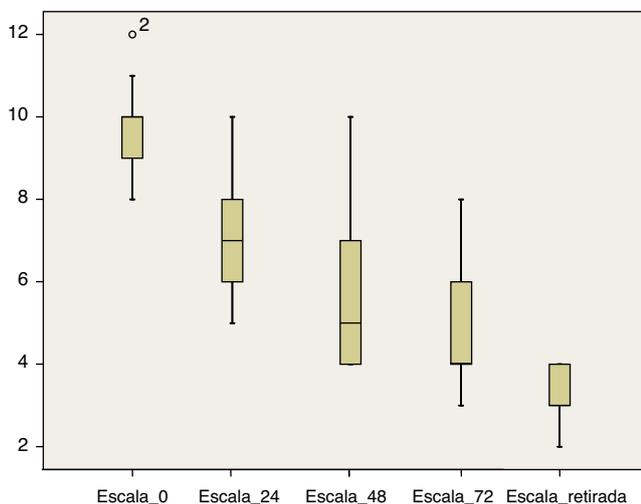


Figura 3 Evolución temporal de la escala de Wood-Downes a lo largo de los días (0 es la hora previa al tratamiento con alto flujo).

Discusión

Este trabajo constituye uno de los primeros estudios prospectivos en el que se analizan la eficacia y la seguridad del tratamiento de la bronquiolitis aguda moderada-grave en las plantas de hospitalización pediátrica con alto flujo caliente y humidificado con el dispositivo Fisher & Paykel, lo que constituye un importante avance en el plano terapéutico de la bronquiolitis aguda, como analizaremos a continuación.

Diversos trabajos han demostrado que los métodos de ventilación no invasiva de presión positiva en la vía aérea son el tratamiento de elección de bronquiolitis aguda grave en el momento actual, siendo demostradas su eficacia y su seguridad en el tratamiento de estos pacientes en las UCIP. De este modo, algunos estudios demuestran que la ventilación mecánica no invasiva (fundamentalmente CPAP) en el tratamiento de la bronquiolitis no solo disminuye los rangos de intubación, sino que también disminuye los porcentajes de neumonía asociadas a ventilación mecánica. Asimismo, reduce la duración del tiempo dependiente de oxigenoterapia, ya que produce una descarga de los músculos respiratorios, mejorando el distrés respiratorio y el aclaramiento del CO_2 ^{6,7,12}.

Algunos trabajos han demostrado la eficacia del alto flujo mediante el sistema Fisher & Paykel® en la bronquiolitis aguda, objetivando una disminución de la FR tras su uso y disminuyendo los rangos de intubación en pacientes con esta afección. Estos estudios, realizados en UCIP, demuestran una disminución de los índices de intubación hasta un 9%, desde un 23% de la estación anterior, produciendo consecuentemente una disminución de la estancia en la UCIP de 6 a 4 días, siendo un método confortable y bien tolerado⁹.

Otros estudios han demostrado la eficacia del sistema de alto flujo en el tratamiento de la enfermedad respiratoria neonatal y del lactante, ya que produce mejoría de las escalas de gravedad, de la saturación de oxígeno y de confortabilidad del paciente. Este método ventilatorio consigue una presión espiratoria de $4 \pm 1,99 \text{ cmH}_2\text{O}$, produciendo un aumento en la presión media en la vía aérea, con un reclutamiento del volumen pulmonar¹³.

Del mismo modo, múltiples trabajos demuestran la eficacia de la oxigenoterapia con alto flujo en el tratamiento de la enfermedad respiratoria del prematuro, ya sea para el tratamiento de las apneas de la prematuridad, el síndrome de distrés respiratorio o la prevención del fallo postextubación, en comparación con el tratamiento mediante técnicas de CPAP^{14,15}. Algunos autores indican que, en lo referente a enfermedad neonatal, la administración de oxígeno con alto flujo produce una impredecible presión positiva en la vía aérea, con disminución del espacio muerto, que resulta efectiva en el tratamiento de algunas condiciones respiratorias neonatales, en las que la presión medida en cavidad oral es proporcional al flujo de aire, siempre con la cavidad oral cerrada¹⁶⁻¹⁹, además de que minimiza las lesiones en la mucosa nasal en comparación con otros sistemas de ventilación no invasiva²⁰. Algunas revisiones de artículos indican que no hay suficientes datos en la literatura que avalen la seguridad y la efectividad del alto flujo en el tratamiento de soporte respiratorio de pacientes pretérmino, presentando algunos porcentajes de reintubación más altos que la CPAP, indicando que son precisos más estudios aleatorizados que avalen la utilización de este método ventilatorio^{17,21,22}.

El presente estudio incluye a 25 pacientes con bronquiolitis moderada-grave ingresados en la planta de lactantes de nuestro centro que cumplían criterios de ingreso en la UCIP, pero debido a la disponibilidad de dispositivos de alto flujo de oxígeno han sido manejados en la planta de pediatría general, lo que permite evitar los ingresos en la UCIP.

Uno de los aspectos más interesantes del presente trabajo es que estos dispositivos de alto flujo han sido manejados fuera de las UCIP por médicos pediatras generales y se han mantenido los mismos resultados de eficacia y seguridad que en las UCIP, como se ha descrito en estudios previos⁸.

Se ha podido demostrar a lo largo de nuestro estudio que la administración de alto flujo de oxígeno produce no solo una mejoría de los parámetros cardiorrespiratorios, como la FC y la FR, en las primeras horas de tratamiento, sino que además permite mejorar las escalas de gravedad respiratorias de forma progresiva, con mejoría de los signos de dificultad respiratoria, inicialmente el aleteo nasal y el tiraje supraesternal, progresivamente el tiraje intercostal y, finalmente, el tiraje subcostal.

Esta mejoría va acompañada de la seguridad de esta técnica ventilatoria debido a su fácil manejo, pudiendo ser implantada en las plantas de hospitalización, sin encontrar ningún efecto secundario ni intolerancia clínica, siendo observada con una adecuada confortabilidad de los pacientes, lo que ha permitido no solo alimentación con adecuada nutrición enteral, sino que en fases de mejoría incluso alimentación oral. El hecho de que se haya podido implantar este método en plantas de hospitalización permitía que los pacientes permanecieran durante todo el tiempo con sus familiares, lo que permite una mejor confortabilidad y adaptabilidad al sistema.

Los resultados obtenidos demuestran que tras la introducción de esta técnica de ventilación se evitó el ingreso en la UCIP del 80% de las bronquiolitis que fueron tratadas con este sistema, que, en el caso de no haber dispuesto del mismo, hubieran ingresado en la UCIP. Este hecho ha supuesto una disminución significativa del porcentaje de ingreso en la UCIP por esta afección a un 4,8%, respecto de un 12,6% de las 5 temporadas anteriores. Una ventaja, en

este aspecto, es que la posibilidad de utilizar este dispositivo en la planta podría permitir anticiparnos al empeoramiento clínico de los pacientes, de tal modo, que posiblemente su instauración en fases precoces de la enfermedad, con escalas de gravedad más bajas, evitaría la progresión de la misma y su posible ingreso en la UCIP, consiguiendo incluso disminuir la estancia media de esta enfermedad cuando es moderada. Además de la eficacia y la seguridad de esta técnica fuera de las UCIP, cabe destacar el probable impacto económico que supone, evitando numerosas estancias en la UCIP, con el consiguiente ahorro económico y de recursos, que sería de enorme interés en futuras publicaciones.

Podemos concluir que la oxigenoterapia de alto flujo mediante el sistema Fisher & Paykel® es una terapia eficaz, segura y sencilla de utilizar en las plantas de hospitalización de pediatría general y permite disminuir el porcentaje de ingreso en la UCIP en los pacientes con bronquiolitis aguda, con el consiguiente ahorro de estancias y el impacto económico que ello representa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el personal de las plantas de hospitalización pediátrica, por la inestimable colaboración en este estudio.

Bibliografía

1. Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS. Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:736-46.
2. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
3. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:95-6.
4. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126:212-9.
5. Unger S, Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchiolitis. *Pediatrics*. 2008;121:470-5.
6. Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2008;34:1608-14.
7. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 2008;93:45-7.
8. Urbano Villaescusa J, Mencía Bartolomé S, Cidoncha Escobar E, López-Herce Cid J, Santiago Lozano MJ, Carrillo Álvarez A. Experience with high-flow nasal cannula oxygen therapy in children. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:4-8.
9. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr*. 2009;156:634-8.
10. Spence KL, Murphy D, Kilian C, McGonigle R, Kilani RA. High-flow nasal cannula as a device to provide continuous positive airway pressure in infants. *J Perinatol*. 2007;27:772-5.
11. Gonzalez Caballero D, Gonzalez Perez-Yarza E. Acute bronchiolitis: fundamentals of a rational protocol. *An Esp Pediatr*. 2001;55:355-64.
12. Cambonie G, Milési C, Jaber S, Amsallem F, Barbotte E, Picaud JC, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2008;34:1865-72.
13. Spentzas T, Minarik M, Patters AB, Vinson B, Stidham G. Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula. *J Intensive Care Med*. 2009;24:323-8.
14. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: a retrospective study. *J Perinatol*. 2007;27:85-91.
15. Holleman-Duray D, Kaupie D, Weiss MG. Heated humidified high-flow nasal cannula: use and a neonatal early extubation protocol. *J Perinatol*. 2007;27:776-81.
16. De Klerk A. Humidified high-flow nasal cannula: is it the new and improved CPAP? *Adv Neonatal Care*. 2008;8:98-106.
17. Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics*. 2008;121:82-8.
18. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care*. 2005;50:604-9.
19. Locke RG, Wolfson MR, Shaffer TH, Rubenstein SD, Greenspan JS. Inadvertent administration of positive end-distending pressure during nasal cannula flow. *Pediatrics*. 1993;91:135-8.
20. Dani C, Pratesi S, Migliori C, Bertini G. High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:629-34.
21. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006405.
22. Bouaram BA, Fernandes CJ. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure? *Pediatrics*. 2008;122:218-9, author reply 219.