

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Munarriz-Ticona A, Pareja-Maldonado F, Castro-Acuña K, Vences MA, Gutierrez-Garcia C, Heredia-Orbegozo G, Munayco-Escate C. Oxigenoterapia de alto flujo y ventilación no invasiva en pacientes extubados por COVID-19 y riesgo de reintubación. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 4 de julio de 2023 [citado 4 de julio de 2023];16(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1772](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1772)

Recibido / 29/12/2022

Aceptado / 16/04/2023

Publicación en Línea / 04/07/2023



OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUJO Y VENTILACIÓN NO INVASIVA EN PACIENTES EXTUBADOS POR COVID-19 Y RIESGO DE REINTUBACIÓN

HIGH-FLOW OXYGEN THERAPY AND NON-INVASIVE VENTILATION IN EXTUBATED PATIENTS WITH COVID-19 AND RISK OF REINTUBATION

Autores:

Abraham Munarriz-Ticona ^{1,4,a}, Fernando Pareja-Maldonado ^{1,b}, Katty Castro-Acuña ^{1,b}, Miguel A. Vences ^{2,4,c}, Carla Gutierrez-Garcia ^{3,e}, Gabriel Heredia-Orbegozo ^{1,a}, Cesar Munayco-Escate ^{4,d}

¹ Unidad de Cuidados Intensivos – Celim III, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

² Departamento de Neurología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

³ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

⁴ Universidad Científica del Sur - UCSUR, Lima, Perú.

^a Tecnólogo Médico, Especialista en Fisioterapia Cardiorrespiratoria, Post-Grado en Epidemiología clínica y Bioestadística.

^b Médico Cirujano, Especialista en Medicina Intensiva.

^c Médico Cirujano, Especialista en Neurología, Post-Grado en Epidemiología clínica y Bioestadística.

^d Médico Cirujano, Post-Grado en Epidemiología clínica y Bioestadística.

^e Tecnólogo Médico, Especialista en Fisioterapia Cardiorrespiratoria.

Código ORCID

Abraham Munarriz-Ticona; ORCID 0000-0001-7908-7919

Fernando Pareja-Maldonado; ORCID 0000-0002-9829-5534

Katty Castro-Acuña; ORCID 0000-0001-7976-8159

Miguel A. Vences; ORCID 0000-0002-8538-6242

Carla Gutierrez-Garcia; ORCID 0000-0001-6940-5661

Gabriel Heredia-Orbegozo; 0000-0002-9525-4518

Cesar Munayco-Escate; ORCID 0000-0001-7872-8913

El estudio se realizó: Hospital de alta complejidad y referente nacional Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés potencial.

Autor corresponsal

Abraham Christian Munarriz Ticona

e-mail: abraham_munarriz@hotmail.com

Calle la Habana 113, Departamento 101, La Molina, Lima – Perú, Contacto telefónico: +51-978719080

Agradecimientos:

Los autores desean agradecer al Jefe de Departamento de Cuidados Intensivos, Jefe de Servicio de la UCI-Celim, Jefe de SRNTyO – Rehabilitación, Jefatura de Enfermería de la UCI 2C y UCI Celim del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y a la Sociedad Peruana de Fisioterapia en Terapia Intensiva – SOPEFTI, Lima, Perú.

Financiamiento:

Ninguno, este estudio fue totalmente autofinanciado.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

1. Abraham Christian Munarriz Ticona: concepción y diseño del estudio; análisis e interpretación de datos; redacción del artículo; aprobación final de la versión a publicar.

e-mail: abraham_munarriz@hotmail.com

2. Fernando Pareja Maldonado: recolección de datos; redacción del artículo; aprobación final de la versión a publicar.

e-mail: fernandopm21@gmail.com

3. Katty Massiel Castro Acuña: recolección de datos; redacción del artículo; aprobación final de la versión a publicar.

e-mail: miskycastro15@hotmail.com

4. Miguel Angel Vences: análisis e interpretación de datos; redacción del artículo; aprobación final de la versión a publicar.

e-mail: miguel.vences@upch.pe

5. Carla Alejandra Gutierrez Garcia: recolección de datos; aprobación final de la versión a publicar.

e-mail: carlaalejandragutierrezgarcia@gmail.com

6. Gabriel Omar Heredia Orbegoso: análisis e interpretación de datos; revisión crítica del contenido intelectual; aprobación final de la versión a publicar.

e-mail: gabrielomarherediaorbegoso@gmail.com

7. Cesar Vladimir Munayco Escate: análisis e interpretación de datos; redacción del artículo; aprobación final de la versión a publicar.

e-mail: cmunaycoe@ucientifica.edu.pe

RESUMEN

Introducción: La oxigenoterapia de alto flujo (OAF) y la ventilación no invasiva (VNI) son sistemas no invasivos que se administran post-extubación en pacientes COVID-19 para evitar la reintubación. Sin embargo, la evidencia sobre la elección de alguno de estos dispositivos no está muy clara. El objetivo fue determinar si el grupo que recibió OAF comparado con el grupo que recibió VNI se asocia a menor riesgo de reintubación en adultos con destete difícil y extubados por COVID-19. **Material y**

métodos: Estudio cohorte retrospectivo en 206 registros de pacientes en destete difícil de ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El resultado primario fue reintubación en pacientes que fracasaron con OAF o VNI post-extubación y los resultados secundarios fueron estancia hospitalaria en UCI y mortalidad a los 90 días. **Resultados:** Doscientos seis pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 102 pacientes en el grupo OAF y 104 pacientes en el grupo VNI. Durante el seguimiento de 72 horas, la tasa de reintubación en el grupo OAF fue mayor [n=24 (64,9%)] comparado con el grupo VNI [n=13 (35,1%)], mostrando en el análisis de Kaplan-Meier diferencias significativas (Log-Rank-Test p=0,005). La regresión de COX mostró mayor riesgo de reintubación en el grupo de OAF frente a VNI (HR 2,74; IC95% 1,42-5,68; p=0,007). No hubo diferencias en los días de hospitalización UCI (p=0,913) ni en mortalidad a los 90 días (Log-Rank-Test p=0,49).

Conclusión: Este estudio observacional retrospectivo sugirió que la OAF frente al VNI se asoció a mayor riesgo de reintubación, pero no a mortalidad a los 90 días.

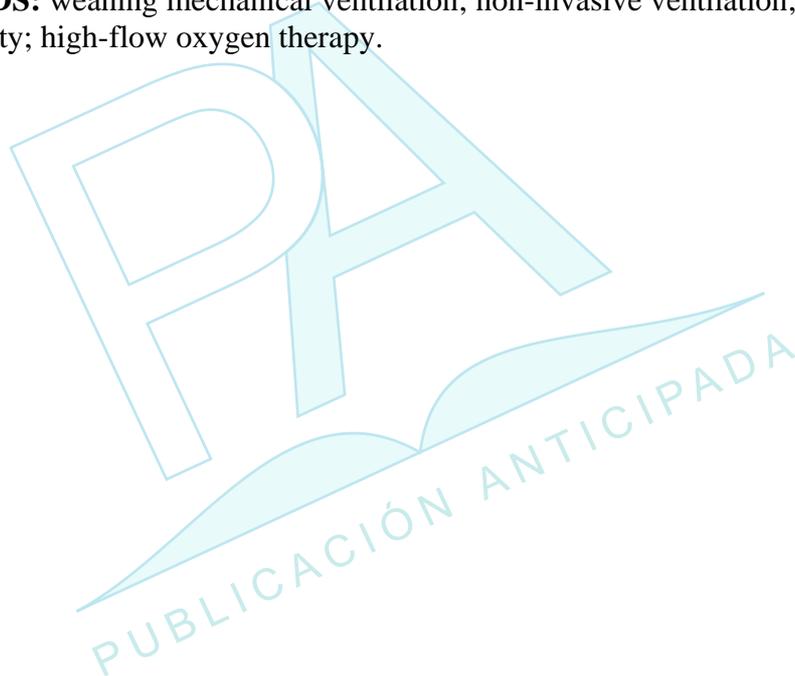
PALABRAS CLAVE: destete ventilación mecánica; ventilación no invasiva; COVID-19; unidad de cuidados intensivos; mortalidad; oxigenoterapia de alto flujo.

ABSTRACT

Introduction: High flow oxygen therapy (HFO) and non-invasive ventilation (NIV) are non-invasive systems that are administered post-extubation in COVID-19 patients to avoid reintubation. However, the evidence on the choice of any of these devices is not very clear. The objective was to determine if the group that received OAF compared to the group that received NIV is associated with a lower risk of reintubation in adults with difficult weaning and extubated due to COVID-19. **Material and methods:** Retrospective cohort study in 206 records of patients in difficult weaning from mechanical

ventilation in the Intensive Care Unit (ICU). The primary outcome was reintubation in patients who failed HFO or post-extubation NIV, and the secondary outcomes were ICU hospital stay and 90-day mortality. **Results:** Two hundred and six patients met the inclusion criteria, 102 patients in the OAF group and 104 patients in the NIV group. During the 72-h follow-up, the reintubation rate in the HFO group was higher [n=24 (64,9%)] compared to the NIV group [n=13 (35,1%)], showing in the analysis of Kaplan-Meier significant differences (Log-Rank-Test p=0,005). COX regression showed a higher risk of reintubation in the HFO group compared to NIV (HR 2,74; 95%CI 1,42-5,68; p=0,007). There were no differences in ICU hospitalization days (p=0,913) or in 90-day mortality (Log-Rank-Test p=0,49). **Conclusion:** This retrospective observational study suggested that HFO versus NIV was associated with a higher risk of reintubation, but not with 90-day mortality.

KEYWORDS: weaning mechanical ventilation; non-invasive ventilation; COVID-19; intensive care unit; mortality; high-flow oxygen therapy.



INTRODUCCIÓN

El Perú, uno de los países con mayor proyección de muertes a nivel mundial por COVID-19(1–3), brindó atención a pacientes con neumonía grave e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica ventilados mecánicamente en las unidades de cuidados intensivos (UCI)(4–8). Además, el destete y la extubación en estos pacientes podrían retrasarse por muchos factores como la sedoanalgesia prolongada, bloqueo neuromuscular, ventilación e intubación prolongada, polineuropatía del paciente crítico, etc; y la falla está asociada a mayor mortalidad(9–13). Existen sistemas no invasivos para evitar la reintubación como la oxigenoterapia de alto flujo (OAF), que administra flujo variable de oxígeno mezclado, húmedo y temperado entre 30 y 60 L/min que se adapta a la demanda del paciente(14–17) o la ventilación no invasiva (VNI) que administra presión positiva con mezcla de oxígeno en altas concentraciones permitiendo disminuir el trabajo respiratorio proporcionando un confort mecánico posterior a la extubación(18–22).

Thille et al. compararon la OAF y la VNI posterior a la extubación mostrando que el uso combinado podría reducir la reintubación pero no si se utilizaba individualmente(23). Además, en un metaanálisis, el análisis por sub-grupos comparó la OAF con la oxigenoterapia convencional (OC) y la VNI, observando que la OAF redujo la reintubación frente a la OC, pero no frente a la VNI(24). Otro metaanálisis compara la OAF frente a la VNI post-extubación, mostrando equivalencias entre ambas frente a la reintubación, sin embargo, no redujo la mortalidad a corto plazo(25).

La heterogeneidad de los resultados no muestra con claridad los beneficios de estos sistemas frente a la reintubación. Además, estos estudios incluyen pacientes post-quirúrgicos o con neumonía por etiología diferente al COVID-19. Durante la pandemia, al existir alta demanda de camas UCI, los pacientes graves ingresados en áreas críticas de emergencia recibieron sedación y/o bloqueo neuromuscular para evitar el esfuerzo respiratorio vigoroso mientras esperaban el ingreso a cuidados intensivos. Si embargo, los pacientes mostraron un mal despertar asociado al delirio, complicaciones refractarias asociadas al shock, debilidad muscular general, ventilación mecánica prolongada, destetes difíciles, todo esto asociado a peores desenlaces(26).

La limitación de recursos hospitalarios para utilizar estos soportes, la baja cobertura nacional de vacunación y la poca claridad para decidir por alguno de estos sistemas que aún es decisión individual del médico intensivista.

Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue determinar si el grupo que recibió OAF comparado con el grupo que recibió VNI se asocia a menor riesgo de reintubación en adultos extubados por COVID-19. Para poder lograr este objetivo, comparamos esta cohorte retrospectiva de dos colas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Es una cohorte retrospectiva en las UCI COVID-19 del Hospital de Alta Complejidad y referencia nacional nivel III con más de 60 mil atenciones por esta causa, Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú, en el periodo de junio 2020 a julio 2021.

Población y muestra

Se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas del Sistema de Gestión de Servicios de Salud - ESSI (Servicio Inteligente de Salud), registros físicos de monitoreo respiratorio de Fisioterapia y Enfermería. La muestra fueron los registros de pacientes con COVID-19 grave con destete difícil, hospitalizados en la UCI durante la primera y segunda ola de contagios.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de COVID-19 confirmados con RT-PCR admitidos en UCI, que recibieron más de siete días de VMI, en destete con más de una prueba de ventilación espontánea (PVE) fallida. Se excluyeron pacientes con datos incompletos, con lesión neurológica central aguda, reintubados en áreas diferentes a UCI y complicaciones que no permitieron su extubación planificada.

Protocolo de destete de la VM

Consideramos el destete cuando existe control o mejora de la causa que lo llevó a la VM, estabilidad hemodinámica, inotrópicos o vasoactivos en dosis bajas. Además, cuando existe control o corrección de trastornos ácido-base, Escala de coma de Glasgow (ECG) ≥ 10 + Tubo orotraqueal (TOT), Saturación de oxígeno (S_{pO_2}) $> 90\%$, Cociente de oxigenación P/F (P_{aO_2}/F_{IO_2}) > 200 , Presión de oclusión de los 100 milisegundos (P_{O_1}): -1 a -4 cmH₂O, Presión inspiratoria máxima (P_{imax}) > -25 cmH₂O y Pico flujo de tos (PFT) > -80 L/min. En las camas UCI aisladas individualmente y bajo un sistema de presión negativa, realizamos evaluaciones diarias en modos ventilatorios espontáneos, que por la pandemia no realizamos prueba de ventilación espontánea (PVE) mediante tubo en "T", solo mediante soporte presórico bajo. La PVE se realizó en modo CPAP + PS (5 cmH₂O y 5 cmH₂O respectivamente), durante un mínimo de 30 minutos.

Programación inicial de OAF o VNI

El médico intensivista eligió la OAF o VNI inmediato, según su experiencia especializada y basados en el índice de masa corporal (IMC), días de VM, PVE fallidos, edad, delirio, comorbilidad preexistente o disponibilidad de equipo.

OAF: 35–60 L/min, 35–50 % de F_{IO_2} , 34°-37°C de T°, mediante los equipos LÖWENSTEIN (Prisma VENT50/50-C) o AIRVO™ 2 (Humidification System – Fisher & Paykel Healthcare) administrado según disponibilidad y mediante cánula nasal adulto por un tiempo mayor a 2 horas.

VNI: Presión positiva inspiratoria (IPAP) 5 - 8 cmH₂O, Presión positiva espiratoria (EPAP) 5 - 8 cmH₂O, F_{IO_2} 30 - 50%, buscando un volumen tidal entre 6 – 8 ml/kg, mediante la función VNI de los VMI (Maquet Servo-i y Mindray SynoVent - E3). Debido a no contar con mayor disponibilidad de interfases, solo utilizamos máscaras oronasales, administrandolo por horas continuas. Todos los parámetros de programación lo ajustamos según la pulsioximetría, trabajo respiratorio, frecuencia respiratoria y sincronía visual al sistema.

Éxito de OAF o VNI

Consideramos éxito si durante el seguimiento de 72 horas, la $S_{pO_2} \geq 95\%$, $P_{aO_2}/F_{IO_2} \geq 250$ con $F_{IO_2} \leq 40\%$ recibiendo OC mayor a 24 horas continuas posterior al retiro de alguno de los sistemas.

Definición de variables resultado

Reintubación a las 72 horas

Reintubamos a los pacientes cuando existió alguno de los siguientes eventos: caída del sensorio, mala mecánica respiratoria, signos de agotamiento respiratorio, encefalopatía, inestabilidad hemodinámica, hipoxemia refractaria, dificultad para el manejo de secreciones y/o dificultad para deglutir durante el seguimiento.

Días de hospitalización UCI

Definida como días hospitalarios UCI.

Mortalidad

Por alguna causa asociada a la enfermedad durante los 90 días de seguimiento.

Otras variables

Definimos grupo etario: joven (18–29 años), adulto (30–59 años), adulto mayor (> 60 años); sexo; comorbilidades; índice de masa corporal (IMC): normopeso (18,5–24,9), sobrepeso (25–29,9), obesidad (> 30); balance hídrico (BH): negativo $BH_{(-)}$ como deshidratación, neutro $BH_{(ne)}$ como homeostasis y positivo $BH_{(+)}$ como sobrehidratación; gasometría arterial (AGA): pH, P_{aO_2} , P_{aCO_2} , HCO_3^- ; P_{aO_2}/F_{IO_2} y S_{pO_2}/F_{IO_2} . Además, nivel de oxigenación (O_2): hipoxemia ($P_{aO_2} < 80$ mmHg),

normoxemia (P_{aO_2} 80-100 mmHg) e hiperoxemia ($P_{aO_2} >100$ mmHg); días de VM; días UCI y días de hospitalización global. Categorizamos algunas variables numéricas para controlar los confusores y realizar análisis por sub grupos.

Tamaño de muestra y poder estadístico

Consideramos un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística de 80%, razón de no expuestos a expuestos 1:1, un porcentaje de no expuestos positivos del 15% y Hazard ratio de 2,19(27). Nuestro tamaño de muestra calculado fue 100 pacientes por cada grupo independiente. El cálculo del tamaño de muestra se realizó con el programa estadístico “OpenEpi”(28).

Procedimientos y recolección de datos

Recolectamos la información retrospectivamente del sistema electrónico de historias clínicas y registros físicos del área de archivo hospitalario que corresponde a un periodo de 13 meses. Recolectamos los datos en etapas de acuerdo a las altas registradas en el libro de altas UCI. Las etapas consistieron en el registro semanal (20 horas) durante 3 meses. Como herramienta, utilizamos un registro electrónico en REDCap, realizamos una limpieza de la base de datos, eliminación de duplicados y elaboración de la base final. Incluimos: características de los participantes, datos de la evaluación clínica, valores del monitoreo de la mecánica respiratoria espontánea previo a la extubación, los valores del último AGA disponible y el BH de las últimas 24 horas.

Consideraciones éticas

El protocolo siguió los principios éticos y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú con N° 1023-GRPR-ESSALUD-2021, por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur con N° de Registro: 754-2021-POS50. Se inscribió en el Registro Nacional de Investigaciones en Salud PRISA, con código EI00000002685. No se consideró el consentimiento informado debido al diseño retrospectivo y con la base completa se procedió a codificar a los participantes para preservar su confidencialidad.

Análisis de datos

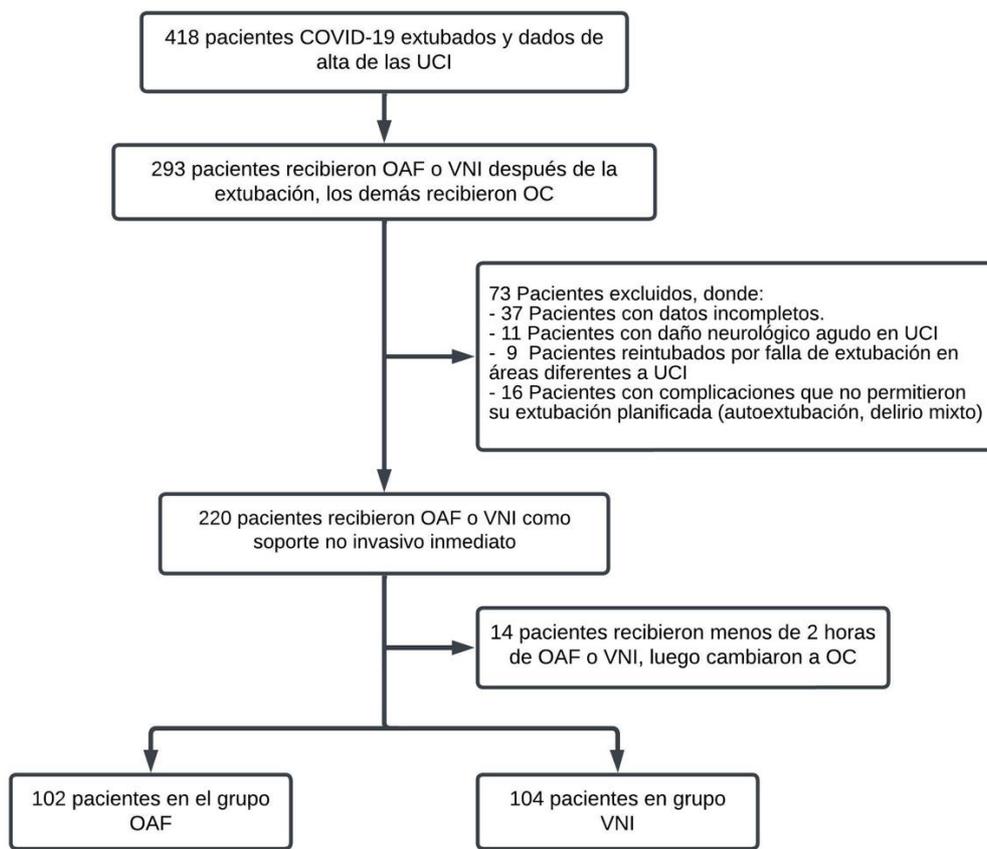
El análisis descriptivo de variables numéricas lo expresamos como media y desviación estándar ó mediana con rango intercuartílico según su normalidad y las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Las pruebas de hipótesis para variables categóricas independientes lo expresamos mediante “Chi2” o “Fisher” y para variables numéricas independientes la prueba “t-Test” ó “U de Mann-Whitney”. Mediante el análisis de Kaplan-Meier evaluamos la diferencia entre los grupos independientes para “reintubación” y “mortalidad 90 días”, confirmando la significancia mediante Log-Rank-Test. Evaluamos el modelo predictivo “reintubación” mediante regresión COX con enfoque anidado, considerando la variación del Log-likelihood y riesgos proporcionales. Sin datos perdidos, con una significancia estadística ($p < 0,05$) los resultados lo expresamos en hazard ratio (HR). Todos los análisis se realizaron con el software STATA v17 y los gráficos con PRISM 8 (GraphPad).

RESULTADOS

Características de los participantes

De 418 pacientes extubados en las UCI COVID-19, 293 pacientes recibieron OAF o VNI post-extubación difícil. De este grupo excluimos 73 pacientes (37 pacientes con datos incompletos, 11 pacientes con lesión neurológica aguda en UCI, 9 pacientes reintubados en áreas diferentes a UCI, 16 pacientes presentaron complicaciones que no permitieron su extubación planificada). De los 220 pacientes, no consideramos 14 debido a que recibieron OAF o VNI menos de 2 horas continuas. Finalmente, 206 pacientes: 102 en el grupo OAF y 104 en el grupo VNI (Figura 1). Hubo diferencias significativas entre los grupos IMC ($p=0,009$). Para las otras características no hubo diferencias (Tabla 1).

Figura 1: Diagrama de flujo de los participantes COVID-19 seleccionados.



Abreviaturas: UCI, Unidad de cuidados intensivos; OAF, Oxigenoterapia alto flujo; VNI, Ventilación no invasiva; OC, Oxigenoterapia convencional.

Tabla 1: Características basales de los participantes en cada grupo

Características	Soporte no invasivo			Valor p
	Total = 206 n (%)	OAF n=102	VNI n=104	
Grupo etario (años)				
Joven (18 – 29)	15 (7,3)	10 (9,8)	5 (4,8)	0,272
Adulto (30 – 59)	153 (74,2)	76 (74,5)	77 (74)	
Adulto mayor (> 60)	38 (18,5)	16 (15,7)	22 (21,2)	
Sexo n (%)				
Masculino	149 (72,3)	73 (71,6)	76 (73,1)	0,809
Femenino	57 (27,7)	29 (28,4)	28 (26,9)	
IMC n(%), kg/m²				
Normopeso (18,5 – 24,9)	18 (8,7)	10 (9,8)	8 (7,7)	0,009
Sobrepeso (25 – 29,9)	141 (68,5)	78 (76,5)	63 (60,6)	
Obesidad (> 30)	47 (22,8)	14 (13,7)	33 (31,7)	
Comorbilidades n (%)				
Ninguna	15 (7,3)	8 (7,8)	7 (6,7)	0,189
Hipertensión arterial	70 (34,1)	36 (35,3)	34 (32,7)	
Diabetes Mellitus	39 (18,9)	14 (13,7)	25 (24)	
Asma	5 (25,2)	31 (30,4)	21 (20,2)	
Enfermedad cardíaca	11 (5,3)	3 (2,9)	8 (7,7)	
Otros	19 (9,2)	10 (9,9)	9 (8,7)	
Balance hídrico (BH) n (%)				
BH (-)	142 (68,9)	70 (68,6)	72 (69,2)	0,750
BH (ne)	35 (17)	19 (18,6)	16 (15,4)	

BH ⁽⁺⁾	29 (14,1)	13 (12,8)	16 (15,4)	
Nivel de O₂ n (%)				
Hipoxemia (P _a O ₂ < 80 mmHg)	6 (2,9)	1 (1)	5 (4,8)	
Normoxemia (P _a O ₂ 80 - 100 mmHg)	145 (70,4)	74 (72,6)	71 (68,3)	0,321
Hiperoxemia (P _a O ₂ > 100 mmHg)	55 (26,7)	27 (26,4)	28 (26,9)	
Análisis de gases arteriales (AGA)				
pH	7,4 [7,39-7,41]	7,4 [7,39-7,41]	7,4 [7,39-7,41]	0,833
P _a CO ₂	39,7 ± 1,7	39,9 ± 1,6	39,6 ± 1,8	0,177
HCO ₃	23,6 ± 1,7	23,5 ± 1,6	23,8 ± 1,7	0,213
Monitoreo ventilatorio (Previo a la extubación)				
CPAP (cmH ₂ O)	7,26 ± 1,19	7,1 ± 1,3	7,4 ± 1,1	0,122
PS (cmH ₂ O)	7 [6-7]	7 [6-7]	7 [6-8]	0,331
F _{IO₂} (%)	35 [32-35]	35 [32-35]	35 [32-38]	0,863
Frecuencia cardiaca (latido/min)	100 [95-105]	100 [95-105]	100 [95-110]	0,145
Frecuencia respiratorio (resp/min)	24 ± 3,5	23 ± 3,4	24 ± 3,5	0,220
Saturación de Oxígeno (%)	98 [97-99]	98 [96-99]	98 [97-99]	0,373
P _a O ₂ /F _{IO₂}	280 [267-304]	279 [269-306]	280 [264-303]	0,691
S _p O ₂ /F _{IO₂}	282 [269-306]	281 [272-303]	282 [258-311]	0,678
Días de VM	24,2 ± 4,2	24,4 ± 4,4	24 ± 3,9	0,544
Días en UCI	17 [14-19]	16,5 [14-19]	17 [14-19]	0,913
Días de Hospitalización global	39 [32-48]	40 [31-47]	37 [32-50,5]	0,89

Observación: Los datos se muestran como n (%) o media ± DE o mediana [rango intercuartílico]

Abreviaturas: OAF, Oxigenoterapia alto flujo; VNI, Ventilación no invasiva; UCI, Unidad de cuidados intensivos; O₂, oxígeno; IMC, Índice de masa corporal; VM, Ventilación mecánica; CPAP, Presión positiva continua en la vía aérea; PS, Presión de soporte; cmH₂O, Centímetros de agua; F_{IO₂}, Fracción inspirada de oxígeno; BH⁽⁻⁾, Balance hídrico negativo; BH^(ne), Balance hídrico neutro; BH⁽⁺⁾, Balance hídrico positivo; pH, Potencial de hidrógeno; P_aO₂, Presión parcial de oxígeno; P_aCO₂, Presión parcial de dióxido de carbono; HCO₃, Bicarbonato de sodio.

Reintubación y mortalidad a los 90 días

En el análisis bivariado, los principales hallazgos mostraron que la tasa de reintubación en el grupo OAF fue mayor [n=24 (64,9%)] comparado con en el grupo VNI [n=13 (35,1%)], mostrando en el análisis de Kaplan-Meier diferencias significativas (Log-Rank-Test p=0,005). La tasa de mortalidad a los 90 días no mostró diferencias (Log-Rank-Test p=0,49) (Tabla 2).

Días de hospitalización UCI

No hubo diferencias significativas entre los grupos OAF y VNI (17 días [14-19] vs. 16,5 días [14-19]; p=0,913). (Tabla 2).

Tabla 2: Incidencia de reintubación y mortalidad a los 90 días

Características	Reintubación			Mortalidad 90 días		
	Si	No	Valor p	Murió	No murió	Valor p
Soporte no invasivo post extubación n(%)						
VNI	13 (35,1)	91 (53,8)	0,039	11 (57,9)	93 (49,7)	0,498
OAF	24 (64,9)	78 (46,2)		8 (42,1)	94 (50,3)	
Grupo etario (años) n (%)						
Joven (18 – 29)	1 (2,7)	14 (8,3)	0,202	0 (0)	15 (8)	0,587
Adulto (30 – 59)	26 (70,3)	127 (75,1)		15 (78,9)	138 (73,8)	
Adulto mayor (≥ 60)	10 (27)	28 (16,6)		4 (21,1)	34 (18,2)	
Sexo n(%)						
Masculino	30 (81,1)	119 (70,4)	0,189	15 (78,9)	134 (71,7)	0,499
Femenino	7 (18,9)	50 (29,6)		4 (21,1)	53 (28,3)	
IMC n(%), kg/m²						
Peso normal (18,5 – 24,9)	2 (5,4)	16 (9,5)	0,017	1 (5,3)	17 (9,1)	0,126
Sobrepeso (25 – 29,9)	20 (54,1)	121 (71,6)		10 (52,6)	131 (70)	
Obesidad. (> 30)	15 (40,5)	32 (18,9)		8 (42,1)	39 (20,9)	
Monitoreo previo a la extubación						
Frecuencia cardíaca (lat/min)	100 [95-110]	100 [95-105]	0,068	110 [100-115]	100 [95-105]	< 0,001
Frecuencia respiratoria (resp/min)	25,5 ± 3,58	23,1 ± 3,28	< 0,001	26 ± 3,67	23,3 ± 3,34	< 0,001
Saturación de Oxígeno (%)	99 [98-100]	98 [97-99]	0,023	99 [98-100]	98 [97-99]	0,001
Nivel de O₂ n(%)						
Hipoxemia (P _a O ₂ < 80 mmHg)	1 (2,7)	5 (2,9)	0,003	6 (31,6)	139 (74,3)	< 0,001
Normoxemia (P _a O ₂ 80 - 100 mmHg)	18 (48,6)	127 (75,2)		0 (0)	6 (3,2)	
Hiperoxemia (P _a O ₂ > 100 mmHg)	18 (48,7)	37 (21,9)		13 (68,4)	42 (22,5)	
Gasometría (AGA)						
pH	7,41 ± 0,02	7,40 ± 0,01	< 0,001	7,41 ± 0,01	7,39 ± 0,01	< 0,001
P _a CO ₂	38,5 ± 1,33	40 ± 1,68	< 0,001	39 ± 1,31	39,8 ± 1,75	0,07
HCO ₃	23 [22-24]	24 [22-25]	0,01	22,7 ± 1,52	23,7 ± 1,65	0,01
Balance hídrico (BH) n(%)						
BH (-)	8 (21,6)	134 (79,3)	< 0,001	4 (21)	138 (73,8)	< 0,001
BH (ne)	10 (27)	25 (14,8)		6 (31,6)	29 (15,5)	
BH (+)	19 (51,4)	10 (5,9)		9 (47,4)	20 (10,7)	
P_aO₂/FIO₂	286 [266-306]	278 [267-303]	0,46	305 [265-323]	278 [266-302]	0,04

Días de VM	27,8 ± 3,6	23,4 ± 3,9	< 0,001	23,6 ± 3,4	24,2 ± 4,2	0,54
Días en UCI	18 [15-20]	16 [14-19]	0,07	15 [14-19]	17 [14-19]	0,22
Días post UCI	11 [8-16]	8 [7-10]	0,007	15 [8-17]	8 [7-11]	< 0,001
Días de Hospitalización	49 [43-56]	36 [31-44]	< 0,001	50 [36-63]	38 [31-47]	0,001

Observación: Los datos se muestran como n (%) o media ± DE o mediana [rango intercuartílico]

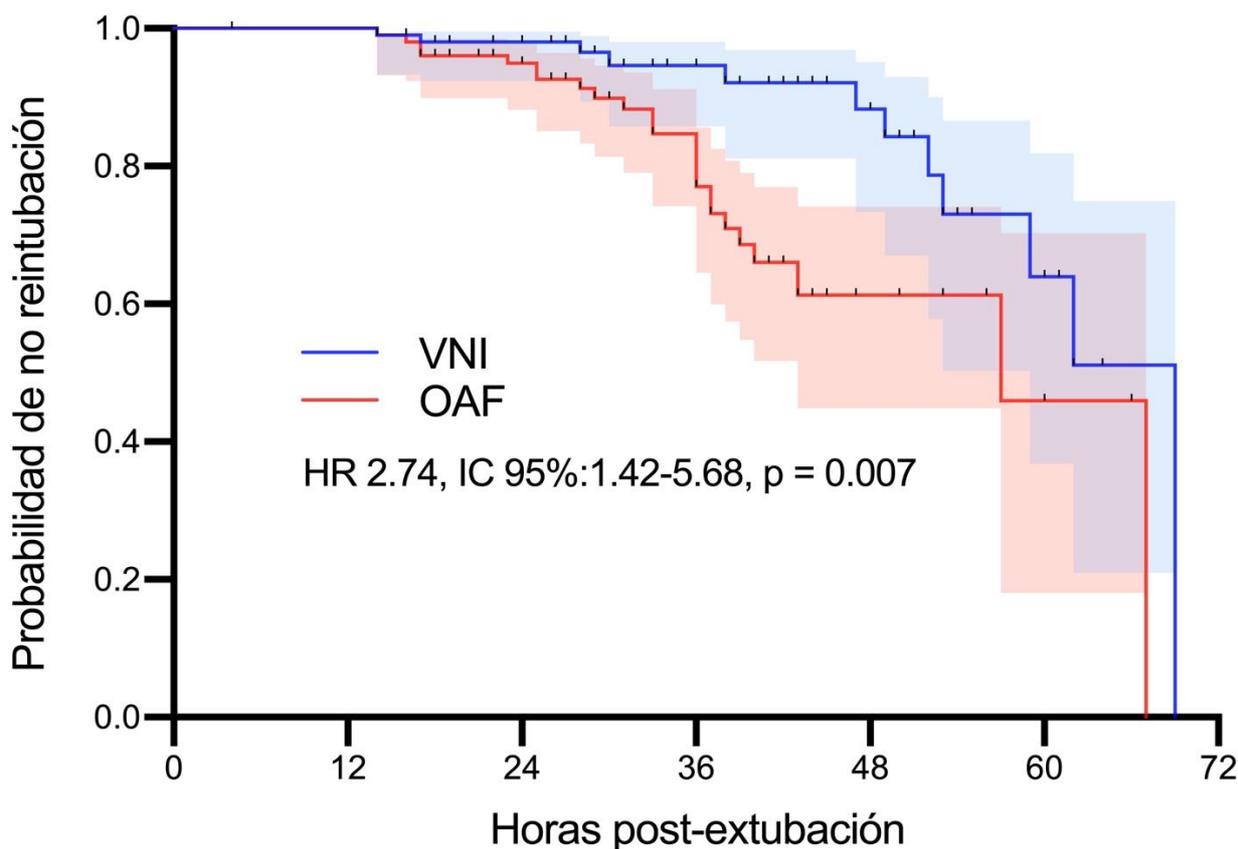
Abreviaturas: OAF, Oxigenoterapia alto flujo; VNI, Ventilación no invasiva; UCI, Unidad de cuidados intensivos; O₂, oxígeno; IMC, Índice de masa corporal; VM, Ventilación mecánica; CPAP, Presión positiva continua en la vía aérea; PS, Presión de soporte; cmH₂O, Centímetros de agua; F_IO₂, Fracción inspirada de oxígeno; BH₍₋₎, Balance hídrico negativo; BH_(ne), Balance hídrico neutro; BH₍₊₎, Balance hídrico positivo; pH, Potencial de hidrógeno; P_aO₂, Presión parcial de oxígeno; P_aCO₂, Presión parcial de dióxido de carbono; HCO₃⁻, Bicarbonato de sodio.



Regresión de COX crudo y ajustado para desenlace "Reintubación"

Durante el seguimiento de 72 horas post-extubación, el análisis bivariado mostró que el riesgo de reintubación en el grupo OAF fue 2,74 veces mayor comparado con los que recibieron VNI y este resultado fue estadísticamente significativo (HR 2,74; IC95% 1,42-5,68; $p=0,007$) (Figura 2). En el análisis multivariado, ajustado por el IMC y BH, el riesgo de reintubación aumenta a 4,27 veces más en el grupo CNAF frente al grupo VNI y este resultado fue estadísticamente significativo (HR 4,27; IC95% 1,90-9,62; $p<0,001$). Otras variables de riesgo se describen en la tabla (Tabla 3).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de probabilidad de no reintubación según el sistema no invasivo administrado post-extubación. Las áreas sombreadas representan el IC al 95%.



En riesgo		Horas post-extubación					
	0	12	24	36	48	60	72
NIV	104	104	84	39	23	7	3
OAF	102	102	83	44	9	3	1

Abreviaturas: VNI, Ventilación no invasiva; OAF, Oxigenoterapia alto flujo; HR, Hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza al 95%.

Tabla 3: Regresión de COX bivariado y multivariado según el desenlace “Reintubación”

VARIABLES	Análisis Bivariado		Análisis Multivariado*	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Soporte no invasivo post extubación				
VNI	ref		ref	
OAF	2,74 (1,42-5,68)	0,007	4,27 (1,90-9,62)	< 0,001
Grupo etario (años)				
Joven (18 – 29)	ref		-	
Adulto. (30 – 59)	1,66 (0,22-12,36)	0,62	-	
Adulto mayor (> 60)	1,35 (0,16-11,12)	0,78	-	
IMC				
Peso normal (18,5 – 24,9)	ref		ref	
Sobrepeso (25 – 29,9)	2,30 (0,51-10,34)	0,28	1,77 (0,38-8,21)	0,468
Obesidad (> 30)	6,53 (1,35-31,53)	0,02	5,65 (1,14-28,02)	0,034
Balance hídrico (BH)				
BH ₍₋₎	ref		ref	
BH _(ne)	5,79 (2,27-14,77)	< 0,001	3,99 (1,53-10,4)	0,005
BH ₍₊₎	6,29 (2,66-14,87)	< 0,001	5,56 (2,29-13,5)	< 0,001
Nivel de oxémia				
Normoxemia (P _{aO₂} 80 - 100 mmHg)	ref		-	
Hipoxemia (P _{aO₂} < 80 mmHg)	1,36 (0,18-10,24)	0,764	-	
Hiperoxemia (P _{aO₂} > 100 mmHg)	2,39 (1,23-4,64)	0,010	-	
Monitoreo ventilatorio (Previo a la extubación)				
CPAP (cmH ₂ O)	3,32 (2,28-4,83)	< 0,001	-	
F _{IO₂}	1,17 (1,07-1,27)	0,001	-	
FR (resp/min)	1,18 (1,08-1,29)	< 0,001	-	
Análisis de gases arteriales				
pH	1,13 (2,84-4,50)	< 0,001	-	
P _{aCO₂}	0,64 (0,51-0,81)	< 0,001	-	
HCO ₃	0,77 (0,63-0,95)	0,013	-	

* Para el análisis multivariado o ajustado, basado en un enfoque anidado, se incluyeron las variables con mejor variación del Log-likelihood y que contribuyeron a mejorar el modelo final (p < 0.05).

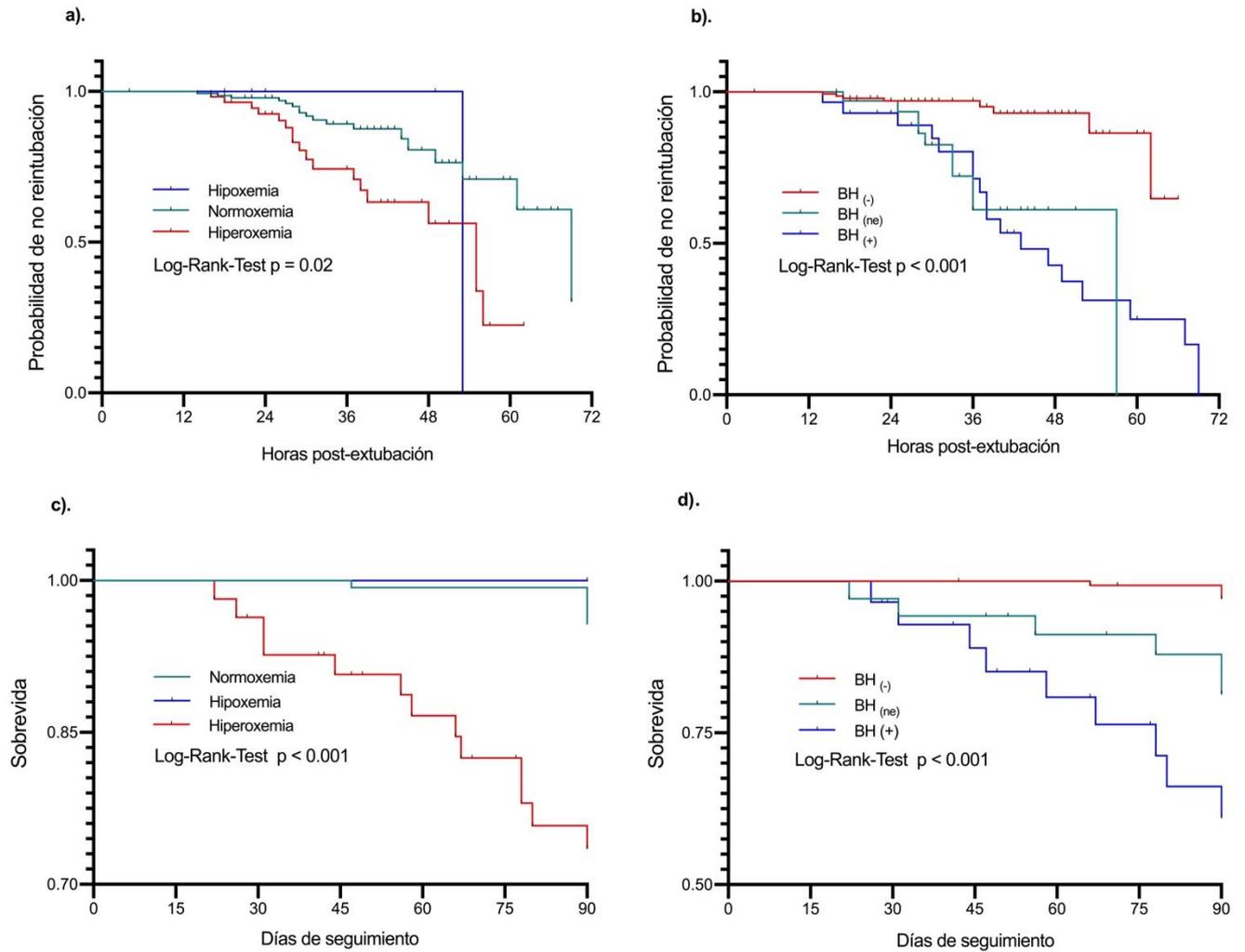
Abreviaturas: HR, Hazard ratio, Ref, categoría de referencia; IC 95%, intervalo de confianza al 95%.

Otros resultados

La reintubación fue mayor en el grupo con sobrepeso (54,1%) comparado con el grupo obesidad (40,5%) y normopeso (5,4%), observando en el análisis de Kaplan-Meier diferencias significativas (Log-Rank-Test p=0,002). En el grupo hiperoxemia, la reintubación fue ligeramente mayor (48,7%) comparado con el grupo hipoxemia (48,6%) y grupo normoxemia (2,7%), mostrando en el Kaplan-Meier diferencias significativas (Log-Rank-Test p=0,02). El BH₍₊₎ mostró una reintubación mayor (51,4%) comparado con el BH_(ne) (27%) y El BH₍₋₎ (21,6%), mostrando en Kaplan-Meier diferencias significativas (Log-Rank-Test p<0,001).

La mortalidad fue mayor en el grupo hiperoxemia (68,4%) comparado con el grupo hipoxemia (31,6%), mostrando en Kaplan-Meier diferencias significativas (Log-Rank-Test p<0,001). Además, la mortalidad en el grupo BH₍₊₎ (47,4%) fue mayor comparado con BH_(ne) (31,6%) y BH₍₋₎ (21%) respectivamente, mostrando en Kaplan-Meier diferencias significativas (Log-Rank-Test p<0,001) (Figura 3).

Figura 3: Estimaciones Kaplan-Meier de probabilidad de “no reintubación” durante 72 horas en UCI y “supervivencia” durante 90 días posterior al alta hospitalaria: a) Nivel de oxemia previa extubación; b). Balance hídrico 24 horas previa extubación; c). Nivel de oxemia previo al alta hospitalaria y seguimiento de 90 días; d). Último balance hídrico previo al seguimiento de 90 días.



Abreviaturas: BH₍₋₎, Balance hídrico negativo; BH_(ne), Balance hídrico neutro; BH₍₊₎, Balance hídrico positivo.

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

Nuestro estudio sugirió que en los sujetos adultos con destete difícil y extubados con COVID-19, el grupo que recibió OAF se asoció a mayor riesgo de reintubación en comparación con el grupo que recibió VNI, aun conociendo los beneficios clínicos, fisiológicos y ventilatorios que generan estos sistemas no invasivos en pacientes con riesgo de falla.

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA), los análisis primarios mostraron una menor tasa de reintubación en el grupo que recibió VNI comparado con los que solo recibieron OAF(23). Nuestros resultados no fueron diferentes a este ECA. Sin embargo, un metaanálisis mostró que la OAF y VNI no tuvieron diferencias en el fracaso de la extubación(24). La existencia de algunos resultados diferentes podrían explicarse por el hecho que estas poblaciones no son comparables con la nuestra, principalmente en la etiología primaria de la enfermedad crítica y el grupo de edad estudiado. Pocos estudios comparan la VNI con otro dispositivo post-extubación en pacientes COVID-19, esto podría explicarse que al inicio de la pandemia los estudios reportaron los riesgos de la aerosolización, pero muchos de estos estudios se realizaron en pacientes agudos no intubados(29,30), mientras que en nuestro estudio incluimos pacientes intubados, con destete difícil, en ambientes de UCI individualizados bajo presión negativa, lo que reduciría la posible contaminación.

En una cohorte multicéntrica retrospectiva mostraron menor riesgo de reintubación en los que desconectaron inmediatamente con VNI comparado con los que se desconectaron mediante PVE(31). Si bien es cierto, esta cohorte no compara la VNI con la OAF, pero al igual que nuestro estudio muestra los beneficios de la VNI como estrategia inmediata para reducir el fracaso de la extubación.

Hallazgos secundarios

Una cohorte retrospectiva multicéntrica mostró que la estancia en UCI no se asoció con el éxito de la extubación precoz utilizando VNI(31) y en un metaanálisis tampoco encontraron diferencias significativas cuando compararon la OAF o VNI post-extubación y estancia en UCI(24). En nuestro estudio, la estancia en la UCI tampoco se asoció con la reintubación ni con la mortalidad a los 90 días. En un ECA, al comparar la OAF y VNI post-extubación con mortalidad, de forma similar a nuestro estudio, no mostraron diferencias significativas, sin embargo, en una cohorte retrospectiva la mortalidad estuvo asociada con aquellos que fallaron la extubación(27). El fracaso de la extubación podría ser un factor importante a considerar en pacientes que fallecieron hasta los 90 días, sin embargo, en nuestro modelo no consideramos el seguimiento a este grupo de pacientes para este desenlace primario.

Otros hallazgos

En nuestro estudio los pacientes con obesidad tuvieron mayor riesgo a reintubarse y en un análisis post hoc mostraron que en obesos el uso de VNI y OAF escalonada disminuyó la reintubación y mortalidad frente al uso individual de OAF(32). En el paciente obeso, el tejido graso podría generar restricción sobre la caja torácica y a su vez sobre el parénquima pulmonar, elevando la elastancia en estas estructuras que requerirían aún presión positiva post-extubación, comprometiendo incluso la capacidad residual funcional, sin embargo, aún esto es muy discutivo(33).

Observamos que la hiperoxemia aumentó el riesgo de reintubación y en un metaanálisis mostraron asociación entre la hiperoxia y mortalidad(34). Estos resultados podrían explicar que el uso sin restricción del oxígeno podría generar eventos adversos durante el seguimiento. El $BH_{(ne)}$ y $BH_{(+)}$ aumentó el riesgo de reintubación y en un metaanálisis de estudios observacionales(35), la sobrecarga hídrica se asoció a mortalidad. La fisiopatología asociada a la sobrecarga hídrica podría ocasionar encefalopatía metabólica tóxica, generando una caída del estado sensorial y otras complicaciones que podrían aumentar el riesgo de reintubación y de mortalidad hospitalaria.

La elección individual de alguno de estos sistemas no invasivos para evitar la falla de la extubación no limita la utilización de ambas estrategias de forma complementaria. Nuestro estudio no busca comparar cual de estos dispositivos es mejor, sino poder elegir el que permita disminuir el riesgo a reintubarse

en las primeras horas. Al administrar la OAF, podríamos indicar al paciente realizar respiraciones nasales para aprovechar los beneficios de este dispositivo, sin embargo, la apertura bucal, la reeducación del patrón respiratorio para volver a adaptar a un patrón nasal, sabiendo que durante el destete la forma de respirar era por el tubo oro-traqueal podría resultar difícil. Tal vez este problema no se podría observar en aquellos pacientes que reciben VNI, debido a que según la interfase, la necesidad del paciente le permitiría utilizar el patrón respiratorio más viable hasta que mejore su fuerza muscular respiratoria y/o adecuarse al dispositivo, sin embargo, su comodidad es baja(36).

Algunos estudios no precisan el efecto PEEP que podría generar la OAF en los pacientes que requieren aún presión positiva(37), el cual se podría alterar debido a la apertura bucal(38), sin embargo, aunque el sistema no es hermético, podríamos conseguir un mayor efecto PEEP con la VNI. La monitorización de la OAF también podría jugar en contra, ya que funcionalmente se requiere menos personal asistencial para su monitorización, además, el no uso de las alarmas podría dificultar la detección precoz de las necesidades ventilatorias, a diferencia de la VNI que para minimizar las fugas de aire monitorizamos la sincronía y el ajuste al lado del paciente.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene limitaciones inherentes al diseño observacional y retrospectivo. El sesgo de información, podría aceptar como válido aquellos datos registrados durante el periodo de evaluación, si embargo, no pudimos evaluar la confiabilidad de la medición de los datos registrados por los evaluadores. Sesgo de inclusión relacionado a la edad, sin embargo, los rangos de edades en nuestro estudio fue nuestra población más frecuente. Hubiera sido importante evaluar la debilidad muscular, estado sensorial, aspiración y volumen de secreciones y deglución para tener mayor seguridad y evitar la falla de la extubación. El sesgo de confusión que podría causar una sobreestimación real del efecto medido. Para ello, realizamos estrategias estadísticas para controlar los sesgos y confusores como la categorización de variables, agrupamiento por sub-grupos y análisis multivariados o ajustados, sin embargo, no se pudieron ingresar algunas variables a nuestro diagrama acíclico dirigido (DAG), por la limitación de los registros físicos. Creemos que su principal fortaleza radica en el tamaño de la muestra, las características de los grupos comparables y el análisis estadístico, por lo que creemos que nuestros análisis y resultados pueden aportar información sobre la reducción del riesgo de reintubación en pacientes críticos extubados por COVID-19.

En conclusión, en pacientes en destete difícil extubados por COVID-19, este estudio observacional sugiere que el uso de OAF comparado con VNI se asoció a mayor riesgo de reintubación, pero no se asoció a mortalidad a los 90 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Noorden R. COVID death tolls: scientists acknowledge errors in WHO estimates. *Nature*. junio de 2022;606(7913):242-4.
<https://doi.org/10.1038/d41586-022-01526-0>
2. Mas-Ubillus G, Ortiz PJ, Huaranga-Marcelo J, Sarzo-Miranda P, Muñoz-Aguirre P, Diaz-Ramos A, et al. High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study. *PloS One*. 2022;17(3):e0265089.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265089>
3. Mortalidad COVID-19 – CDC MINSA [Internet]. [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/mortalidad-covid-19/>
4. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*;383(25):2451-60.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2009575>
5. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16(2):e0246318.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246318>
6. Lentz S, Roginski MA, Montrieff T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med*. octubre de 2020;38(10):2194-202.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.082>
7. Vences MA, Pareja-Ramos JJ, Otero P, Veramendi-Espinoza LE, Vega-Villafana M, Mogollón-Lavi J, et al. Factors associated with mortality in patients hospitalized with COVID-19: A prospective cohort in a Peruvian national referral hospital. *Medwave*. 5 de julio de 2021;21(6):e8231.
<https://doi.org/10.5867/medwave.2021.06.8231>
8. Cronin JN, Camporota L, Formenti F. Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. *Exp Physiol [Internet]*. 2022 [citado 6 de agosto de 2022];107(7):683-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/EP089400>.
<https://doi.org/10.1113/ep089400>
9. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de enero de 2021;203(1):54-66.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2405oc>
10. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de julio de 2020;202(1):1-4.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1385ed>
11. Fadila M, Rajasurya V, Regunath H. Ventilator Weaning. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430712/>
12. Ai ZP, Gao XL, Zhao XL. Factors associated with unplanned extubation in the Intensive Care Unit for adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs*;47:62-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0964339717303944>
<https://doi.org/10.1016/j.iccn.2018.03.008>
13. Schäfer H, Michels IC, Bucher B, Dock-Rust D, Hellstern A. [Weaning from Mechanical Ventilation in Patients with SARS-CoV-2 Infection after Prolonged Mechanical Ventilation - First Experience]. *Pneumol Stuttg Ger*. abril de 2021;75(4):261-7.
<https://doi.org/10.1055/a-1384-8934>
14. D'Cruz RF, Hart N, Kaltsakas G. High-flow therapy: physiological effects and clinical applications. *Breathe Sheff Engl*. diciembre de 2020;16(4):200224.
<https://doi.org/10.1183/20734735.0224-2020>

15. Crimi C, Pierucci P, Renda T, Pisani L, Carlucci A. High-Flow Nasal Cannula and COVID-19: A Clinical Review. *Respir Care*. febrero de 2022;67(2):227-40.
<https://doi.org/10.4187/respcare.09056>
16. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4 de mayo de 2021;325(17):1731-43.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>
17. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancebo J, Mauri T, Helviz Y, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*. diciembre de 2020;46(12):2226-37.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06312-y>
18. Glossop AJ, Shephard N, Shepherd N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. septiembre de 2012;109(3):305-14.
<https://doi.org/10.1093/bja/aes270>
19. Comellini V, Pacilli AMG, Nava S. Benefits of non-invasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Respirol Carlton Vic*. abril de 2019;24(4):308-17.
<https://doi.org/10.1111/resp.13469>
20. Yeung J, Couper K, Ryan EG, Gates S, Hart N, Perkins GD. Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med*. diciembre de 2018;44(12):2192-204.
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5434-z>
21. Mas A, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:837-52.
<https://doi.org/10.2147/copd.s42664>
22. Piraino T. Noninvasive Respiratory Support in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care*. junio de 2019;64(6):638-46.
<https://doi.org/10.4187/respcare.06735>
23. Thille AW, Muller G, Gacouin A, Coudroy R, Decavèle M, Sonnevile R, et al. 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*. 15 de octubre de 2019;322(15):1465-75.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.14901>
24. 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*. 16 de octubre de 2018;19(1):202.
<https://doi.org/10.1186/s12931-018-0908-7>
25. Yasuda H, Okano H, Mayumi T, Narita C, Onodera Y, Nakane M, et al. Post-extubation oxygenation strategies in acute respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 9 de abril de 2021;25(1):135.
<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03550-4>
26. Stephens RJ, Evans EM, Pajor MJ, Pappal RD, Egan HM, Wei M, et al. A dual-center cohort study on the association between early deep sedation and clinical outcomes in mechanically ventilated patients during the COVID-19 pandemic: The COVID-SED study. *Crit Care Lond Engl*. 15 de junio de 2022;26(1):179.
<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04042-9>
27. Ionescu F, Zimmer MS, Petrescu I, Castillo E, Bozyk P, Abbas A, et al. Extubation Failure in Critically Ill COVID-19 Patients: Risk Factors and Impact on In-Hospital Mortality. *J Intensive Care Med*. septiembre de 2021;36(9):1018-24.
<https://doi.org/10.1177/08850666211020281>

28. OpenEpi: Sample Size for X-Sectional, Cohort, and Clinical Trials [Internet]. [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>
29. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*;1(2):95-101. <https://doi.org/10.1002/emp2.12071>
30. Jackson T, Deibert D, Wyatt G, Durand-Moreau Q, Adisesh A, Khunti K, et al. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *BMJ Open Respir Res*. octubre de 2020;7(1):e000730. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000730>
31. Cammarota G, Vaschetto R, Azzolina D, De Vita N, Olivieri C, Ronco C, et al. Early extubation with immediate non-invasive ventilation versus standard weaning in intubated patients for coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Sci Rep*;11:13418. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92960-z>
32. Thille AW, Coudroy R, Nay MA, Gacouin A, Decavèle M, Sonnevile R, et al. Beneficial Effects of Noninvasive Ventilation after Extubation in Obese or Overweight Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de febrero de 2022;205(4):440-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202106-1452oc>
33. Umbrello M, Fumagalli J, Pesenti A, Chiumello D. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. *Semin Respir Crit Care Med*. febrero de 2019;40(1):40-56. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685179>
34. Ni YN, Wang YM, Liang BM, Liang ZA. The effect of hyperoxia on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta analysis. *BMC Pulm Med*;19:53. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0810-1>
35. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Med*. diciembre de 2020;48(12):1862-70. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004617>
36. 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*. 10 de junio de 2004;350(24):2452-60. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032736>
37. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care*;3(1):15. <https://doi.org/10.4187/respcare.04577>
38. Zhang J, Lin L, Pan K, Zhou J, Huang X. High-flow nasal cannula therapy for adult patients. *J Int Med Res*;44(6):1200-11. <https://doi.org/10.1177/0300060516664621>