

Alberto Belenguer-Muncharaz^{1,2} , María-Lidón Mateu-Campos^{1,2}, Bárbara Vidal-Tegeador¹, María-Desamparados Ferrándiz-Sellés^{1,2}, María-Luisa Micó-Gómez¹, Susana Altaba-Tena¹ , María Arlandis-Tomás¹, Rosa Álvaro-Sánchez¹, Enver Rodríguez-Martínez¹, Jairo Rodríguez-Portillo¹

1. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario de Castellón - Castelló de Plana, Spain.
2. Unidad Predepartamental Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Jaume I - Castelló de la Plana, Spain.

Conflictos de interés: Ninguno.

El presente estudio ha sido presentado en el XLIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva en Granada, junio de 2018.

Sometido el 12 de julio de 2020
Aceptado el 22 de noviembre de 2020

Autor correspondiente:

Alberto Belenguer Muncharaz
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Universitario Dr. Peset
Av. Gaspar Aguilar, 90
E-460017 - Valencia, Spain
E-mail: belengueralberto8@gmail.com

Editor responsable: Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/0103-507X.20210059

Ventilación no invasiva *versus* oxigenoterapia convencional tras fracaso de la extubación en pacientes de alto riesgo en una unidad de cuidados intensivos: un ensayo clínico pragmático

Noninvasive ventilation versus conventional oxygen therapy after extubation failure in high-risk patients in an intensive care unit: a pragmatic clinical trial

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad de la ventilación no invasiva frente a oxigenoterapia convencional en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda tras fracaso de la extubación.

Métodos: Ensayo clínico pragmático realizado en una unidad de cuidados intensivos de marzo de 2009 a septiembre de 2016. Se incluyeron pacientes sometidos a ventilación mecánica > 24 horas, y que desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda tras extubación programada, siendo asignados a ventilación no invasiva u oxigenoterapia convencional. El objetivo primario fue reducir la tasa de reintubación. Los objetivos secundarios fueron: mejora de los parámetros respiratorios, reducción de las complicaciones, de la duración de la ventilación mecánica, de la estancia en unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, así como de la mortalidad en unidad de cuidados intensivos, hospitalaria y a los 90 días. También se analizaron los factores relacionados con la reintubación.

Resultados: De un total de 2.574 pacientes, se analizaron 77 (38 en el grupo de ventilación no invasiva

y 39 en el grupo de oxigenoterapia convencional). La ventilación no invasiva redujo la frecuencia respiratoria y cardíaca más rápidamente que la oxigenoterapia convencional. La reintubación fue menor en el grupo de ventilación no invasiva [12 (32%) *versus* 22(56%) en grupo oxigenoterapia convencional, RR 0,58 (IC95% 0,34 - 0,97), p = 0,039], el resto de los parámetros no mostró diferencias significativas. En el análisis multivariante, la ventilación no invasiva prevenía la reintubación [OR 0,17 (IC95% 0,05 - 0,56), p = 0,004], mientras que el fracaso hepático previo a la extubación y la incapacidad para mantener vía aérea permeable predisponían a la reintubación.

Conclusión: El empleo de la ventilación no invasiva en pacientes que fracasa la extubación podría ser beneficiosa frente a la oxigenoterapia convencional.

Descriptores: Ventilación no invasiva; Terapia por inhalación de oxígeno; Extubación traqueal; Destete; Respiración artificial; Insuficiencia respiratoria

Registro Clinical Trials: NCT 03832387.

INTRODUCCIÓN

El fracaso de la extubación tras ventilación mecánica (VM) tiene un efecto deletéreo, ya que incrementa la duración de la ventilación, el riesgo de neumonía asociada a VM (NAV), la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad.⁽¹⁻⁶⁾

La ventilación no invasiva (VNI) en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria aguda (IRA) mejora el trabajo respiratorio y el intercambio gaseoso, y por tanto reduce la necesidad de intubación, estancia hospitalaria y la mortalidad.⁽⁷⁻⁹⁾ La utilización de VNI en el destete tras VM está indicada como apoyo en pacientes con riesgo de fracaso de la extubación.⁽⁷⁻¹⁰⁾ En cambio, la VNI no ha mostrado beneficio en el fracaso de la extubación; por tanto, no existe actualmente una recomendación de su empleo.⁽⁹⁻¹²⁾

Basado en los beneficios aportados por la VNI, y a pesar de los resultados negativos de estudios previos,^(11,12) el propósito de este estudio fue demostrar el beneficio de la VNI frente a la oxigenoterapia convencional en pacientes que fracasaba la extubación. El objetivo primario fue la reducción en la tasa de intubación. Los objetivos secundarios fueron la mejoría clínica, la reducción de las complicaciones, de la duración de la VM, de la estancia en UCI y en el hospital, así como la mortalidad en UCI, hospitalaria y a los 90 días. También se analizaron los factores relacionados con la reintubación.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico pragmático en una UCI médico-quirúrgica entre marzo de 2009 y setiembre de 2016. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de La Plana. Se solicitó consentimiento informado al paciente o sus allegados. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con patología médico-quirúrgica, que tras un primer episodio de VM > 24 horas, presentaron IRA dentro de las 48 horas tras una extubación programada. Los pacientes que presentaban patología neurológica estructural, coma tóxico-metabólico con escala de coma de Glasgow (*Glasgow coma scale* - GCS) < 14 durante el destete, patología neuromuscular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o patología respiratoria crónica subsidiarios de recibir VNI,^(10,13-16) limitación de terapia de soporte vital, traqueotomizados, lesión de columna o cirugía programada dentro de las siguientes 48 horas, reingreso o traslado a otro centro, fueron excluidos del estudio. También se excluyeron aquellos pacientes con contraindicación de la VNI,⁽⁷⁻⁹⁾ aunque se hizo un prueba de VNI en pacientes con secreciones o estridor laríngeo.⁽⁹⁾

Protocolo

El inicio del destete se consideró en pacientes conscientes (GCS 14 - 15 puntos), con VM en modo presión de soporte (PSV), con fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) $\leq 0,5$, presión positiva al final de la espiración (PEEP) $+5$ cmH₂O,

noradrenalina $\leq 0,2$ mcgr/kg/min, temperatura $< 38^\circ\text{C}$ y ausencia de acidosis. El proceso de destete consistía en una prueba de respiración espontánea, que habitualmente se realiza en nuestra unidad a través de tubo en T,^(1,17) y que todos los pacientes del estudio realizaron. La prueba en T se consideraba exitosa de acuerdo con las guías establecidas, tras entre 30 - 120 minutos.^(18,19) Durante un turno de enfermería (8 horas) se recogían el número de aspiraciones de secreciones realizadas (ninguna, una, dos o más aspiraciones), así como la capacidad tusígena (capacidad del moco de alcanzar el tubo orotraqueal) antes de la última prueba en T. Una vez superada la misma, se procedía a la extubación, y posterior colocación de mascarilla Venturi (FiO_2 0,3 - 0,4). Si la prueba en T no era superada,⁽¹⁸⁾ se procedía a reconexión al respirador en modo PSV, para posterior realización de prueba en T en días sucesivos. La decisión última de la extubación o reconexión dependía del facultativo responsable. Los pacientes que presentaban IRA durante las 48 horas siguientes a la extubación fueron evaluados para ser incluidos en el estudio por el facultativo responsable. Se consideró fracaso de la extubación cuando se observaba: uso de musculatura accesoria, respiración paradójica, frecuencia respiratoria (FR) > 25 rpm o incremento superior al 50% con respecto a basal durante 2 horas, junto a deterioro gasométrico [presión arterial de oxígeno - $PaO_2 < 65$ mmHg o presión parcial de dióxido de carbono - $PaCO_2 > 45$ mmHg ($pH < 7,33$)].⁽¹⁹⁾ El fracaso de la extubación fue clasificado como:⁽²⁰⁾ a) patología en la vía aérea: estridor laríngeo, exceso de secreciones; b) patología sin afectación de vía aérea: edema pulmonar, IRA hipoxémica y/o hipercápnica, y encefalopatía. Dentro del periodo de 48 horas tras extubación, no fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que precisaron intubación urgente, o por decisión facultativa.

Tras considerar la posibilidad de inclusión fueron asignados a cada grupo por el facultativo responsable, estudio (VNI) o grupo control (oxigenoterapia convencional), mediante la apertura de sobre cerrado. La aleatorización simple se había llevado a cabo previamente, por un facultativo no perteneciente al estudio, mediante sistema computarizado.

Ventilación no invasiva

Se emplearon BiPAP® Vision (Respironics Inc., Murrysville, PA, USA) con mascarillas oronasales y faciales (Total face® y PerforMax®, respectivamente) (Respironics Inc., Murrysville, PA, USA), junto con sistema de humidificación activa (MR850, Fischer & Payckel, Auckland, NewZealand). Además, se utilizó presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de Boussignac (Vygon®, Ecouen, France) a través

de mascarilla oronasal. Procedimiento:⁽⁸⁾ una vez informado el paciente, se seleccionaba el tipo de mascarilla según su anatomía, y colocaba el arnés. En el caso de VNI, la ventilación se iniciaba con niveles progresivos de presión positiva inspiratoria en la vía aérea (IPAP) y de presión positiva espiratoria en la vía aérea (EPAP), hasta obtener en la primera hora de soporte una IPAP mínima de 10 - 15cmH₂O y una EPAP de 5 - 6cmH₂O. En la CPAP, los niveles de PEEP iniciales mínimos fueron de 5cmH₂O, con aumentos progresivos hasta 10 - 15cmH₂O. El objetivo de presiones de ambos dispositivos eran conseguir reducir la disnea, uso de musculatura accesoria y de respiración paradójica, y de la FR. La FiO₂ en ambos dispositivos se ajustó para obtener una saturación transcutánea de oxígeno (SaO₂) 94 - 96%. Tras adaptación de la mascarilla, se ajustaba a la cara del paciente mediante tiras ajustables.

Oxigenoterapia convencional

El grupo control recibió oxigenoterapia mediante mascarilla Venturi (FiO₂ de 0,5) o mediante mascarilla reservorio conectada a caudalímetro de alto flujo de 30L/min de O₂ (FiO₂ estimada de 1,0).

Tanto la VNI/CPAP como la oxigenoterapia se mantuvieron continuamente hasta que el paciente experimentaba mejoría clínica y/o gasométrica. En el grupo de VNI/CPAP se redujo de manera progresiva los niveles de presión hasta la completa desconexión, cambiando a mascarilla Venturi (FiO₂ 0,3 - 0,4). Se consideró éxito de cualquier dispositivo la no necesidad de reinstaurarlo por empeoramiento clínico en las siguientes 48 horas tras retirada de dicho soporte. Se consideró fracaso e indicación de intubación de ambos grupos siguiendo criterios establecidos.⁽⁹⁾ Las modificaciones de FiO₂ y niveles de IPAP/EPAP o PEEP, así como el momento de la intubación orotraqueal se realizaron según criterio del médico responsable. Los pacientes recibieron aspiración de secreciones, cambios posturales, respiración incentivada y broncodilatadores a criterio facultativo.

Tras la inclusión en el estudio, se recogieron datos demográficos, causa de VM,⁽²¹⁾ escala de gravedad mediante *Simplified Acute Physiological Score* (SAPS) 3, escala de fallo orgánico mediante *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)⁽²²⁾ (ambos al ingreso en UCI), y comorbilidades. Durante periodo previo a la extubación se registró el peor valor de fracaso orgánico por SOFA, así como el tipo y la duración de los sedantes, analgésicos y relajantes, empleados. La duración de la VM hasta la primera extubación, del inicio del destete hasta la extubación, y de la última prueba en T, así como el tiempo desde la extubación hasta el fracaso, fueron calculados. Se recogieron variables hemodinámicas (tensión arterial media - TAM, FC), respiratorias (FR, SaO₂)

y gasométricas en el momento del fracaso de la extubación. Igualmente se recogieron FR y FC durante la 1ª, 2ª, 8ª horas de su aleatorización, para analizar la mejoría clínica estimada por la reducción de ambos parámetros. Posteriormente al fracaso de la extubación se recogieron las siguientes variables: necesidad de reintubación, traqueotomía, infecciones (neumonía o traqueobronquitis asociada a la VM, infección del tracto urinario, bacteriemia),⁽²³⁾ fracaso orgánico tras asignación mediante escala SOFA,⁽²²⁾ necesidad de diálisis, cirugía y, por último, necesidad de VNI o reintubación (ambos posteriores al periodo de estudio). Se calculó la duración del primer periodo de VM (hasta retirada de cualquier de los dispositivos a estudio), duración de VNI u oxigenoterapia convencional [tiempo desde la asignación hasta la retirada del soporte ventilatorio (en el grupo VNI) y paso a mascarilla Venturi, o la reducción de la FiO₂ ≤ 0,4 (en el grupo de oxigenoterapia convencional)], y duración global de la VM (considerada como la completa retirada de cualquier dispositivo de ventilación u oxigenoterapia en alta concentración), la estancia en UCI y la hospitalaria. Se recogieron la mortalidad en UCI, hospitalaria, como a los 90 días.

Análisis estadístico

Basados en resultados previos,^(11,24) consideramos que la necesidad de intubación podría ser reducida en un 32% (69% en el grupo oxigenoterapia convencional *versus* 37% en el grupo VNI). La muestra estimada fue de 35 sujetos en cada grupo, con un intervalo de confianza al 95% - IC95% (1- α) y una potencia del 80%. Las pruebas estadísticas empleadas para variables cuantitativas fueron T-Student o U Mann-Whitney, según características paramétricas o no paramétricas. Para variables cualitativas se empleó Chi-cuadrado con test exacto de Fisher. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Se obtuvo el riesgo relativo (IC95%) de las variables a estudio, y regresión de Cox para mortalidad a 90 días (junto supervivencia acumulada de Kaplan-Meier). El análisis se realizó por intención de tratar. Con el ánimo de analizar la influencia de ambos grupos sobre la FR y la FC se realizó análisis multivariante (con corrección de Bonferroni) de muestras repetidas. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria de los factores predictores de reintubación, y analizar la influencia de la VNI para evitar la misma. Se incluyeron la incapacidad de mantener la vía aérea permeable,⁽²⁵⁾ y aquellos que resultaron significativos ($p \leq 0,05$) previos al fracaso de la extubación (tabaquismo, fallo hepático, renal, hemodinámico y hematológico), así como uso de VNI u oxigenoterapia. Los datos fueron analizados empleando paquete estadístico SPSS 20.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizaron 2.574 pacientes (Figura 1), de los cuales 663 fueron extubados de manera programada. En 140 (21%) pacientes fracasó la extubación, siendo finalmente asignados 77. Sesenta y

tres pacientes no fueron aleatorizados por diversos motivos (39 por decisión facultativa y 15 por intubación urgente, fundamentalmente). Tras la misma se produjeron ocho roturas de protocolo, cuatro aleatorizaciones incorrectas por cumplir criterios de exclusión, siendo todos incluidos en el análisis final (38 en VNI y 39 en oxigenoterapia convencional).

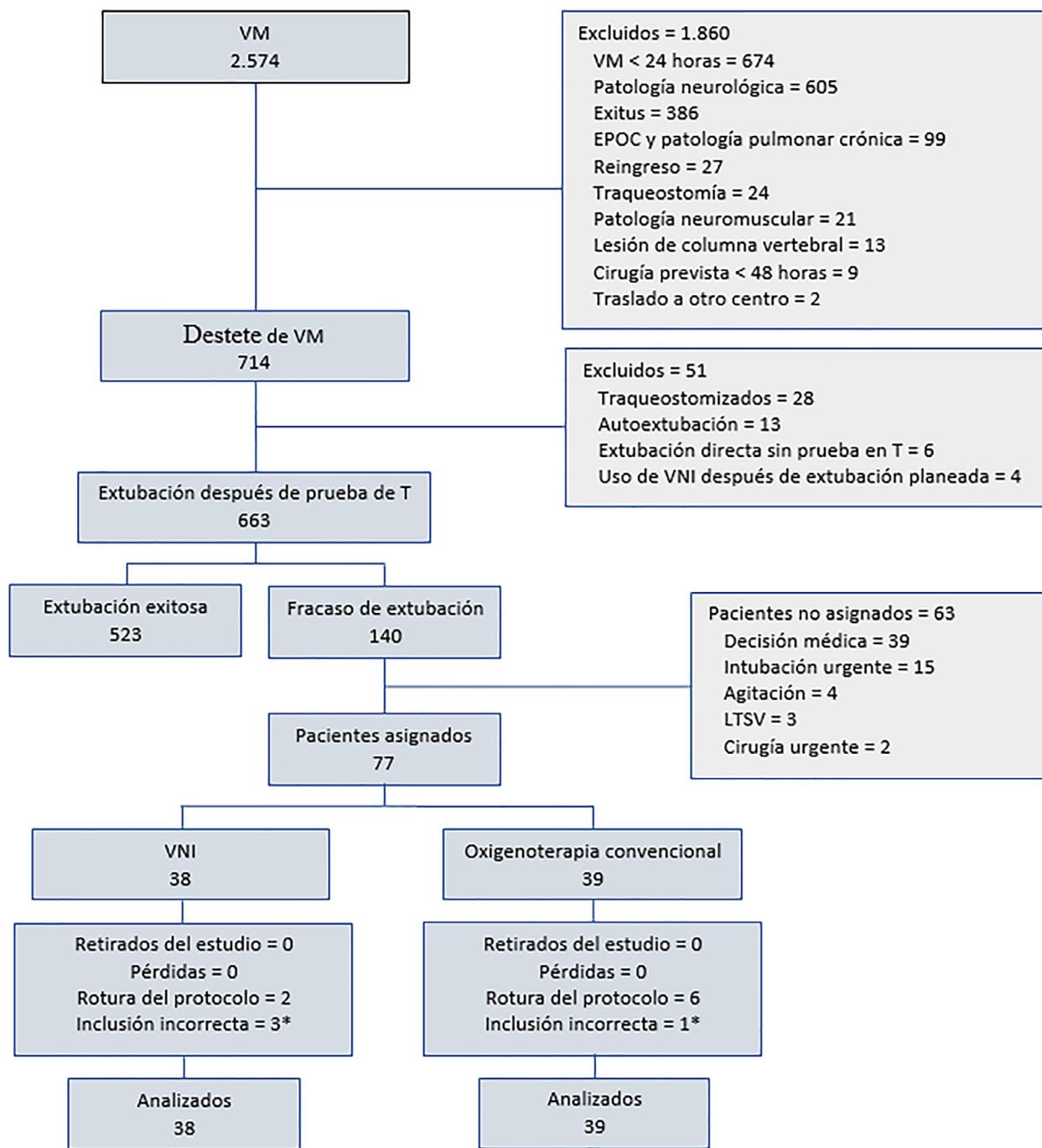


Figura 1 - Diagrama de flujo.

VM - ventilación mecánica; EPOC - enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LTSV - limitación terapia soporte vital; VNI - ventilación no invasiva. * Inclusión incorrecta: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (dos pacientes en grupo ventilación no invasiva y uno en grupo oxigenoterapia convencional), neuromuscular (un paciente en grupo ventilación no invasiva).

Como se puede observar en la tabla 1, la mayoría de la muestra estaba compuesta por hombres con > 60 años de media, que recibieron VM fundamentalmente por IRA. Como sedante se empleó una combinación de propofol y midazolam. La mediana de duración de la VM fue de 13 - 14 días, y de destete de 4 días. La mayoría de los pacientes fueron extubados tras superar una primera prueba en T. Las características basales a la inclusión no mostraron

diferencias significativas, a excepción de mayor porcentaje de tabaquismo en el grupo control (44% *versus* 18% en grupo VNI, $p = 0,026$). La causa fundamental de fracaso de extubación fue la IRA no relacionada con el manejo de la vía aérea (74% en VNI *versus* 59% en control). No hubo diferencias en las causas de fracaso de extubación, ni en las variables clínico-gasométricas en el momento del fracaso y la aleatorización (Tabla 2).

Tabla 1 - Características demográficas, comorbilidades, así como parámetros clínicos durante el periodo de destete de la ventilación mecánica

	VNI (n = 38)	Oxigenoterapia convencional (n = 39)
Sexo, hombre	19 (50)	22 (56)
Edad, años	66 (58 - 76)	62 (49 - 73)
IMC (kg/m ²)	29 ± 7	27 ± 6
SOFA al ingreso en UCI	2 (1 - 2)	2 (1-2)
SAPS 3 al ingreso en UCI	56 (51 - 67)	58 (55 - 67)
Comorbilidades		
Hipertensión	21 (55)	17 (47)
Diabetes mellitus	13 (34)	10 (26)
Insuficiencia renal crónica	7 (18)	3 (8)
Insuficiencia cardíaca crónica	4 (10)	3 (8)
Apnea obstructiva del sueño	2 (5)	1 (3)
Tabaco	7 (18)	17 (44)
Alcohol	4 (10)	8 (20)
Causa de ventilación mecánica		
IRA*	25 (66)	24 (61)
Posoperatorio	12 (32)	12 (31)
Coma	1 (2)	1 (8)
Sedantes durante ventilación mecánica (n = 54)		
Ninguno	1/27 (4)	1/27 (4)
Propofol	8/27 (30)	8/27 (30)
Midazolam	5/27 (18)	5/27 (18)
Propofol y midazolam	13/27 (48)	13/27 (48)
Morfina	25/27 (93)	26/27 (96)
Cisatracurio	2/27 (7)	2/26 (8)
Propofol (días)	4 (2 - 5)	5 (3 - 7)
Midazolam (días)	8 (4 - 14)	9 (5 - 13)
Parámetros de destete de la ventilación mecánica		
Tiempo desde inicio de VM hasta extubación (días)	13 (4 - 19)	14 (10 - 24)
Tiempo inicio destete hasta extubación (días)	4 (2 - 7)	4 (2 - 10)
Número de aspiraciones previa a última prueba en T (n = 68)		
Ninguna	1/32 (3)	3/36 (8)
1 aspiración	17/32 (53)	17/36 (47)
2 aspiraciones	9/32 (28)	7/36 (19)
≥ 3 aspiraciones	5/32 (15)	9/36 (25)
Fuerza para toser (n = 68)	19/33 (58)	25/35 (71)
Duración de última prueba en T (horas)	2 (1 - 3)	2 (2 - 4)
Extubación en primera prueba en T	27 (71)	21 (54)

VNI - ventilación no invasiva; IMC - índice de masa corporal; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UCI - unidad de cuidados intensivos; SAPS - *Simplified Acute Physiology Score*; IRA - insuficiencia respiratoria aguda; VM - ventilación mecánica. * Causas de insuficiencia respiratoria aguda en el grupo ventilación no invasiva (n = 25): neumonía (n = 6), sepsis (n = 4), parada cardiorrespiratoria (n = 5), insuficiencia respiratoria aguda posoperatoria (n = 2), edema agudo de pulmón cardiogénico (n = 4), traumatismo (n = 2), broncoaspiración (n = 2). Causas de insuficiencia respiratoria aguda en el grupo oxigenoterapia convencional (n = 24): neumonía (n = 6), sepsis (n = 3), parada cardiorrespiratoria (n = 4), insuficiencia respiratoria aguda posoperatoria (n = 3), edema agudo de pulmón cardiogénico (n = 2), traumatismo (n = 2), síndrome de distrés respiratorio agudo (n = 2), broncoaspiración (n = 2). Resultados expresados por n (%), mediana y rango intercuartil (25 - 75) o media ± desviación estándar.

Tabla 2 - Causa de fracaso de extubación, y parámetros hemodinámicos y respiratorios en el momento de aleatorización

	VNI (n = 38)	Oxigenoterapia convencional (n = 39)
Tiempo desde extubación hasta IRA poextubación (horas)	7 (2 - 18)	5 (1 - 28)
Causa de fracaso de extubación		
IRA no relacionado con vía aérea*	28 (74)	23 (59)
Incapacidad de mantener vía aérea permeable†	10 (26)	16 (41)
Parámetros clínicos en el momento de la IRA		
Frecuencia respiratoria > 25rpm	30 (79)	30 (77)
Incremento FR > 50% con respecto a basal	23 (60)	22 (56)
PaO ₂ < 65mmHg	19 (50)	18 (46)
PaCO ₂ > 45mmHg	14 (37)	15 (38)
pH < 7,33	18 (48)	18 (46)
PaO ₂ /FiO ₂ < 250	23 (60)	26 (67)
Trabajo respiratorio		
Tensión arterial media (mmHg)	94 ± 18	97 ± 18
Frecuencia cardíaca (lpm)	107 ± 21	101 ± 25
Frecuencia respiratoria (rpm)	32 ± 9	33 ± 10
pH (mmHg)	7,36 ± 0,11	7,38 ± 0,10
PaCO ₂ (mmHg)	48 ± 25	53 ± 63
PaO ₂ /FiO ₂	187 ± 86	149 ± 59
Lactato (mmol/L)	1 ± 1	1 ± 2

VNI - ventilación no invasiva; IRA - insuficiencia respiratoria aguda; FR - frecuencia respiratoria; PaO₂ - presión arterial de oxígeno; PaCO₂ - presión parcial de dióxido de carbono; FiO₂ - fracción de oxígeno inspirada. * Causas de insuficiencia respiratoria aguda no relacionadas con vía aérea: en el grupo ventilación no invasiva: insuficiencia respiratoria aguda (n = 22), edema agudo de pulmón cardiogénico (n = 5), encefalopatía (n = 1); en el grupo de oxigenoterapia convencional: insuficiencia respiratoria aguda (n = 20), edema agudo de pulmón cardiogénico (n = 3); † causas de insuficiencia respiratoria aguda relacionadas con vía aérea: en el grupo ventilación no invasiva: mal manejo de secreciones (n = 8), estridor laríngeo (n = 2); en el grupo de oxigenoterapia convencional: mal manejo de secreciones (n = 12), estridor laríngeo (n = 4). Resultados expresados por mediana y rango intercuartil (25 - 75), n (%) o media ± desviación estándar.

En el grupo a estudio se empleó VNI en 36 pacientes, y CPAP en dos pacientes. Las presiones empleadas en VNI y CPAP en la primera hora fueron: IPAP 16 ± 5 cmH₂O, EPAP 6 ± 2 cmH₂O, y PEEP = 5 cmH₂O, respectivamente. La FiO₂ en la primera hora no mostró diferencias significativas (0,54 ± 0,2 en grupo VNI *versus* 0,56 ± 0,2 en grupo control). En las primeras 8 horas de seguimiento se pudo observar una reducción significativa de la FR (Figura 2) y de la FC (Figura 3) en el grupo de VNI *versus* al grupo control [(p = 0,003) y (p = 0,016), respectivamente].

En cuanto al objetivo primario (Tabla 3), se observó un porcentaje de reintubación menor en el grupo VNI [12 (32%) *versus* 22 (56%) en grupo oxigenoterapia convencional, riesgo relativo - RR 0,58 (IC95% 0,34 - 0,97), p = 0,039]. En ambos grupos, el 50% de los pacientes fueron reintubados por problemas relacionados con la vía aérea (fundamentalmente por mal manejo de secreciones). La duración del soporte tras fracaso de la extubación fue mayor en el grupo de VNI [36 (20 - 79) horas *versus* 14 (3 - 39)

horas en oxigenoterapia convencional, p = 0,003]. En el resto de las variables analizadas se observó en el grupo control una mayor tasa de complicaciones, de mayor duración de la VM, así como la estancia en UCI y hospitalaria, sin alcanzar una diferencia significativa. No hubo diferencias significativas en la mortalidad al alta de UCI, a los 90 días y al alta hospitalaria (Tabla 3 y Figura 4). Nueve (75%) de los 12 pacientes intubados en el grupo VNI desarrollaron fracaso multiorgánico, provocando su fallecimiento (100%). La duración de la ventilación dentro del grupo de fracaso de VNI entre supervivientes y fallecidos no fue significativa (Figura 5).

El análisis de los factores relacionados con la reintubación mostró que la incapacidad de mantener la vía aérea permeable como causa de fracaso de extubación, y la presencia de fallo hepático (medido por escala SOFA) previo a la extubación fueron determinantes en la reintubación; por contra, el uso de VNI previno la reintubación [*odds ratio* - OR 0,17 (IC95% 0,05 - 0,56), p = 0,004] (Tabla 4).

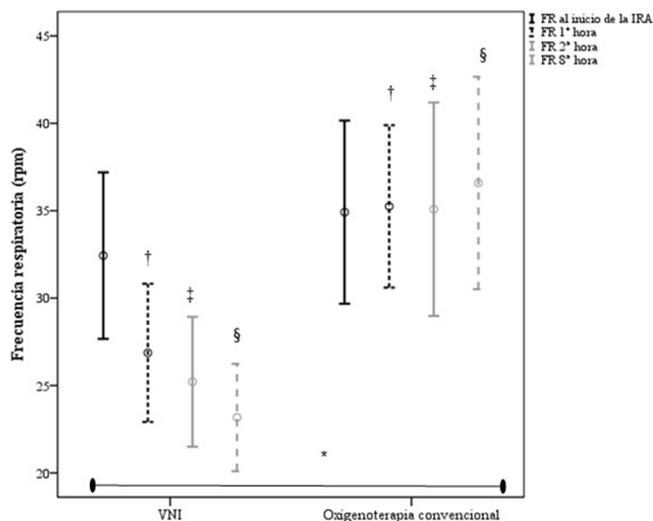


Figura 2 - Evolución de la frecuencia respiratoria comparando ventilación no invasiva (n = 23) versus oxigenoterapia convencional (n = 12).

VNI - ventilación no invasiva; FR - frecuencia respiratoria; IRA - insuficiencia respiratoria aguda. Corrección de Bonferroni * ventilación no invasiva versus oxigenoterapia convencional (p = 0,003); † ventilación no invasiva versus oxigenoterapia convencional en la primera hora (p = 0,01); ‡ ventilación no invasiva versus oxigenoterapia convencional en la segunda hora (p = 0,004); § ventilación no invasiva versus oxigenoterapia convencional en la octava hora (p = 0,0001).

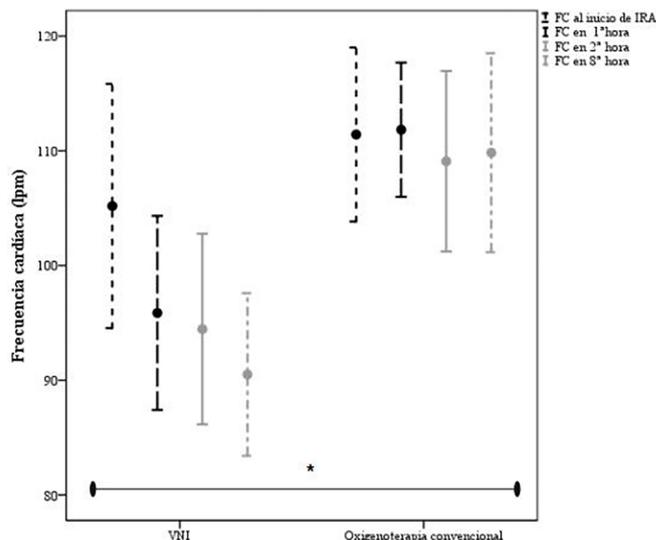


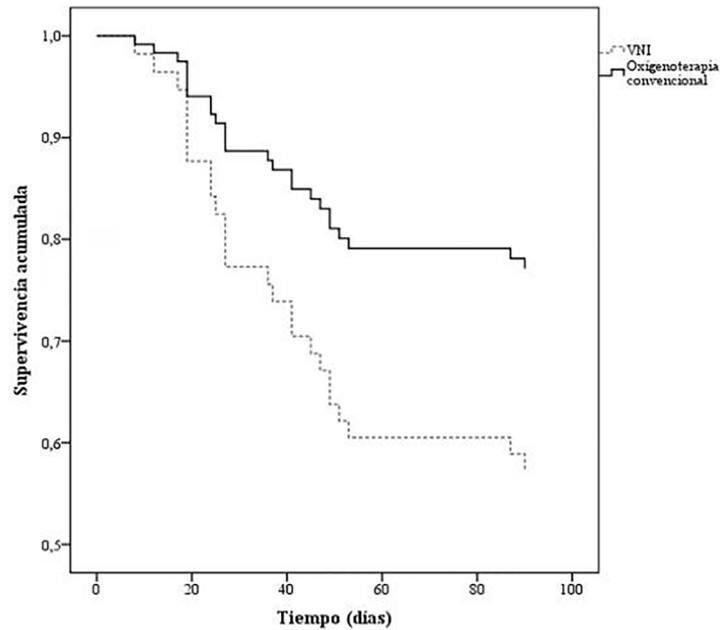
Figura 3 - Evolución de la frecuencia cardíaca comparando ventilación no invasiva (n = 22) versus oxigenoterapia convencional (n = 12).

VNI - ventilación no invasiva; FC - frecuencia cardíaca; IRA - insuficiencia respiratoria aguda. * Ventilación no invasiva versus oxigenoterapia convencional (p = 0,016).

Tabla 3 - Análisis de objetivos primarios y secundarios producidos tras fracaso de extubación

	VNI (n = 38)	Oxigenoterapia convencional (n = 39)	Valor p	Riesgo relativo (IC95%)
Reintubación	12 (32)	22 (56)	0,039*	0,58 (0,34 - 0,97)
Traqueotomía	7 (18)	10 (26)	0,584*	0,79 (0,42 - 1,47)
Traqueobronquitis o NAV†	4 (10)	8 (20)	0,347*	0,63 (0,27 - 1,46)
Infección de tracto urinario‡	7 (18)	10 (26)	0,584*	0,79 (0,42 - 1,47)
Bacteriemia§	7 (18)	3 (8)	0,309*	1,49 (0,92 - 2,40)
Fracaso hemodinámico	11 (29)	11 (28)	1,000*	1,01 (0,62 - 1,67)
Fracaso renal agudo	13 (34)	11 (28)	0,628*	1,14 (0,72 - 1,82)
Fracaso hepático	6 (16)	1 (3)	0,056*	1,87 (1,26 - 2,78)
Terapia sustitución renal	4 (10)	4 (10)	1,000*	1,01 (0,48 - 2,11)
Reintubación posterior a 48 horas	3 (8)	4 (10)	1,000*	0,85 (0,35 - 2,08)
VNI posterior a 48 horas	2 (5)	2(5)	1,000*	1,01 (0,37 - 2,77)
Cirugía tras fracaso extubación	1 (3)	3 (8)	0,615*	0,49 (0,08 - 2,73)
Duración de VNI u oxigenoterapia convencional (horas)	36 (20 - 79)	14 (3 - 39)	0,003	
Duración de primer episodio de VM¶ (días)	12 (5 - 20)	14 (9 - 24)	0,165	
Duración global de la VM¶ (días)	14 (7 - 22)	14 (7 - 29)	0,303	
Estancia en UCI (días)	17 (10 - 30)	27 (14 - 36)	0,219	
Estancia en hospital (días)	39 (23 - 57)	45 (31 - 58)	0,347	
Fracaso multiorgánico durante evolución	9 (24)	7 (18)	0,579*	1,18 (0,71 - 1,96)
Causas de fracaso multiorgánico				
Shock séptico	2	3		
Descompensación de cirrosis hepática	1	1		
Shock hemorrágico	0	1		
Insuficiencia cardíaca refractaria	2	0		
DMO mantenida#	4	2		
Mortalidad en UCI	9 (24)	6 (15)	0,404	1,28 (0,78 - 2,09)
Mortalidad 90-d**	16 (42)	9 (23)	0,068	2,14 (0,94 - 4,85)
Mortalidad hospitalaria	16 (42)	9 (23)	0,092	1,51 (0,98 - 2,33)

VNI - ventilación no invasiva; IC95% - intervalo de confianza al 95%; NAV - neumonía asociada a la ventilación mecánica; VM - ventilación mecánica; UCI - unidad de cuidados intensivos; DMO - disfunción multiorgánica. * Test exacto de Fisher; † causas de traqueobronquitis o neumonía asociada a la ventilación mecánica: ventilación no invasiva [*Pseudomonas aeruginosa* (n = 3), *Meticilin-sensible Staphylococcus aureus* (n = 1)]; Oxigenoterapia convencional [*P.* (n = 4), *E. Coli* (n = 2), *Klebsiella pneumoniae* (n = 1), *Meticilin-sensible S. aureus* (n = 1)]; ‡ causas de infección del tracto urinario: ventilación no invasiva [*Candida albicans* (n = 3), *Escherichia coli* (n = 2), *P. aeruginosa* (n = 1), *Candida tropicalis* (n = 1)]; oxigenoterapia convencional [*E. Coli* (n = 2), *C. albicans* (n = 2), un caso de *Enterococo faecalis*, *Candida parapsilosis*, *Klebsiella BLEE*, *E. coli BLEE* y *Staphylococcus hominis*]; § causas de bacteriemia: ventilación no invasiva [*Staphylococcus epidermidis* (n = 4), *P. aeruginosa* (n = 2), *K. pneumoniae* (n = 1)]; Oxigenoterapia convencional [*S. epidermidis* (n = 2), *E. coli* (n = 1)]; ¶ sumando ventilación invasiva y no invasiva hasta la completa desconexión de la ventilación mecánica; || causas de shock séptico: ventilación no invasiva (n = 2): isquemia mesentérica (n = 1) y perforación intestinal (n = 1); oxigenoterapia convencional (n = 3): isquemia mesentérica (n = 1), causa desconocida (n = 2); # evolución a situación de disfunción multiorgánica prolongada durante su estancia en UCI; ** mortalidad a 90 días medida por regresión de Cox. Resultados expresados por n (%) o mediana y rango intercuartil.



	10d	20d	30d	60d	90d
VNI (n = 38)	37	33	28	23	22
Oxigenoterapia convencional (n=39)	39	37	36	31	30

Figura 4 - Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier comparando ventilación no invasiva *versus* oxigenoterapia convencional a los 90 días.

VNI - ventilación no invasiva. Log rank test ($p = 0,068$). La tabla muestra el número de sujetos que sobreviven durante el período de estudio.

Tabla 4 - Análisis de factores relacionados con la necesidad de reintubación tras fracaso de la extubación

	Número de pacientes IOT / número de pacientes (%)	Análisis univariante RR (IC95%)	Valor p	Análisis multivariante RR (IC95%)	Valor p
VNI <i>versus</i> oxigenoterapia convencional (n = 77)					
VNI	12/38 (32)	0,56 (0,32 - 0,96)	0,03	0,17 (0,05 - 0,56)	0,004
Oxigenoterapia convencional	22/39 (56)				
Tabaquismo (n = 77)					
Si	13/24 (54)	1,36 (0,83 - 2,24)	0,32		
No	21 /53 (40)				
Fallo hepático previo extubación (n = 74)					
Si	8/9 (89)	2,22 (1,52 - 3,23)	0,01	16,31 (1,50 - 176,67)	0,005
No	26/65 (40)				
Fallo renal previo extubación (n = 74)					
Si	21/35 (60)	1,80 (1,07 - 3,02)	0,03	2,94 (0,85 - 10,11)	0,087
No	13 /39 (33)				
Fallo hemodinámico previo extubación (n = 73)					
Si	25/48 (52)	1,44 (0,80 - 2,60)	0,22		
No	9/25 (36)				
Fallo hematológico previo extubación (n = 73)					
Si	12/17 (71)	1,79 (1,14 - 2,81)	0,02	1,38 (0,34 - 5,50)	0,648
No	22/56 (39)				
Fracaso extubación por incapacidad mantener vía aérea permeable (n = 77)					
Si	15 /24 (62)	1,74 (1,08 - 2,80)	0,04	5,14 (1,44 - 18,36)	0,012
No	19/53 (36)				

IOT - intubación orotraqueal; RR - riesgo relativo; IC95% - intervalo de confianza al 95%; VNI - ventilación no invasiva.

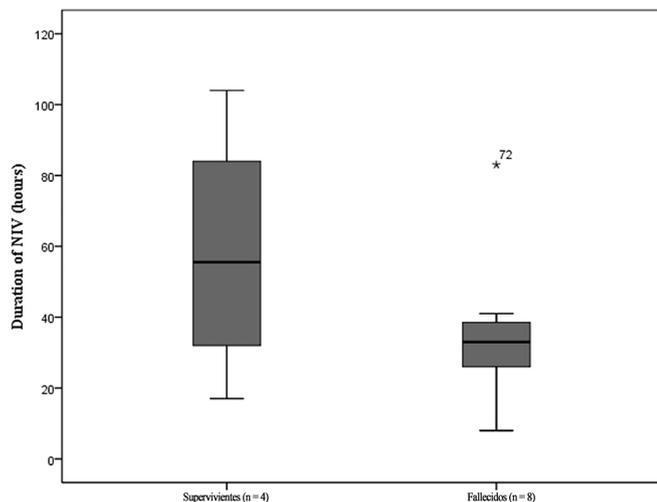


Figura 5 - Comparación de la duración de la ventilación no invasiva entre fallecidos y supervivientes de los pacientes que precisaron intubación orotraqueal.

VNI - ventilación no invasiva. $p = 0,315$.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran que la VNI redujo la tasa de reintubación tras fracaso de la extubación, así como en el resto de las variables analizadas. En el análisis multivariante se pudo observar que la VNI prevenía la reintubación. Hasta ahora todos los estudios habían cuestionado su utilidad,⁽¹⁰⁻¹²⁾ por lo que consideramos relevantes los resultados obtenidos en un estudio sobre la práctica clínica diaria, donde muchos de sus participantes presentaban riesgo elevado de fracaso de extubación [> 65 años, sobrepeso, patología cardíaca previa, VM prolongada (> 7 días) por neumonía, sepsis o parada cardiorrespiratoria, y muchas secreciones].⁽²⁶⁾

Tras la retirada de la presión positiva generada por la VM, se producen cambios en la vía aérea o en el sistema cardiorrespiratorio (incluida la función muscular) que pueden abocar al fracaso de la extubación.⁽²⁶⁾ Al igual que nuestro trabajo, las causas más frecuentes de fracaso de la extubación son el fallo respiratorio (65%) y la incapacidad de proteger la vía aérea (10 - 20%).⁽⁶⁾ En el fallo respiratorio (por debilidad diafragmática, sobrecarga hídrica o insuficiencia cardíaca), la aplicación de presión positiva (IPAP e EPAP) podría resultar beneficiosa. La IPAP proporcionaría soporte a la musculatura respiratoria (diafragma, fundamentalmente), reduciendo el gasto energético; y la EPAP/PEEP actuaría a dos niveles: 1) mediante un incremento de la capacidad residual funcional, del volumen corriente y de la oxigenación; 2) condicionando una reducción de la precarga en ambos ventrículos, y de la postcarga del ventrículo izquierdo.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Pudimos observar la respuesta fisiológica al aplicar la VNI, apreciando una reducción de la FR y de la FC con respecto al grupo control. Igualmente, en un pequeño estudio observacional, el empleo de VNI y de CPAP tras fracaso de la extubación mostró mejoría de los parámetros respiratorios (FR, volumen corriente), gasométricos, así como una disminución del consumo de oxígeno, y del gasto energético frente a la oxigenoterapia.⁽²⁹⁾ Contrariamente, en el subgrupo de pacientes con incapacidad de mantener la vía aérea permeable, la VNI no fue efectiva, dada la elevada tasa de reintubación observada (75%), y por el hecho de ser un predictor de reintubación. Pensamos que debería valorarse rutinariamente la capacidad de mantener la vía aérea permeable (test de fugas^(26,30) y score de secreciones^(26,31)) junto a pruebas respiratorias,⁽³²⁾ para evaluar la necesidad de VNI y fisioterapia respiratoria tras la extubación. El beneficio de la VNI en pacientes con poca capacidad de mantener la vía aérea permeable (estimada por un pico de flujo de tos < 70 L/min) quedó reflejado en un estudio observacional, donde redujo la tasa de intubación frente al grupo control (9% versus 35% a las 72 horas tras extubación, $p < 0,01$).⁽³³⁾ Estos resultados apoyarían el uso de VNI junto con las medidas anteriormente mencionadas.

La tasa de fracaso de la VNI en estudios observacionales varió entre un 13% al 38%;^(24,25,29,34) por contra, el porcentaje de fracaso fue superior en los ensayos clínicos, entre 48% y 72%.^(11,12) Las principales características de nuestro estudio, y que podrían justificar los diferentes resultados, se centran en los siguientes aspectos: primero, no incluimos pacientes EPOC, dado el beneficio de la VNI;^(10,13,15,16) segundo, en el estudio de Esteban et al.⁽¹²⁾ estaba contemplado un rescate con VNI en pacientes del grupo control ($n = 28$), donde se observó una tasa de fracaso de VNI del 25%, en la línea de los resultados de estudios observacionales;^(24,25,29,34) tercero, los niveles de IPAP/EPAP en el estudio de Keenan et al.⁽¹¹⁾ fueron inferiores (IPAP 10 ± 2 cmH₂O, EPAP 5 ± 1 cmH₂O) a los empleados por nosotros (IPAP 16 ± 5 cmH₂O, EPAP 6 ± 2 cmH₂O). En diversos trabajos, la principal causa de reintubación fue la persistencia de disnea como signo de fatiga muscular.^(4,12) Por tanto, sería necesario proporcionar un adecuado nivel de presión (> 15 cmH₂O de presión de soporte) capaz de reducir la fatiga muscular y la disnea para evitar la reintubación.^(28,29) Los niveles de IPAP empleados en nuestro estudio están en consonancia con los recomendados,^(27,28) lo que pudo influir en los resultados obtenidos.

Sorprendentemente, pese a reducir la tasa de intubación, en el grupo de VNI se observó una reducción no significativa del resto de objetivos analizados. Destaca la menor duración de la oxigenoterapia convencional, probablemente por la ausencia de control de los signos de fatiga respiratoria, tal y como se mostró en las figuras 2 y 3, lo que llevó a su intubación más precoz. La mayor duración del soporte en VNI, la presencia de complicaciones más allá del periodo de estudio y el tamaño muestral, quizá hayan influido en que las diferencias en los resultados a favor de la VNI, no sean tan manifiestas.

Al igual que diversos trabajos,^(12,35) pudimos observar un incremento de mortalidad relacionado con el fracaso de la VNI, siendo llamativa a los 90 días y alta hospitalaria. Quizá más que el fracaso de la VNI como factor de mortalidad, podría ser el elevado número de pacientes que desarrollaron fracaso multiorgánico por complicaciones asociadas a su patología de base (hecho también observado en el grupo de oxigenoterapia), y que condujeron al fallecimiento. Esta teoría se vería avalada por el largo tiempo transcurrido desde la aletorización hasta el fallecimiento de la mayor parte de los pacientes (entre 20 - 30 días). Pensamos que estos factores se relacionaron con la mortalidad en UCI, donde las diferencias de mortalidad se centraron tres pacientes (24% *versus* 15%); por contra, la mortalidad en el hospital no se vería influida por el dispositivo empleado. En esta línea, un editorial que analizó los resultados de un ensayo clínico,⁽¹²⁾ mostró la ausencia de influencia del éxito [RR 1,66 (IC95% 0,51 - 5,37)] o el fracaso de VNI [RR 1,77 (IC95% 0,95 - 3,30)] sobre la mortalidad.⁽³⁶⁾ Igualmente, un estudio observacional tampoco pudo constatar un incremento en la mortalidad asociado al fracaso tras empleo de VNI (29% *versus* 27% sin VNI, $p = 0,77$).⁽⁴⁾ Otro factor que se ha relacionado con la mortalidad, es la prolongación de la ventilación en aquellos pacientes que ha fracasado la VNI.^(12,35) Contrariamente, nosotros no pudimos constatar dicha relación, al igual que dos estudios observacionales en pacientes hipoxémicos que tampoco observaron mayor número de complicaciones en el momento de la intubación,⁽³⁷⁾ ni mayor mortalidad.⁽³⁸⁾

Por lo que respecta a los factores predictores de la reintubación, encontramos que la incapacidad de mantener la vía aérea permeable y una hepatopatía previa descompensada fueron determinantes en la reintubación. Tal y como apuntamos al principio de la discusión, el papel de la VNI en la incapacidad de mantener la vía aérea permeable está por determinar, por tanto, deberíamos esperar el fracaso de la VNI en estos pacientes. Por contra, se pudo observar el beneficio de la VNI frente a la oxigenoterapia como medio para prevenir la reintubación, lo que contestaría a la pregunta que nos formulamos en este trabajo.

El papel de la oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) está siendo relevante en los últimos años. Aunque su uso como soporte en el destete ha sido estudiado, su eficacia en sujetos que fracasa la extubación no está todavía probada.⁽³⁹⁾ Un reciente ensayo clínico apoya el uso de VNI junto con ONAF *versus* ONAF para evitar el fracaso de la extubación en pacientes de riesgo.⁽⁴⁰⁾ En el momento de la realización del estudio, la ONAF no estaba disponible en nuestro centro.

Las principales debilidades del estudio se centran en el largo periodo de inclusión de pacientes debido a: ser un estudio unicéntrico, con criterios estrictos de exclusión, baja tasa de fracaso por una probable prolongación de la VM, y por último, empleo directo de VNI tras fracaso de la extubación en posibles candidatos, y que no fueron incluidos en el estudio a criterio del facultativo responsable. Este último hecho hubiese supuesto una inclusión más rápida, lo que habría acortado los plazos del estudio. Por otro lado, el alto porcentaje de fallo respiratorio no relacionado con la vía aérea en el grupo VNI pudo influir en los mejores resultados, frente al grupo de oxigenoterapia. También podrían influir las roturas de protocolos (6 en grupo de oxigenoterapia) que habrían decantado los resultados en favor de la VNI, y la escasa utilización de CPAP.

CONCLUSIÓN

Según nuestros resultados podríamos concluir que el empleo de la ventilación no invasiva en pacientes que fracasa la extubación podría ser beneficiosa frente a la oxigenoterapia convencional.

ABSTRACT

Objective: To determine the effectiveness of noninvasive ventilation *versus* conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure after extubation failure.

Methods: A pragmatic clinical trial was conducted in an intensive care unit from March 2009 to September 2016.

Patients on mechanical ventilation > 24 hours who developed acute respiratory failure after scheduled extubation were included and were assigned to noninvasive ventilation or conventional oxygen therapy. The primary objective was to reduce the reintubation rate. The secondary objectives were to improve respiratory parameters and reduce complications,

the duration of mechanical ventilation, the intensive care unit stay, the hospital stay, and mortality in the intensive care unit, in the hospital, and 90 days after discharge. Factors correlated with reintubation were also analyzed.

Results: Of a total of 2,574 patients, 77 were analyzed (38 in the noninvasive ventilation group and 39 in the conventional oxygen therapy group). Noninvasive ventilation reduced the respiratory and cardiac rates more rapidly than conventional oxygen therapy. Reintubation was less common in the noninvasive ventilation group [12 (32%) *versus* 22 (56%) in the conventional oxygen therapy group, relative risk 0.58 (95%CI 0.34 - 0.97), $p = 0.039$].

The rest of the parameters did not show significant differences. In the multivariate analysis, noninvasive ventilation protected against reintubation [OR 0.17 (95%CI 0.05 - 0.56), $p = 0.004$], while liver failure before extubation and the inability to maintain airway patency predisposed patients to reintubation.

Conclusion: The use of noninvasive ventilation in patients who failed extubation could be beneficial compared to conventional oxygen therapy.

Keywords: Noninvasive ventilation; Oxygen inhalation therapy; Extubation; Weaning; Respiration, artificial; Respiratory insufficiency

Clinical Trials register: NCT 03832387.

BIBLIOGRAFÍA

- Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):459-65.
- Vallverdú I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1855-62.
- Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguía C, González M, Nin N, Raymondos K, Tomacic V, Desmery P, Arabi Y, Pelosi P, Kuiper M, Jibaja M, Matamis D, Ferguson ND, Esteban A; Ventila Group. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):430-7.
- Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguía C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26(5):502-9.
- Menon N, Joffe AM, Deem S, Yanez ND, Grabinsky A, Dagal AH, et al. Occurrence and complications of tracheal reintubation in critically ill adults. *Respir Care.* 2012;57(10):1555-63.
- Thille AW, Boissier F, Ben Ghezala H, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson Ch. Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study. *Crit Care Med.* 2015;43(3):613-20.
- Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):283-91.
- Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):540-77.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax.* 2002;57(3):192-211.
- Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P, Members Of The Steering Committee, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof S, Members Of The Task Force. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1602426.
- Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(24):3238-44.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2452-60.
- Nava S, Ambrosino N, Cline E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(9):721-8.
- Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2465-70.
- Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):164-70.
- Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9695):1082-8.
- Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona FF, Vallverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;332(6):345-50.
- Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al. Effects of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):512-8.
- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsch B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29(5):1033-56.
- Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):489-93.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguía C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287(3):345-55.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128-40.
- De Santo LS, Bancone C, Santarpino G, Romano G, Della Corte A, Vicchio M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for extubation failure after cardiac surgery: pilot safety evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):342-6.

25. Liu Y, An Z, Chen J, Liu Y, Tang Y, Han Q, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in patients with post-extubation acute respiratory failure after cardiac surgery. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3319-28.
26. Maggiore SM, Battilana M, Serano L, Petrini F. Ventilatory support after extubation in critically ill patients. *Lancet Respir Med.* 2018;6(12):948-62.
27. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1112-8.
28. Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(4):492-500.
29. Kilger E, Briegel J, Haller M, Frey L, Schelling G, Stoll C, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med.* 1999;25(12):1374-80.
30. Engoren M. Evaluation of the cuff-leak test in a cardiac surgery population. *Chest.* 1999;116(4):1029-31.
31. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1530-6.
32. Terzi N, Lofaso F, Masson R, Beuret P, Normand H, Dumanowski E, et al. Physiological predictors of respiratory and cough assistance needs after extubation. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):18.
33. Duan J, Han X, Huang S, Bai L. Noninvasive ventilation for avoidance of reintubation in patients with various cough strength. *Crit Care.* 2016;20(1):316.
34. Yamauchi LY, Figueiroa M, da Silveira LT, Travaglia TC, Bernardes S, Fu C. Noninvasive positive pressure ventilation after extubation: features and outcomes in clinical practice. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(3):252-9.
35. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):458-66.
36. Hess DR, Stelfox HT, Schmidt U. Noninvasive positive-pressure ventilation: a silver bullet for extubation failure? *Respir Care.* 2007;52(11):1454-6.
37. Mosier JM, Sakles JC, Whitmore SP, Hypes CD, Hallett DK, Hawbaker KE, et al. Failed noninvasive positive-pressure ventilation is associated with an increased risk of intubation-related complications. *Ann Intensive Care.* 2015;5:4.
38. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care.* 2013;17(6):R269.
39. Xu Z, Li Y, Zhou J, Li X, Huang Y, Liu X, et al. High-flow nasal cannula in adults with acute respiratory failure and after extubation: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018;19(1):202.
40. Thille AW, Muller G, Gacouin A, Coudroy R, Decavèle M, Sonnevile R, Beloncle F, Girault C, Dangers L, Lautrette A, Cabasson S, Rouzé A, Vivier E, Le Meur A, Ricard JD, Razazi K, Barberet G, Lebert C, Ehrmann S, Sabatier C, Bourenne J, Pradel G, Bailly P, Terzi N, Dellamonica J, Lacave G, Danin PÉ, Nanadoumgar H, Gibelin A, Zanre L, Deye N, Demoule A, Maamar A, Nay MA, Robert R, Ragot S, Frat JP; HIGH-WEAN Study Group and the REVA Research Network. Effect of postextubation high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen alone on reintubation among patients at high risk of extubation failure: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(15):1465-75.