



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

**SATURACIÓ TENAR D'OXIGEN (StO_2) MESURAT DE FORMA NO INVASIVA
MITJANÇANT ESPECTROSCÒPIA (NIRS) DURANT LA PROVA DE
RESPIRACIÓ ESPONTÀNIA COM A PREDICTOR D'ÈXIT EN LA RETIRADA
DE LA VENTILACIÓ MECÀNICA**

GUILLEM GRUARTMONER DE VERA

DIRECTOR DEL TREBALL DE TESI

DR. JAUME MESQUIDA FEBRER

TUTOR DEL TREBALL DE TESI

DR. ANTONIO ARTIGAS RAVENTÓS

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

ANY 2020

LLISTAT D'ABREVIATURES

CPAP pressió continua positiva de la via aèria

DeO₂ pendent de desoxigenació de la StO₂

DO₂ transport global d'oxigen

FC freqüència cardíaca

FiO₂ fracció inspirada d'oxigen

H_{AUC} àrea d'hiperèmia de la StO₂

Hb hemoglobina

NIRS near infrared spectroscopy

nirVO₂ consum local d'oxigen derivat de la StO₂

PaCO₂ pressió arterial de diòxid de carboni

PAM pressió arterial mitja

PaO₂ pressió arterial d'oxigen

PAS pressió arterial sistòlica

pCO₂ pressió parcial de diòxid de carboni

PEEP pressió positiva al final de la espiració

PIM pressió inspiratòria màxima

PRE prova de respiració espontània

RASS escala d'agitació i sedació de Richmond

ReO₂ pendent de reoxigenació de la StO₂

RSBI *rapid shallow breathing index* o index de respiració superficial ràpida

SpO₂ saturació arterial pulsioximètrica d'oxigen

StO₂ saturació tenar d'oxigen

SvcO₂ saturació venosa central d'oxigen

TOT tub orotraqueal

TOV test d'oclusió vascular transitori

THI index d'hemoglobina saturada d'oxigen

UCI unitat de cures intensives

VO₂ consum global d'oxigen

VO₂resp cost d'oxigen associat a la ventilació espontània

VM ventilació mecànica

INDEX

1. RESUM	7
2. INTRODUCCIÓ	9
2.1. DEFINICIÓ I GENERALITATS DEL WEANING DE LA VENTILACIÓ MECÀNICA	9
2.2. FISIOPATOLOGIA DEL WEANING O RETIRADA DEL SUPORT VENTILATORI.....	11
2.2.1. <i>Resistència muscular respiratòria i cost d'oxigen associat a la ventilació espontània</i>	12
2.2.2. <i>La respiració espontània com a test cardiovascular</i>	12
2.3. PROCÉS DE WEANING DE LA VENTILACIÓ MECÀNICA	15
2.3.1. <i>Screening o avaluació de la idoneïtat del pacient per iniciar el weaning de la ventilació mecànica</i>	15
2.3.2. <i>Prova de Respiració Espontània (PRE)</i>	16
2.3.3. <i>Fracàs del weaning</i>	16
2.3.4. <i>Impacte clínic del fracàs de l'extubació</i>	18
2.4. PREDICCIÓ DEL FRACÀS DE L'EXTUBACIÓ.....	18
2.5. ESPECTROSCOPIA DE LLUM EN L'ESPECTRE PRÒXIM AL INFRARROIG (NIRS)	19
2.5.1. <i>Base fisiològica de la oxigenació regional i microcirculació</i>	19
2.5.2. <i>Fonaments de la tecnologia NIRS</i>	21
2.5.3. <i>Saturació tenar d'oxigen (StO₂)</i>	22
2.5.4. <i>Paràmetres dinàmics derivats d'una maniobra d'oclusió vascular transitòria (TOV)</i>	23
2.5.5. <i>Aplicabilitat del NIRS en el pacient crític</i>	25
2.5.6. <i>Limitacions de la tecnologia</i>	28
3. HIPÒTESI GENERAL	29
4. OBJECTIUS GENERALS.....	31
5. METODOLOGIA GENERAL	33
5.1. DISSENY.....	33
5.2. PROTOCOL COMÚ.....	34
5.3. MÈTODES	35
5.4. TEST D'OCLUSIÓ VASCULAR.....	35
5.6. ANÀLISI ESTADÍSTICA DE L'ESTUDI PRINCIPAL	37

6. RESULTATS GENERALS.....	57
6.1. LA StO_2 DURANT LA PROVA DE RESPIRACIÓ ESPONTÀNIA EN EL WEANING	57
6.1.1. <i>Comportament de la StO_2 i les seves variables derivades</i>	59
6.2. LES ALTERACIONS DE LA StO_2 DURANT UNA PRE PREDIUEEN EL FRACÀS DE L'EXTUBACIÓ.....	62
6.2.1. <i>Comportament de la StO_2 i les seves variables derivades</i>	63
6.2.2. <i>Predicció del fracàs de l'extubació</i>	65
7. DISCUSSIÓ GENERAL	69
7.1. COMPORTAMENT DE LA StO_2 DURANT LA PRE.....	70
7.2. COMPORTAMENT DE LES VARIABLES DINÀMIQUES DE StO_2 DERIVADES D'UNA ISQUÈMIA VASCULAR TRANSITÒRIA DURANT LA PRE.....	71
7.3. TAXA D'EXTRACCIÓ D'OXIGEN LOCAL INCREMENTADA DURANT LA PRE.....	71
7.4. RESPOSTA HIPERÈMICA LOCAL DESPRÉS D'UNA ISQUÈMIA VASCULAR TRANSITÒRIA DURANT LA PRE	73
7.5. PREDICCIÓ DEL FRACÀS DE L'EXTUBACIÓ.....	73
7.6. LIMITACIONS	74
8. CONCLUSIONS GENERALS	75
9. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ	77
10. BIBLIOGRAFÍA.....	79

1. RESUM

Introducció: La retirada de la ventilació mecànica o *weaning* és un test d'estrès cardiovascular. La monitorització de la oxigenació regional ha mostrat resultats prometedors per predir la tolerància de la respiració espontània en el procés de weaning de la ventilació mecànica. L'objectiu del treball de tesi va ser determinar si els canvis en la saturació muscular esquelètica d'oxigen (StO_2) mesurada mitjançant espectroscòpia pròxima al infraroig (NIRS) a l'eminència tenar durant un test d'oclusió vascular transitòria (TOV) pot ser emprada per predir el fracàs de l'extubació de la ventilació mecànica.

Mètodes: Es van estudiar prospectivament 206 pacients adults amb fracàs respiratori agut que van necessitar ventilació mecànica per un mínim de 48h en una UCI medico-quirúrgica de 30 llits, i que van ser considerats preparats per iniciar el procés de weaning pel seu equip assistencial. Els pacients van realitzar una prova de respiració espontània de 30 minuts (PRE), i van ser extubats segons el protocol local. La StO_2 continua va ser mesurada de forma no invasiva a l'eminència tenar. Es va realitzar un TOV a l'inici (PRE₀) i als 30 minuts de la PRE (PRE₃₀). La pendent de desoxigenació de StO_2 (DeO₂), la pendent de reoxigenació de StO_2 (ReO₂), i la resposta hiperèmica de StO_2 al test de isquèmia (H_{AUC}) van ser calculades.

Resultats: 36 dels 206 pacients (17%) van fracassar la PRE. Els 170 pacients restants (83%) van ser extubats. 23 d'aquests pacients (13.5%) van necessitar reinstauració de la VM dins les primeres 24h. Els pacients que van requerir reintubació van mostrar un H_{AUC} basal més baix, i uns canvis relatius més pronunciats de la pendent de DeO₂ entre els moments PRE₀ i PRE₃₀ (ratio DeO₂). Mitjançant regressió logística, es va crear un score StO_2 , combinant la StO_2 basal, la H_{AUC} i la ratio DeO₂, que va mostrar una AUC de 0.84 (95% CI 0.74-0.91) per predir el fracàs de l'extubació.

Conclusió: el fracàs de l'extubació va estar associat a les alteracions dels paràmetres basals i dinàmics de StO_2 durant la prova de respiració espontània. Així, la monitorització dels paràmetres derivats del NIRS pot ser útil per predir el fracàs de l'extubació dels pacients crítics a peu de llit.

ABSTRACT

Background: Weaning from mechanical ventilation (MV) is a cardiovascular stress test. Monitoring the regional oxygenation status has shown promising results in predicting the tolerance to spontaneously breathe in the process of weaning from MV. Our aim was to determine whether changes in skeletal muscle oxygen saturation (StO₂) measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) on the thenar eminence during a vascular occlusion test (VOT) can be used to predict extubation failure from mechanical ventilation.

Methods: We prospectively studied 206 adult patients with acute respiratory failure receiving MV for at least 48 h from a 30-bed mixed ICU, who were deemed ready to wean by their physicians. Patients underwent a 30-min spontaneous breathing trial (SBT), and were extubated according to the local protocol. Continuous StO₂ was measured non-invasively on the thenar eminence. A VOT was performed prior to and at 30 min of the SBT (SBT₃₀). The rate of StO₂ deoxygenation (DeO₂), StO₂ reoxygenation (ReO₂) rate and StO₂ hyperemic response to ischemia (H_{AUC}) were calculated.

Results: Thirty-six of the 206 patients (17%) failed their SBT. The remainder 170 patients (83%) were extubated. Twenty-three of these patients (13.5%) needed reinstatement of MV within 24 h. Reintubated patients displayed a lower H_{AUC} at baseline, and higher relative changes in their StO₂ deoxygenation rate between baseline and SBT₃₀ (DeO₂ Ratio). A logistic regression-derived StO₂ score, combining baseline StO₂, H_{AUC} and DeO₂ ratio, showed an AUC of 0.84 (95% CI 0.74-0.91) for prediction of extubation failure.

Conclusion: extubation failure was associated to baseline and dynamic StO₂ alterations during the SBT. Monitoring StO₂-derived parameters might be useful in predicting extubation outcome.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. Definició i generalitats del *weaning* de la ventilació mecànica

Les Unitats de Cures Intensives (UCI) acullen pacients de gran complexitat. Alguns d'aquests pacients necessiten tractament de suport vital mitjançant l'ús de ventilació mecànica invasiva (VM).

El procés d'alliberament o *weaning* del suport ventilatori invasiu esdevé un dels moments més crucials en l'evolució d'aquests pacients. El *weaning* de la VM és un procés complex, que engloba tota la finestra temporal que requereix el pacient per ser alliberat de la VM, i que es compon principalment de 3 fases: en primer lloc, comença amb l'*screening* o avaluació de la idoneïtat del pacient per iniciar el procés de desconnexió de la VM. En segon lloc, segueix amb la primera prova de respiració espontània (PRE) que mesura la capacitat del pacient per respirar per ell mateix. En tercer i últim lloc, es procedeix a la retirada del tub orotraqueal (TOT) o extubació del pacient, simultàniament a la retirada del suport ventilatori. Es considerarà que el procés de *weaning* ha estat exitós quan el pacient, havent superat una PRE, és extubat i alliberat de la VM, i no requereix de la reinstauració de suport ventilatori dins les primeres 48 hores posteriors a l'extubació. Igualment, es considerarà que el procés de *weaning* ha estat fallit quan el pacient, o bé hagi presentat una PRE fallida, o bé hagi presentat un fracàs de l'extubació (definit per la necessitat de reintubació i/o reinstauració de suport ventilatori dins les primeres 48 hores posteriors a la retirada de la VM) (Figura 1) (1). En funció del temps necessari per completar el procés de *weaning* global, així com en el nombre de PRE requerides per alliberar al pacient de la ventilació mecànica, podem classificar el *weaning* en 3 tipus diferents (2) (Figura 2):

- a. **Weaning simple:** aquells pacients que passen de l'inici del *weaning* a una extubació i desconnexió de la VM exitosa després de superar la primera prova de PRE.
- b. **Weaning difícil:** aquells pacients que fracassen el primer intent de desconnexió de la VM i requereixen fins a 3 PRE, o com a màxim 7 dies des de la primera PRE, per poder-se desconnectar de la VM.

- c. **Weaning perllongat:** aquells pacients que requereixen més de 3 PRE o més de 7 dies per poder-se desconnectar de la VM des de l'inici del weaning.

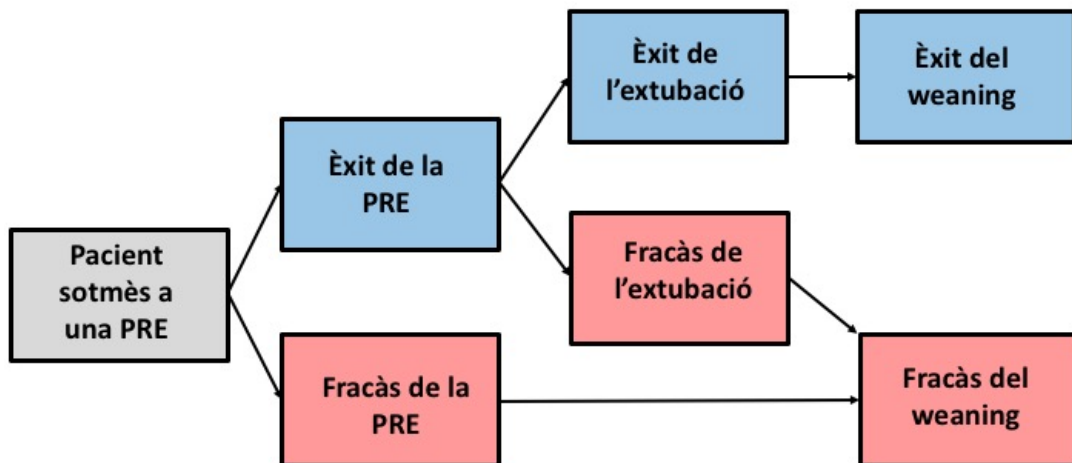


Figura 1. Diagrama de flux dels pacients sotmesos al weaning de la ventilació mecànica.

PRE, prova de respiració espontània. Els pacients que, després de superar una PRE, són extubats sense necessitat de reinstauració de ventilació mecànica (VM) dins les primeres 48h són considerats com "èxit del weaning". Els pacients que, o bé presenten fracàs de la PRE, o bé són extubats però requereixen reinstauració de la VM dins les primeres 48h, són considerats com "fracàs del weaning".

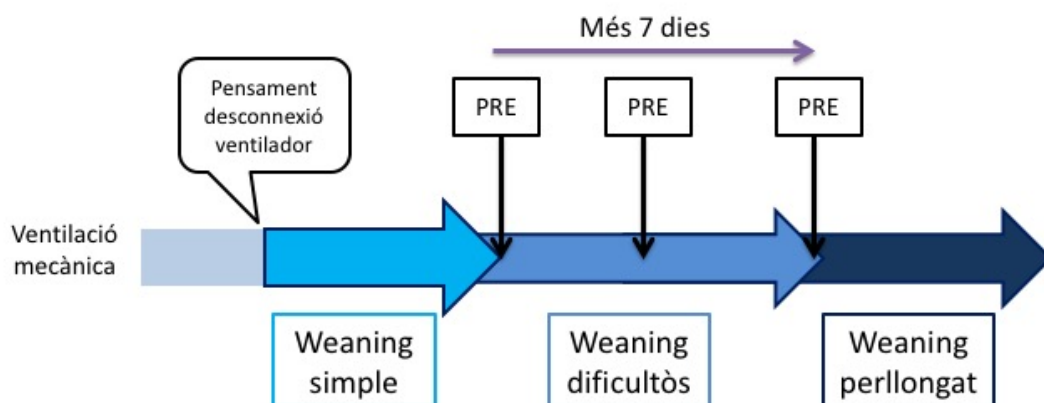


Figura 2. Classificació del weaning de la ventilació mecànica. Segons el nombre de proves de respiració espontànies (PRE) requerides per ser alliberat de la ventilació mecànica, i del temps necessari per completar el procés de weaning global.

El moment de la discontinuació de la VM ha de ser l'adequat per evitar els riscos d'allargar innecessàriament la VM, però també per evitar les complicacions d'una reintubació en cas que la discontinuació hagi estat prematura. Generalment el weaning pot ser acomplert de forma ràpida i relativament fàcil (weaning simple), però en fins una tercera part dels pacients crítics pot esdevenir un problema clínic important: l'extubació fallida que requereix reintubació i reconexió a la VM contribueix a perllongar la duració de la VM, l'estada a la UCI i l'estada hospitalària, s'associa a un major risc de pneumònia associada a la ventilació mecànica, a un pitjor pronòstic (s'ha descrit un increment de la mortalitat derivada que varia del 25-50%), i conseqüentment a un increment dels costos sanitaris (3–6). Per aquests motius, la formació d'equips interdisciplinaris així com de protocols estructurats és imprescindible per l'èxit del procés de weaning. Així, l'èxit del weaning de la VM és un pas de capital importància en l'evolució del pacient i pot esdevenir un autèntic repte clínic per l'equip assistencial.

2.2. Fisiopatologia del *weaning* o retirada del suport ventilatori

La fisiopatologia implicada en el procés de weaning de la VM és complexa i inclou la funcionalitat pulmonar, la capacitat muscular respiratòria, la reserva cardiovascular, i la funció del sistema nerviós autònom.

Per realitzar una respiració espontània, la musculatura inspiratòria (principalment el diafragma) ha de generar una força suficient per superar l'elastància dels pulmons i la caixa toràcica (la càrrega elàstica dels pulmons i la caixa toràcica), així com la resistència dels teixits pulmonars i la via aèria (la càrrega resistiva). Això requereix una funcionalitat òptima dels centres nerviosos que controlen la musculatura respiratòria, una integritat funcional de les vies nervioses implicades i de la transmissió neuromuscular, una caixa toràcica intacte i una força muscular respiratòria adequada. Per tant podem afirmar que cada respiració és un equilibri entre una determinada càrrega inspiratòria i una determinada competència neuromuscular.

2.2.1. Resistència muscular respiratòria i cost d'oxigen associat a la ventilació espontània

La capacitat de la musculatura respiratòria per superar aquesta esmentada càrrega inspiratòria de forma sostinguda en el temps sense l'aparició de fatiga muscular s'anomena *resistència muscular respiratòria*, i depèn de l'equilibri entre les demandes d'oxigen de la musculatura respiratòria i el subministrament d'oxigen a la musculatura. El subministrament d'oxigen depèn alhora del flux sanguini de la musculatura inspiratòria, el contingut arterial d'oxigen, la capacitat de la musculatura per extreure i/o utilitzar l'oxigen que li és suplementat, i els dipòsits d'energia de la musculatura. Per tant, una part del transport d'oxigen global (DO_2) de l'organisme, que depèn primordialment del cabal cardíac i del contingut arterial d'oxigen, haurà d'anar dirigida a la musculatura respiratòria per suplementar-ne les seves demandes. Això és el que es coneix com a *cost d'oxigen associat a la ventilació espontània* (VO_{2resp}) (7–9).

2.2.2. La respiració espontània com a test cardiovascular

Com ja s'ha comentat, la reserva cardiovascular del pacient és un factor primordial alhora d'assegurar el subministrament d'oxigen a la musculatura respiratòria. La bomba respiratòria no només està funcionalment relacionada amb la bomba cardíaca i amb el sistema vascular distributiu per assegurar el transport d' O_2 i CO_2 , sinó que també estan mecànicament relacionades degut a la seva posició dins del tòrax. Per tant, els dos sistemes han de treballar en òptima coordinació durant la respiració espontània. Això implica que el sistema cardiovascular ha de proporcionar suficient flux sanguini a la circulació pulmonar i a la musculatura respiratòria, i al mateix temps, la bomba ventilatòria no ha de suposar una sobrecàrrega al sistema cardiovascular que pogués donar lloc a desenvolupar: a) disfunció cardíaca o b) un efecte de redistribució o "robatori" d'oxigen i flux sanguini des d'altres teixits en favor de la musculatura respiratòria (7).

- a. **Disfunció cardíaca:** durant la ventilació espontània, l'increment en la càrrega de la musculatura respiratòria porta a un increment del to simpàtic i a un increment sobtat de les demandes d'oxigen i cardiovasculars. En

situacions d'insuficient reserva cardiovascular (per exemple, per disfunció cardíaca basal), el ventricle esquerre pot fracassar en intentar incrementar la seva funció, amb el consegüent increment de la pressió ventricular esquerra al final de la diàstole, i secundàriament produint-se un edema intersticial, peribronquiolar i finalment alveolar (10). Alhora això produeix disminució de la compliància pulmonar, un increment de la resistència de la via aèria, i un empitjorament de la relació ventilació/perfusió, portant a desenvolupar hipoxèmia. Simultàniament, les necessitats energètiques de la musculatura respiratòria es troben incrementades, mentre que el subministrament d'energia es veurà disminuït o no suficientment incrementat (per un cabal cardíac insuficient, i la probable hipoxèmia concomitant). Això portarà a la incapacitat de mantenir la ventilació espontània per tal de mantenir una situació de normocàpnia, desenvolupant-se ràpidament fatiga muscular i hipercàpnia. L'alteració de gasos sanguinis resultant (hipoxèmia i hipercàpnia) produiran depressió de la contractilitat cardíaca i de la funció muscular respiratòria. Així, empitjorarà l'intercanvi gasós progressivament creant-se un cercle viciós que pot portar a un fracàs del weaning (7).

A més, concomitant al mecanisme descrit, l'increment de la precàrrega i la postcàrrega ventriculars resultants de l'activació de la musculatura respiratòria pot produir una perfusió miocàrdica alterada i el desenvolupament d'isquèmia miocàrdica, empitjorant encara més la reserva cardíaca del pacient (11).

b. Redistribució vascular o efecte “robatori” d'altres territoris tissulars:

En subjectes sans eupneics, el cost d'oxigen de la ventilació (VO_{2resp}) és una petita proporció del consum global d'oxigen de l'organisme (VO_2), que es troba suplementat pel transport global d'oxigen (DO_2). Per contra, en pacients a risc de fracàs del weaning, es pot produir un increment del VO_{2resp} significatiu al mateix temps que la capacitat d'incrementar el DO_2 es pot trobar limitada (7). En aquest sentit, *Jubran et al* (12) van observar un descens progressiu de la saturació venosa mixta d'oxigen (SvO_2) durant una prova de respiració espontània en aquells pacients que no superaven la prova. En aquests pacients, amb incapacitat d'incrementar el seu flux

sanguini global, l'increment del VO_{2resp} per part de la musculatura respiratòria ha de ser suplert per altres mecanismes compensatoris (mediats per l'hiperestimulació simpàtica) com la redistribució de flux sanguini des d'altres teixits no vitals, com per exemple la circulació esplàncnica i la circulació perifèrica, amb la consegüent potencial hipoperfusió d'aquestes àrees (13). En estudis animals amb gossos sotmesos a diferents models de *shock* amb necessitat de ventilació mecànica (14,15), es va descriure que en els animals ventilats només un 3% del cabal cardíac estava dirigit a la musculatura respiratòria, mentre que quan aquests animals eren retornats a una ventilació espontània, el cabal cardíac dirigit a la musculatura respiratòria s'incrementava fins al 20%, detectant-se hipoperfusió d'altres territoris tissulars com l'àrea esplàncnica, la musculatura perifèrica o inclús el cervell. Aquestes dades es veuen reforçades amb altres estudis en models animals que han descrit vasoconstricció regional d'aquests mateixos territoris tissulars en situació d'una activitat incrementada de la musculatura respiratòria i el sistema nerviós simpàtic aferent de la mateixa (16). La redistribució de flux sanguini de territoris no vitals cap a la musculatura respiratòria, secundària a l'increment del cost d'oxigen de la ventilació espontània ha estat descrita també en pacients crítics. Diversos estudis han demostrat un descens progressiu en el pH gàstric intramucós, l'augment de la pCO_2 intramucosa gàstrica (ambdós mesurats mitjançant tonometria gàstrica), o el flux sanguini gàstric mesurat per laser-Doppler en els pacients que no superaven la prova de respiració espontània (17–20).

En resum, podem afirmar que el retorn a la situació de respiració espontània es considera una forma de test d'estrès cardiovascular, ja que el fracàs de la prova de respiració espontània sovint és deguda a una situació d'insuficiència cardiovascular desemmascarada per l'increment del cost d'oxigen de la respiració espontània. En situació normal, qualsevol increment del cost d'oxigen de la respiració comporta un increment del flux sanguini a la musculatura respiratòria; però en situacions de flux sanguini limitat, aquest increment de la demanda per part de la musculatura respiratòria ha de ser suplert per altres mecanismes compensatoris com la redistribució de flux sanguini des d'altres teixits no vitals, com per exemple la

circulació esplàncnica i la circulació perifèrica, amb la consegüent potencial hipoperfusió d'aquestes àrees.

2.3. Procés de weaning de la ventilació mecànica

2.3.1. Screening o avaluació de la idoneïtat del pacient per iniciar el weaning de la ventilació mecànica.

Un cop resolta la patologia aguda que ha portat el pacient a requerir suport ventilatori mecànic, l'equip assistencial ha de començar a avaluar la capacitat del pacient per tolerar la retirada de la ventilació mecànica. Per a tal fi, el clínic ha d'avaluar una sèrie de criteris preestablerts a la literatura que determinaran la idoneïtat de la retirada de la VM (21,22):

- a) **Consideracions clíniques subjectives:** el pacient ha de tenir una capacitat tussígena adequada, ha de tenir una absència de secrecions traqueobronquials excessives, i s'ha de trobar en resolució de la fase aguda de la patologia que ha propiciat la necessitat de ventilació mecànica.

- b) **Consideracions objectives cardiovasculars, respiratòries, metabòliques i neurològiques:** el pacient s'ha de trobar en situació d'estabilitat hemodinàmica (Freqüència Cardíaca (FC)<140 batecs per minut, PAS>90mmHg, Hb>7g/dL, amb mínima o absència de necessitat de drogues vasoactives), estabilitat metabòlica (absència d'alteracions significatives del pH), oxigenació adequada (SpO₂>90% amb FiO₂ ≤40% o PaFiO₂ ≥150mmHg, PEEP ≤8cmH₂O), funció pulmonar adequada (Freqüència Respiratòria ≤ 35 respiracions/minut, Pressió Inspiratòria Màxima ≤ 20-25 cmH₂O, Volum corrent >5ml/kg, Capacitat Vital > 10mL/Kg, FR/Vt < 105 respiracions/min/L), nivell de consciència òptim (Glasgow Coma Score >8 i Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) -

1/0 amb o sense necessitat de sedació farmacològica), absència d'hipotèrmia/hipertèrmia ($T^a >35^{\circ}\text{C}$ i $< 38^{\circ}\text{C}$).

Quan el pacient aconsegueix tots els criteris esmentats, es considera preparat per iniciar el procés de weaning de la ventilació mecànica, que començarà amb la primera prova de respiració espontània.

2.3.2. Prova de Respiració Espontània (PRE)

El procés de weaning s'inicia estrictament amb la primera prova de respiració espontània (PRE). La PRE constitueix l'eina principal per avaluar la capacitat del pacient en ventilació mecànica per retornar a la respiració espontània total. Es basa en un test de 30 minuts de duració en que el pacient respirarà de forma completament espontània a través del tub orotraqueal. Això s'assoleix col·locant el pacient en una modalitat de CPAP de 5cm H₂O, Pressió Suport de 8cm H₂O, o bé en tub en T (desconnectat del ventilador). Els estudis no demostren diferències significatives entre les 3 modalitats de PRE alhora de millorar la capacitat discriminativa del test per detectar aquells pacients que toleraran la retirada de la ventilació mecànica (23).

Durant la prova de PRE, el pacient pot presentar un o més dels criteris d'intolerància clínica: una freqüència respiratòria de >35 respiracions·minut⁻¹ durant ≥ 5 minuts; una saturació arterial d'oxigen mesurada per pulsioximetria $<90\%$; una freqüència cardíaca > 140 batecs·min⁻¹ o bé un increment o descens mantingut de la freqüència cardíaca de $> 20\%$; una pressió sistòlica arterial > 180 mmHg o < 90 mmHg; aparició d'ansietat franca; o aparició de diaforesi. En cas que el pacient no presenti cap criteri d'intolerància clínica durant els 30 minuts de la PRE, el pacient es considera apte per retornar a la ventilació espontània autònoma i per tant està preparat per l'extubació i retirada de la VM (24).

2.3.3. Fracàs del weaning

El fracàs de weaning es defineix per qualsevol de les següents situacions (25):

- A. **Fracàs de la PRE:** es defineix com presentar algun dels criteris d'intolerància a la PRE esmentats durant els 30 minuts de la PRE. Si aquesta situació es dona, es considera que el pacient encara no és apte per a la retirada del suport ventilatori mecànic, i per tant cal reconnectar al pacient a l'assistència ventilatòria. Posteriorment es podran reintentar noves PRE diàriament, amb un sol intent de PRE per dia, i sempre intentant detectar quins factors del pacient han contribuït al fracàs de la prova de PRE per tal que es pugin dur a terme intervencions terapèutiques que els puguin optimitzar (sempre que sigui possible).
- B. **Fracàs de l'extubació:** es defineix com la necessitat de reintubació i/o necessitat de suport ventilatori després d'una extubació en les primeres 48 hores després de la retirada de la VM. Els estudis també inclouen la mort del pacient dins les primeres 48 hores després de l'extubació dins la definició de fracàs de l'extubació (per exemple, en casos de pacients no tributaris de reintubació).

La PRE o l'extubació poden fracassar per molts motius. Com ja s'ha comentat, per poder respirar espontàniament el pacient ha de presentar no només uns determinats paràmetres respiratoris, sinó també una òptima interacció entre la reserva cardiopulmonar, la capacitat muscular respiratòria i la funció del sistema nerviós autònom. Qualsevol situació que generi un desequilibri entre aquests factors, resultarà en la incapacitat del pacient de respirar per ell mateix. És important distingir si el pacient presenta un fracàs de la PRE o bé es tracta d'un fracàs de l'extubació, ja que les causes i el maneig poden ser diferents. Algunes de les causes més freqüents del fracàs del weaning són: insuficiència cardíaca (sovint amb aparició d'edema pulmonar cardiogènic), fatiga muscular respiratòria (per tenir el pacient una resistència muscular respiratòria insuficient), broncoplegia (o incapacitat del pacient per mobilitzar les secrecions bronquials), i obstrucció de la via aèria superior (p.e. per edema de glotis).

2.3.4. Impacte clínic del fracàs de l'extubació

El fracàs de l'extubació es pot presentar fins en un 20% d'aquells pacients que superen amb èxit una prova de weaning i són extubats i desconnectats de la VM. El fracàs de l'extubació ha estat associat amb un increment significatiu de la mortalitat d'aquests pacients (7 cops més mortalitat respecte els pacients que no presenten fracàs de l'extubació), que s'estima del 25-50%. A més, aquest increment de la mortalitat és independent de la resta de comorbiditats i severitat dels pacients, i per tant sembla estar associada al propi fracàs de l'extubació (1,2,26). L'increment de la mortalitat d'aquests pacients que fracassen l'extubació sembla ser dependent de la causa del mateix fracàs: l'obstrucció de la via aèria superior s'associa a un increment molt discret de la mortalitat, mentre que la resta de causes del fracàs de l'extubació sí que tenen un marcat impacte sobre la mortalitat. El fracàs de l'extubació també s'ha associat a més risc d'aspiració, d'atelectasi, de pneumònia nosocomial, i a més necessitat de traqueostomia per facilitar la retirada de la ventilació mecànica (25,27). A part del seu impacte a nivell clínic, el fracàs de l'extubació s'ha associat a un augment de dies d'estada a UCI (mitja de 14 dies més d'ingrés a unitat de crítics respecte els pacients que no presenten fracàs de l'extubació) i hospitalàries, així com un increment de les necessitats de VM domiciliària i d'assistència a centres de rehabilitació o de llarga estada (28). A més, aquest increment de la mortalitat i de complicacions globals dels pacients que presenten fracàs de l'extubació porta a un increment significatiu de costos i recursos hospitalaris (p.e. la mateixa ventilació mecànica té un cost diari estimat de uns 2000\$ per dia) (29).

2.4. Predicció del fracàs de l'extubació

L'impacte del fracàs de l'extubació, tal i com s'acaba de comentar, és molt rellevant tant en termes clínics com en consum de costos i recursos sanitaris. En aquest sentit, resulta lògic pensar que cal desenvolupar eines que ens permetin ser capaços d'anticipar, i per tant de predir, l'aparició del fracàs de l'extubació.

En els últims 40 anys s'han identificat diversos factors de risc que s'han associat a més probabilitat de presentar fracàs de l'extubació: edat avançada, alteració nivell

de consciència, gravetat de la patologia basal, insuficiència cardíaca, duració de la ventilació mecànica prèvia, anèmia, etc. A més, existeixen múltiples paràmetres (la major part d'ells respiratoris) que poden donar-nos informació predictiva sobre el risc d'aparició del fracàs de l'extubació, però tots ells han demostrat tenir una capacitat predictiva limitada (30). Els paràmetres més estudiats inclouen: el *Rapid Shallow Breathing Index* (RSBI), la freqüència respiratòria (FR), la pressió inspiratòria màxima (Pimax), i la pressió d'oclusió (P01), entre d'altres. Cal destacar que la major part d'estudis realitzats al respecte tenen tamanys mostrals petits, i molts d'ells no han estat dissenyats específicament per tal d'avaluar la capacitat predictiva del fracàs de l'extubació.

El paràmetre més estudiat i emprat en la clínica diària és el *Rapid Shallow Breathing Index* (RSBI) o Índex de Tobin, que consisteix en mesurar el quocient FR/VT (rpm/litres) el darrer minut després que el pacient hagi estat respirant 3 minuts en la PRE. Valors de RSBI superior a 105 han demostrat tenir una òptima capacitat per predir l'aparició del fracàs del weaning (tan de la prova de PRE com de l'extubació). Sorprenentment, existeix molta variabilitat en relació a la capacitat predictiva d'aquesta prova en els estudis i metaanàlisis publicats, i molts d'ells manquen els valors de raó de versemblança (que serien els paràmetres d'elecció alhora d'avaluar la capacitat predictiva d'un test diagnòstic) (30,31). A dia d'avui, l'*standard of care* inclou com a principal paràmetre predictor del fracàs de l'extubació l'Índex de Tobin a la pràctica clínica diària, amb el que els estudis descriuen una taxa de fracàs de l'extubació de fins el 20%. Aquest fet, sumat a les complicacions i l'impacte clínic associat a presentar fracàs de l'extubació, posen de relleu la necessitat de desenvolupar nous paràmetres que ens permetin millorar la capacitat predictiva del fracàs de l'extubació a peu de llit.

2.5. Espectroscopia de llum en l'espectre pròxim al infrarroig (NIRS)

2.5.1. Base fisiològica de la oxigenació regional i microcirculació

L'arribada d'oxigen als teixits està determinada fonamentalment per una suficient pressió de perfusió del teixit i per un transport d'oxigen adequat (alhora determinat pel cabal cardíac i el contingut arterial d'oxigen). Així, a la pràctica clínica diària, els

objectius de resuscitació hemodinàmica en situacions d'insuficiència cardiovascular van dirigits a la restauració de variables macrocirculatòries de pressió arterial i flux sanguini de marcat caràcter global. Tanmateix, tot i la normalització d'aquestes variables hemodinàmiques globals, poden persistir alteracions de la perfusió tant a nivell regional com microcirculatori, i aquestes alteracions s'han correlacionat de forma independent amb un major desenvolupament de fracàs multiorgànic i pronòstic clínic desfavorable. Aquesta evidència ha propiciat un creixent interès per noves tecnologies dirigides a l'avaluació de la circulació regional i la microcirculació (32).

La microcirculació juga un paper primordial en el manteniment del benestar de teixit, essent el nivell on té lloc la cessió d'oxigen a les cèl·lules. La microcirculació està constituïda d'una complexa xarxa de vasos sanguinis de tamany inferior a 100 micres: arterioles, capil·lars, i vènules. Les arterioles són responsables de mantenir el to vascular, responent a estímuls extrínsecs i intrínsecs que li permetin modular el to arteriolar local per ajustar el flux microvascular a les demandes metabòliques locals del teixit. Els capil·lars, a través del seu extens endoteli, exerceixen un paper bàsicament intercanviador, aportant oxigen i altres nutrients i recollint-ne productes de desfet del metabolisme cel·lular. Aquests capil·lars acaben convergint en les vènules, on es produeixen fenòmens d'interacció leucocitària, així com els canvis de permeabilitat vascular (33).

L'avaluació de la microcirculació en el pacient crític presenta certes dificultats metodològiques i tècniques que han retardat el seu ús a peu de llit. Per definició, qualsevol mètode d'avaluació de la microcirculació només pot avaluar el llit microvascular del teixit sobre el que s'aplica. Per tant, resulta necessari escollir territoris tissulars de fàcil accessibilitat, però a la vegada representatius de la resta de l'organisme. Disposem de múltiples tecnologies per a la avaluació de la microcirculació, que podem classificar en 2 grans grups (32):

- 1) En primer lloc, els mètodes directes, que permeten visualitzar de forma directa l'arbre microcirculatori del teixit estudiat. D'entre aquestes tecnologies cal destacar la videomicroscòpia, en qualsevol de les seves diferents modalitats (*orthogonal polarization spectral, sidestream dark field, incident dark field*). Aquesta

tecnologia ens permet la visualització directa dels capil·lars sanguinis. A nivell experimental, aquesta tècnica s'ha emprat en l'avaluació microcirculatòria de diversos territoris tissulars, però en humans s'ha utilitzat principalment en l'avaluació de la microcirculació de la mucosa sublingual. Desgraciadament, en l'actualitat, aquesta tecnologia presenta moltes limitacions per la seva aplicabilitat a peu de llit, derivades de la dificultat tècnica per obtenir imatges de qualitat, així com la complexitat alhora de processar-ne i analitzar-ne les dades obtingudes.

2) En segon lloc, els mètodes indirectes, basats en mesures d'oxigenació tissular, que ens informen del balanç local entre el transport i el consum d'oxigen com a mesura indirecta del flux microcirculatori. En aquest grup trobem diverses tecnologies, com la mesura de la pressió parcial d'oxigen del teixit (mitjançant l'ús d'elèctrodes de pO_2), l'anàlisi del diòxid de carboni (CO_2) en mucoses (mitjançant capnometria sublingual o gàstrica), i la saturació d'oxigen d'un determinat llit tissular (mitjançant espectroscòpia de llum en l'espectre pròxim al infraroig - *near infrared spectroscopy* o NIRS). Donat el seu caràcter no invasiu i la seva fàcil aplicabilitat, aquesta última tecnologia es una de les que ha despertat en els últims anys més interès dins l'avaluació de la circulació regional i microcirculació.

2.5.2. Fonaments de la tecnologia NIRS

El principi biofísic de la tecnologia NIRS es basa en la mesura de l'atenuació de la llum en l'espectre pròxim a l'infraroig (longitud d'ona de 680-800nm) per determinar els cromòfors, principalment l'hemoglobina, presents en una mostra de teixit determinada. Tot i que la presència d'altres cromòfors en el teixit (com per exemple la bilirubina, la melanina, la mioglobina i el citocrom aa3) poden influir en la senyal, les longituds d'ona escollides permeten minimitzar l'impacte d'aquesta influència, i la senyal obtinguda prové fonamentalment de l'oxihemoglobina i la desoxihemoglobina. Segons la llei modificada de Beer-Lambert, la senyal de la NIRS deriva de l'hemoglobina continguda dins dels vasos amb un diàmetre menor de 1mm (arterioles, capil·lars i vènules) presents en el volum de teixit sensat (34–36). D'aquesta manera s'obté, de forma no invasiva i contínua, la saturació tissular d'oxigen (StO_2) calculada a partir de la fracció d'oxihemoglobina i

desoxihemoglobina (37). Així, la StO_2 ens donarà informació sobre la relació entre l'aport i el consum d'oxigen del conjunt d'unitats microcirculatories del territori tissular sensat. També es pot estimar el contingut absolut d'hemoglobina en el teixit sensat, derivant-ne paràmetres com l'hemoglobina tissular total o l'índex d'hemoglobina tissular absolut (THI), ambdós emprats com indicadors del volum sanguini de la regió microcirculatoria sensada.

El sistema NIRS consta de dos optodes (un emissor que projecta el feix de llum al teixit, i un receptor que recull la llum que retorna al teixit) i d'un processador que deriva els paràmetres d'oxigenació i contingut d'hemoglobina de l'àrea sensada (**Figura 3**). La distància entre l'optode emissor i el receptor serà el paràmetre principal que determini la profunditat i el volum de teixit explorat. Tot i que la StO_2 pot ésser mesurada en diferents llits tissulars, des d'òrgans vitals concrets (cervell, fetge, etc.) a diverses localitzacions musculars (deltoides, eminència tenar, etc.), la major part d'experiència clínica i bibliografia prové de l'ús de la StO_2 a regions de musculatura esquelètica, ja que igual que passa amb el territori esplàncnic, el seu caràcter de regió no vital la converteix en un potencial detector precoç d'estats d'hipoperfusió tissular en el pacient crític. Donat que l'obtenció de la senyal de StO_2 que deriva del NIRS es veu alterada per factors locals com l'edema i el gruix del teixit adipós local (37), l'eminència tenar (poc influïda pels factors esmentats) es la més habitualment utilitzada en la major part d'estudis publicats.

2.5.3. Saturació tenar d'oxigen (StO_2)

En condicions basals, la senyal obtinguda del NIRS ve determinada predominantment per l'oxigenació venosa, degut a que s'estima que el 75% de la sang present en el múscul esquelètic es troba en el compartiment venós (34). En una població de 700 voluntaris sans, el valor de StO_2 mesurat a l'eminència tenar va ser de $87\pm 6\%$ (38). Donat que la StO_2 es producte de l'equilibri entre l'aport i el consum tissular local d'oxigen, qualsevol mesura de StO_2 podria interpretar-se en ambdós sentits: canvis en el flux local microcirculatori i/o canvis en el consum local d' O_2 . Alhora, canvis proporcionals en el flux i el consum locals podrien donar lloc a valors relativament estables de StO_2 (32).

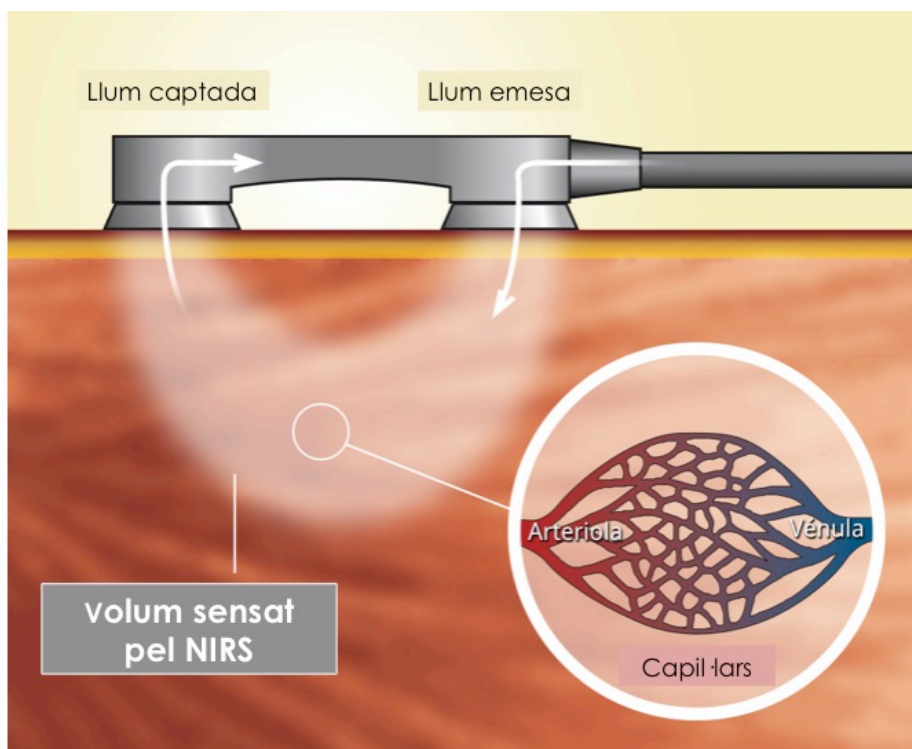


Figura 3. Representació del funcionament de la tecnologia d'espectroscòpia de llum en l'espectre pròxim al infraroig (NIRS). El sistema consta d'una font de llum NIRS (habitualment emetent 4 longituds d'ona diferents), sensors de fibra òptica (optodes) emissors i receptors, i un processador que detecta i quantifica l'entrada de fotons de la senyal recuperada. La distància entre els optodes emissor i receptor determinarà la profunditat i l'àrea de sensat del sistema.

2.5.4. Paràmetres dinàmics derivats d'una maniobra d'oclusió vascular transitòria (TOV)

A més de monitoritzar el valor absolut de StO_2 a l'eminència tenar, s'han explorat els canvis de la StO_2 durant un test d'isquèmia reversible. El conegut com a test d'oclusió vascular transitòria (TOV) consisteix en la provocació d'una isquèmia reversible mitjançant l'ús d'un torniquet col·locat a l'avantbraç proximal al sensor de NIRS que ens permet generar una situació de flux zero a l'àrea estudiada (en aquest cas l'eminència tenar). Així, de la TOV en deriven una sèrie de paràmetres dinàmics que ens aporten informació addicional sobre l'estat d'oxigenació del teixit, i la reserva endotelial del mateix. En primer lloc, s'obté la pendent inicial de dessaturació d'oxigen (denominada DeO_2 i expressada en $\% \times \text{temps}^{-1}$) en la fase d'isquèmia, seguida en segon lloc de la pendent de restauració d'oxigen (denominada ReO_2 i expressada també en $\% \times \text{temps}^{-1}$) després de l'alliberació de

l'oclusió vascular, fins a la seva estabilització posterior i recuperació dels nivells de StO₂ basals previs al test (**Figura 4**).

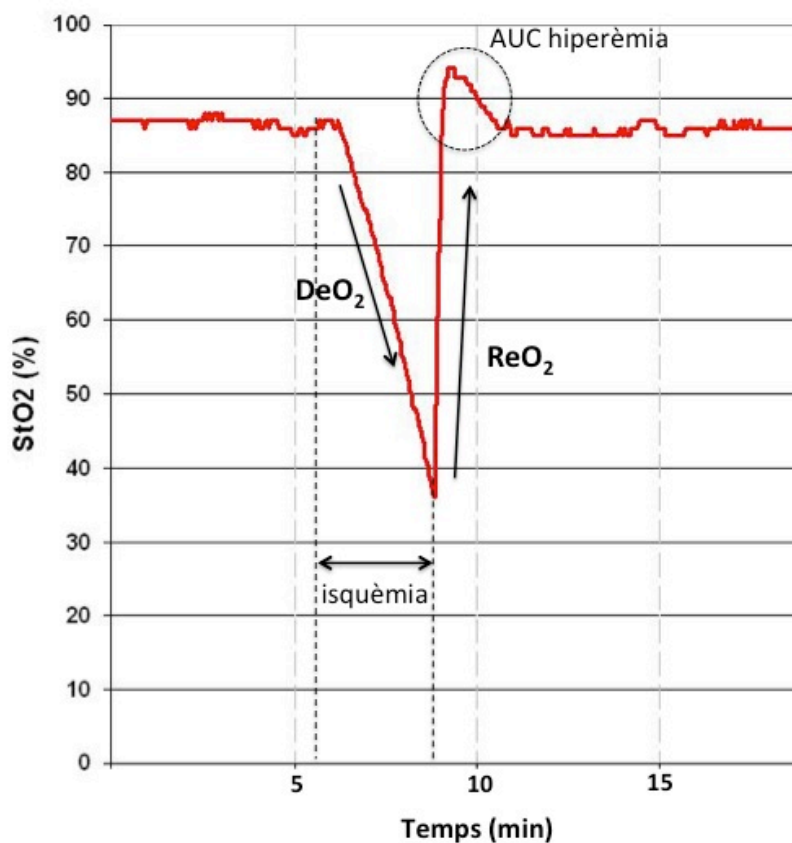


Figura 4. Resposta de la StO₂ al Test d'Oclusió Vascular (TOV). La resposta a la isquèmia transitòria genera 3 paràmetres principals en la monitorització contínua de la StO₂: la pendent de desoxigenació de StO₂ (DeO₂), la pendent de reoxigenació de StO₂ (ReO₂), i la resposta hiperèmica a la isquèmia, que es calcula com l'àrea sota la corba de la resposta hiperèmica (H_{AUC}) comparada amb la StO₂ basal.

La DeO₂ s'ha proposat com a marcador de consum local, donat que representa la progressiva dessaturació de la StO₂ en situació de flux zero. A més, es pot corregir aquesta pendent de dessaturació per la quantitat d'hemoglobina present en el teixit, obtenint-se així un paràmetre de consum local d'oxigen a nivell de la musculatura tenar, calculat a partir de l'equació proposada per Skarda et al (39): $(DeO_2)^{-1} / (THI_{inicial} + THI_{final}) / 2$. Per altra banda, la ReO₂ s'ha proposat com indicador de la funció endotelial local o reserva microcirculatòria del teixit sensat. Es considera que la ReO₂ reflexa el reclutament capil·lar secundari a la vasodilatació local provocada per l'estímul hipòxic transitori. A més, en la seva recuperació, la StO₂ pot elevar-se

transitòriament per sobre dels valors basals, indicant vasodilatació postisquèmica i reclutament capil·lar, fenomen denominat hiperèmia reactiva i que es quantifica mitjançant el càlcul de l'àrea sota la corba de StO_2 al final de la ReO_2 (H_{AUC}) (**Figura 4**). En conjunt, aquestes mesures dinàmiques derivades de la StO_2 semblen particularment interessants, ja que proporcionen informació quantitativa sobre el consum metabòlic local i la funció endotelial en temps real.

S'han descrit diferents metodologies alhora de realitzar la maniobra d'oclusió vascular transitòria, algunes dirigides a mantenir un temps d'isquèmia fixe (3-5 minuts), i d'altres dirigides a obtenir nivells predeterminats d'isquèmia (dessaturació de la StO_2 fins a un nivell concret). Diversos estudis (40,41) han intentat consensuar la seva metodologia d'aplicació per tal d'homogeneïtzar els resultats de futurs treballs d'investigació amb aquesta tecnologia. Breument, es col·loca el maneguet de l'esfigmomanòmetre (preferiblement sistema de torniquet) a l'avantbraç, i es realitza una oclusió a una pressió 40mmHg per sobre de la pressió arterial sistòlica fins a assolir una caiguda de StO_2 fins al 40%, i posteriorment s'allibera l'oclusió (40). D'aquesta manera s'arriba a un nivell d'isquèmia estandarditzat, minimitzant les variacions interindividuais en resposta a la TOV. Aquest consens també inclou a la localització i a la profunditat de mesura de la StO_2 , proposant-se la utilització de la eminència tenar i una profunditat de sensat de 15mm, al presentar les mesures una menor variabilitat inter i intraindividual (40).

2.5.5. Aplicabilitat del NIRS en el pacient crític

Tot i que la tecnologia NIRS ja havia estat desenvolupada fa dècades, els nous sistemes NIRS van emergir inicialment com una tecnologia especialment atractiva per la detecció precoç dels estats de xoc en situacions de conflicte armat. Així, els treballs inicials es van dirigir fonamentalment a l'estudi del valor de StO_2 en models d'hipovolèmia i xoc hemorràgic. Després dels resultats obtinguts en aquesta àrea, la tecnologia va començar a emprar-se en altres tipus de xoc, com el sèptic, on també s'hi han realitzat un important nombre d'estudis.

Saturació tissular d'oxigen en el xoc hipovolèmic

En els estats de baix flux sanguini secundari a hipovolèmia, l'activació del sistema nerviós simpàtic provoca, entre altres fenòmens, la redistribució de flux sanguini mitjançant la vasoconstricció en determinats territoris, des de la perifèria cap al compartiment central, per intentar assegurar una òptima perfusió dels òrgans vitals (42). Aquest mecanisme compensatori pot emascarar estats d'hipovolèmia significativa amb hipoperfusió de determinats territoris, situació coneguda com a *xoc compensat*, i que tindrà un impacte negatiu en el pronòstic del pacient (43). Així, en situacions d'hipovolèmia es podria esperar una disminució del flux sanguini a la musculatura esquelètica, amb un increment de l'extracció d'oxigen i una disminució del contingut d'hemoglobina en aquest nivell. En un model experimental de xoc hemorràgic, Crookes et al (44) van concloure que els valors de StO_2 , a més de comportar-se de forma idèntica a la saturació venosa mixta d'oxigen, mostraven un major poder de discriminació dels supervivents a l'hemorràgia que aquesta, el lactat arterial i el dèficit de bases. A més, mostraven que la resuscitació guiada per StO_2 presentava major supervivència davant la guiada per pressió arterial mitja (PAM). Posteriorment, models d'hipovolèmia simulada en individus sans van tornar a comprovar la caiguda de StO_2 i THI a nivell perifèric a mesura que es provocava un descens progressiu del flux sanguini central, mesurat pel volum sistòlic (45–47). Aquesta correlació entre la StO_2 i l'estatus de volèmia circulant va semblar ser més consistent a l'avantbraç que no pas a l'eminència tenar. Soller et al (47), van demostrar que la StO_2 mesurada a l'avantbraç detectava disminucions de la volèmia equivalents a 400-500cc de sang, abans inclús de l'aparició de taquicàrdia compensadora i/o hipotensió arterial.

En pacients politraumàtics també s'ha comprovat la correlació de la StO_2 amb paràmetres de flux i transport d'oxigen (48). En fase aguda, el valor absolut de StO_2 ha demostrat de forma repetida el seu valor pronòstic en aquesta població de pacients. Així, la presència de nivells baixos de StO_2 a l'atenció inicial del pacient politraumàtic s'ha associat a majors requeriments transfusionals, risc d'infecció, desenvolupament de fracàs multiorgànic, i inclús de major mortalitat (49–52). Aquest valor pronòstic observat es mantenia en situacions d'aparent estabilitat hemodinàmica (definida com una pressió arterial sistòlica > 90 mmHg) (53). De la

mateixa manera que el valor absolut de StO_2 , les variables dinàmiques derivades de la TOV també han demostrat el seu valor pronòstic en aquesta població de pacients politraumatitzats (54,55). Guyette et al (54), en un estudi observacional d'àmbit prehospitalari, va demostrar que les alteracions precoces de la DeO_2 s'associaven de forma independent a la necessitat d'intervencions terapèutiques vitals precoces. De nou, aquesta associació era independent i més sensible que la resta de variables fisiològiques.

Per tot això, l'avaluació de la perfusió regional mitjançant la StO_2 mesurada a l'eminència tenar sembla altament interessant com a marcador precoç d'hipoperfusió tissular en estats d'hipovolèmia.

Saturació tissular d'oxigen en el xoc sèptic

El valor de la StO_2 ha estat també explorat en els pacients en xoc sèptic, amb uns resultats força més complexos que en el cas dels pacients en xoc hipovolèmic (56–58). Tot i que els pacients sèptics tendeixen a presentar valors absoluts de StO_2 inferiors als voluntaris sans, hi ha una important variabilitat i superposició de valors de StO_2 (59). Aquestes observacions podrien explicar-se per la naturalesa heterogènia de les alteracions microcirculatòries presents en la sèpsia (unitats microcirculatòries isquèmiques que coexisteixen amb unitats microcirculatòries hiperoxigenades, el que es coneix com a fenomen de *shunt microcirculatori*), amb el conseqüent valor absolut de contingut d'oxigen globalment “normal” en una àrea tissular sensada. Tanmateix, les variables dinàmiques de StO_2 derivades d'un TOV han demostrat tenir resultats prometedors en el pacient sèptic. Múltiples autors han descrit alteracions de les variables dinàmiques de StO_2 en resposta a un test d'isquèmia transitòria, i la magnitud d'aquestes alteracions ha estat correlacionada amb el desenvolupament del nombre de fracassos orgànics, estada a la UCI, o inclús mortalitat (56,60–63).

Les alteracions de la DeO_2 , representades per pendents de desoxigenació més baixes, han estat associades al pronòstic d'aquests pacients. Partint de la base que la DeO_2 és un reflex del consum d'oxigen local, sembla raonable hipotetitzar que els pacients amb extracció limitada d'oxigen podrien desenvolupar més fracassos

orgànics (61). Aquesta limitació al consum local d'oxigen podria ser deguda a dos mecanismes diferents i potencialment sumatoris: (a) una dependència local en el transport-consum d'oxigen en situacions de flux sanguini baix o inadequat, o (b) una extracció d'oxigen baixa a nivell cel·lular per disfunció mitocondrial i/o alteracions en la difusió tissular d'oxigen (per exemple, per edema intersticial) (64).

En referència a la pendent de ReO_2 , aquesta també es troba disminuïda en els pacients sèptics quan es compara amb individus sans (59,65). A més, la magnitud de la disminució de la pendent de ReO_2 ha estat també correlacionada amb la severitat de l'episodi sèptic, i inclús alguns estudis n'han demostrat la seva correlació amb mortalitat (59,65). No només el valor inicial de ReO_2 , si no també la persistència d'aquestes alteracions durant la resuscitació hemodinàmica d'aquests pacients ha estat correlacionada amb pitjor pronòstic (59). A pesar de que el fenomen d'hiperèmia postisquèmica es troba també disminuït en els pacients sèptics, la seva utilitat s'ha vist més limitada per la seva variabilitat individual. Partint de la base que la ReO_2 es considera un reflex de la funció endotelial i reserva microcirculatòria, sembla esperable que els pacients sèptics presentin alteracions en aquest paràmetre, suggerint la presència d'una disfunció endotelial que és un dels fenòmens fisiopatològics centrals de la sèpsia.

2.5.6. Limitacions de la tecnologia

S'han identificat múltiples factors que poden modificar les mesures i la interpretació de la StO_2 : a) factors exògens com la temperatura ambient; b) factors endògens com l'edat, l'obesitat, el contingut de melanina de la pell, l'edema, la malaltia vascular, l'agitació, i el dolor, i c) fàrmacs modificadors del to vascular. També existeix una extensa literatura sobre la presència d'alteracions microcirculatòries de caràcter heterogeni en els estats de xoc sèptic, amb la possibilitat de que el contingut d'oxigen de la microvasculatura pugui ser normal, limitant així el valor de les dades obtingudes mitjançant el NIRS. Finalment, cal destacar que la NIRS es una tècnica relativament innovadora en el camp de la microrcirculació, territori on no existeix un *gold standard* amb el que poder-se comparar, amb la conseqüent dificultat que això comporta per validar-ne la seva efectivitat.

3. HIPÒTESI GENERAL

En la present tesi doctoral es postula la hipòtesi que la monitorització de l'oxigenació regional mitjançant la NIRS detectarà hipoperfusió significativa de la musculatura perifèrica esquelètica (pel fenomen de redistribució de flux sanguini en pacients amb reserva cardiovascular insuficient) en pacients que presentin intents fallits de weaning de la ventilació mecànica.

4. OBJECTIUS GENERALS

Els objectius d'aquesta tesi doctoral han estat:

1. **Objectiu principal:** Estudiar si els canvis de la StO_2 i les seves variables dinàmiques derivades de la TOV durant la prova de PRE poden ser útils per predir l'èxit o fracàs del weaning de la ventilació mecànica dels pacients crítics.
2. **Objectiu secundari:** Explorar si la tecnologia NIRS és capaç de detectar hipoperfusió significativa de la musculatura perifèrica esquelètica durant la prova de PRE en el weaning de la ventilació mecànica.

Aquests objectius han estat desenvolupats en els dos estudis que conformen la present tesi doctoral: el primer estudi actua com a estudi pilot o exploratori (focalitzat a respondre a l'objectiu 2), mentre que el segon estudi és el que desenvolupa el cos principal del present treball de tesi (responent a l'objectiu 1).

5. METODOLOGIA GENERAL

5.1. Disseny

Aquest treball de tesi doctoral el conformen dos estudis observacionals prospectius, duts a terme al Centre de Crítics de l'Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell. La recollida i estudi dels pacients sotmesos al weaning de la ventilació mecànica s'ha realitzat exclusivament a l'Àrea de Crítics de l'Hospital de Sabadell, una unitat de cures intensives (UCI) medico-quirúrgica amb 30 llits, en un hospital universitari, associat a la Universitat Autònoma de Barcelona. Ambdós estudis que conformen la present tesi doctoral van ser avaluats i aprovats pel Comitè Ètic Institucional (CEIC 2008/554) de l'Hospital Universitari Parc Taulí. Es van obtenir, prèviament a la inclusió dins l'estudi, consentiments informats de tots els pacients reclutats o en el seu defecte d'un familiar seu. Aquests estudis es presenten sota les recomanacions STROBE per presentar estudis observacionals (66).

Es van incloure pacients adults (≥ 18 anys) sota ventilació mecànica invasiva durant un mínim de 48h o més, que fossin considerats preparats per la retirada de la ventilació mecànica pel seu equip assistencial (segons el protocol local al respecte) i que no haguessin estat sotmesos a cap intent previ de retirada de la ventilació mecànica. Els criteris d'idoneïtat per ser sotmès a un test de retirada de la ventilació mecànica incloïen: la recuperació parcial o total de la causa del fracàs respiratori agut; un intercanvi de gasos adequat (indicat per una pressió parcial d'oxigen (PaO_2) >60 mmHg sota una fracció d'oxigen inspirada (FiO_2) de 0.4), una pressió positiva al final de l'expiració (PEEP) <5 cm H_2O ; una capacitat tussígena adequada amb absència d'una broncorrea important; una temperatura central $<38^\circ\text{C}$; una hemoglobina $>8\text{g/dL}$; estabilitat cardiovascular (freqüència cardíaca <120 batecs min^{-1} i pressió arterial sistòlica 90-160 mmHg) sense necessitat de drogues vasoactives; un nivell de consciència adequat (pacient despert, alerta i col·laborador) sense necessitat de fàrmacs sedants. Els pacients també van ser sotmesos a un test d'*screening* de funció pulmonar per avaluar la idoneïtat per iniciar el procés de retirada de la VM, definit com un Index de Tobin o Index de Respiració Superficial Ràpida <100 respiracions min^{-1} L^{-1} durant 3 minuts, i una Pressió Inspiratòria Màxima (PIM) $<-20\text{cm H}_2\text{O}$. Els pacients que acomplien aquests

critèris eren considerats preparats per la retirada de la ventilació mecànica, i eren conseqüentment sotmesos a una prova de respiració espontània (PRE).

Els criteris d'exclusió van ser la presència de traumatisme en ambdós extremitats superiors, o bé d'hematoma o lesions cutànies a l'eminència tenar que podrien alterar el posicionament de la sonda de sensat del NIRS. Els pacients que presentaven un nivell de consciència alterat que podria produir risc d'hipoventilació central i/o alteració en el maneig de secrecions traqueobronquials també van ser exclosos. Els pacients en els que el seu equip assistencial va decidir indicar l'ús de ventilació mecànica no invasiva profilàctica en el període postextubació immediat també van ser exclosos.

5.2. Protocol comú

Un cop inclosos, els pacients van ser sotmesos a una prova de respiració espontània (PRE) durant 30 minuts, definida per un test de respiració espontània assistida amb pressió positiva continua a la via aèria (CPAP) de 5 cmH₂O, o bé un test de tub en T, a elecció de l'equip assistencial habitual del pacient. Els pacients es trobaven en posició semi-incorporada, i la FiO₂ va ser mantinguda constant durant el test.

El fracàs de la PRE va ser definit com la presència d'un o més dels següents criteris durant la prova de 30 minuts: una freqüència respiratòria de >35 respiracions·minut⁻¹ durant ≥5 minuts; una saturació arterial d'oxigen mesurada per pulsioximetria <90%; una freqüència cardíaca >140 batecs·min⁻¹ o bé un increment o descens mantingut de la freqüència cardíaca de >20%; una pressió sistòlica arterial >180mmHg o <90mmHg; aparició d'ansietat franca; o aparició de diaforesi. Al finalitzar una prova de respiració espontània exitosa, la decisió de retirar el tub endotraqueal va ser presa per l'equip assistencial habitual independentment dels investigadors de l'estudi, i sense tenir accés a les dades específiques derivades del NIRS. L'èxit del weaning (o èxit de l'extubació) va ser definit com un pacient que és extubat després d'haver superat amb èxit una PRE i que no precisa suport ventilatori mecànic durant >24 hores. El fracàs de l'extubació va ser definit com la

necessitat de restituir la ventilació mecànica, ja sigui de forma invasiva o no-invasiva, durant les primeres 24h postextubació. El fracàs del weaning va ser definit com, o bé presentar fracàs de la prova de PRE, o bé presentar fracàs de l'extubació.

5.3. Mètodes

Es van recollir dades demogràfiques, edat, sexe, diagnòstic a l'ingrés a la unitat de crítics, i dies de ventilació mecànica. Les variables hemodinàmiques, respiratòries i d'oxigenació van ser monitoritzades de forma contínua i registrades en dos moments: just abans de l'inici i al final de la prova de respiració espontània. La freqüència cardíaca (FC) i la pressió arterial sistèmica mitja (PAM) van ser registrades per monitorització a peu de llit de rutina (Monitor Intellivue MP 70; Phillips Medizinsystems, Boeblingen, Alemanya). La freqüència respiratòria, el volum corrent, el volum minut, la FiO₂ i la saturació arterial d'oxigen mesurada per pulsioximetria van ser registrades just abans de l'inici i al final de la prova de respiració espontània (Monitor Intellivue MP 70; Phillips Medizinsystems, Boeblingen, Alemanya). L'anàlisi de gasos arterials va ser realitzat just abans de l'inici i al final de la prova de respiració espontània (ABL 700 series; Radiometer Medical, Copenhagen, Dinamarca). La StO₂ va ser registrada de forma contínua mitjançant l'Espectofotòmetre Tissular InSpectra 650 (Hutchinson Technology, Hutchinson, Minnesota, EEUU). El sensor òptic de StO₂ de 15mm va ser col·locat sobre pell intacta a l'eminència tenar, i mai va ser col·locat adjacent al punt de cannulació de l'artèria radial. L'Espectofotòmetre Tissular InSpectra 650 també mesura la concentració relativa d'hemoglobina en el camp de sensat del NIRS, representada com a index tissular d'hemoglobina (THI).

5.4. Test d'Oclusió Vascular

El test d'oclusió vascular va ser realitzat tal i com s'ha descrit prèviament (55). Un maneguet de pressió arterial (Portable Tourniquet System; Delfi Medical, Vancouver) va ser col·locat a l'avantbraç, inflat de forma ràpida 40mmHg per sobre la pressió arterial sistòlica del pacient, i mantingut el nivell de pressió estable fins a

que la StO_2 baixava a un límit de 40%. Llavors, el maneguet era ràpidament desinflat. Les corbes de desoxigenació (DeO_2) i reoxigenació (ReO_2) resultants han estat presentades com a canvi de StO_2 en el temps (**Figura 4**). La resposta hiperèmica que segueix a la corba de reoxigenació ha estat presentada com una àrea sota la corba (H_{AUC}). Es va realitzar un primer TOV a l'inici de la PRE i després un segon TOV als 30 minuts d'inici de la PRE. El consum d'oxigen muscular de l'eminència tenar derivat del NIRS ($nirVO_2$) va ser calculat segons s'ha descrit prèviament per Skarda (39): $nirVO_2 = (\text{pendent } DeO_2)^{-1} / [(THI_{\text{inicial}} + THI_{\text{final}})/2]$. Els canvis relatius en els paràmetres derivats de la StO_2 van ser calculats com el quocient entre el valor al minut 30 de la PRE i el valor a l'inici de la PRE (ratio DeO_2 , ratio $nirVO_2$ i ratio ReO_2). El valor absolut de StO_2 i els valors derivats de la TOV van ser obtinguts mitjançant el InSpectra Research Software® v4.01 (Hutchinson Technology). Dos investigadors (JM i JM) van analitzar de forma independent tots els registres, a partir dels quals es va poder construir una base de dades. Quan es van detectar discrepàncies, els dos investigadors van realitzar un tercer anàlisi conjunt de les dades en qüestió.

5.5. Anàlisi estadística de l'estudi pilot

En l'estudi pilot que conforma la present tesi doctoral, es va realitzar un anàlisi descriptiu. Les dades van ser analitzades usant el SPSS 17.0 Software (Chicago, Illinois, EEUU). El test Kolmogorov-Smirnov va ser usat per verificar la normalitat de la distribució de les variables estudiades. Les variables contínues són presentades com medianes amb rangs interquartils. El test de Wilcoxon va ser emprat per analitzar els canvis en el temps de les variables emparellades. Es van definir dos grups: èxit del weaning (que inclou els pacients que superaven una PRE i eren extubats amb èxit) i fracàs del weaning (que inclou els pacients que, o bé presentaven fracàs de la PRE, o bé presentaven fracàs de l'extubació). Per tal de comparar els grups de èxit i fracàs del weaning es va usar el test U de Mann-Whitney per les variables contínues, i el test exacte de Fisher per les variables categòriques. La significança estadística va ser definida com una $p < 0.05$ (prova bilateral).

5.6. Anàlisi estadística de l'estudi principal

En el segon estudi que conforma la present tesi doctoral, la variable pronòstica principal d'interès per l'estudi va ser el fracàs de l'extubació. Així, es va realitzar el següent càlcul mostrat: acceptant un risc alfa de 0.05 i un risc beta de 0.20, estimant una taxa de fracàs de la PRE del 20%, i una taxa de fracàs de l'extubació del 15%, es va calcular que serien necessaris 200 pacients per detectar una raó de versemblança positiva del test igual o superior a 5. L'anàlisi estadística va ser realitzada mitjançant el software IBM SPSS statistics 20.0 (IBM Corporation). La distribució normal de les variables a estudi va ser confirmada mitjançant el test de Kolmogorov-Smirnov. D'aquesta manera, les variables contínues van ser expressades com a mitjana \pm desviació estàndard (SD), i les variables categòriques van ser expressades com a valors absoluts i proporcions (%). Es van definir dos grups: èxit de l'extubació (pacients que després de superar una PRE eren extubats amb èxit) i fracàs de l'extubació (pacients que després de superar una PRE eren extubats, però necessitaven reinstauració de la ventilació mecànica dins les primeres 24h). La Chi quadrat i la prova de t de Student van ser emprades per comparar els grups d'èxit de l'extubació i fracàs de l'extubació. La prova de t de Student per mesures emparellades va ser usada per analitzar els canvis en el temps. Es va emprar una anàlisi de regressió logística bivariada per obtenir variables predictores independents d'èxit de l'extubació, i es van emprar models de regressió logística per crear un score predictiu de StO₂. La significança estadística va ser definida com una $p < 0.05$ (test bilateral).

A continuació es presenten les publicacions originals que conformen el present treball de tesi doctoral:

1. **Thenar oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation: an observational study.** Gruartmoner G, Mesquida J, Masip J, Martínez ML, Villagra A, Baigorri F, Pinsky MR, Artigas A. Eur Respir J. 2014 Jan;43(1):213-20.

Factor d'impacte de la revista: 7.636 segons *ISI Journal Citation Reports* 2014.

Agraiments a la European Respiratory Society per conferir permis per reproduir l'article original, publicat a la revista European Respiratory Journal el gener de 2014, en el present treball de tesi.

2. **Thenar oxygen saturation (StO₂) alterations during a spontaneous breathing trial predict extubation failure.** Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C, Masip J, Sabatier C, Villagrà A, Gómez H, Pinsky M, Baigorri F, Artigas A. Ann Intensive Care. 2020 May 11;10(1):54.

Factor d'impacte de la revista: 3.931 segons *ISI Journal Citation Reports* 2018.



Thenar oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation: an observational study

Guillem Gruartmoner¹, Jaume Mesquida¹, Jordi Masip¹, Maria L. Martínez¹, Ana Villagra¹, Francisco Baigorri¹, Michael R. Pinsky² and Antonio Artigas¹

Affiliations:

¹Critical Care Center, Hospital de Sabadell, Consorci Sanitari Universitari Parc Tauli, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain.

²Dept of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Correspondence: J. Mesquida, Critical Care Center, Hospital de Sabadell, Tauli, s/n, 08208 Sabadell, Spain. E-mail: jmesquida@tauli.cat

ABSTRACT Our aim was to determine whether thenar tissue oxygen saturation (StO_2), measured by noninvasive near-infrared spectroscopy, and its changes derived from an ischaemic challenge are associated with weaning outcome.

Our study comprised a prospective observational study in a 26-bed medical–surgical intensive care unit. Patients receiving mechanical ventilation for >48 h, and considered ready to wean by their physicians underwent a 30-min weaning trial. StO_2 was measured continuously on the thenar eminence. A transient vascular occlusion test was performed prior to and at the end of the 30-min weaning trial, in order to obtain StO_2 deoxygenation and reoxygenation rates, and estimated local oxygen consumption.

37 patients were studied. Patients were classified as weaning success ($n=24$) or weaning failure ($n=13$). No significant demographic, respiratory or haemodynamic differences were observed between the groups at inclusion. Patients who failed the overall weaning process showed a significant increase in deoxygenation and in local oxygen consumption from baseline to 30 min of weaning trial, whereas no significant changes were observed in the weaning success group.

Failure to wean from mechanical ventilation was associated with higher relative increases in deoxygenation after 30 min of spontaneous ventilation.



@ERSpublications

Failure to wean from mechanical ventilation is associated with increases in deoxygenation after spontaneous ventilation <http://ow.ly/pUn5B>

Received: Aug 10 2012 | Accepted after revision: Dec 12 2012 | First published online: Jan 11 2013

Support statement: This pilot study received the 2009 European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ECCRN Clinical Investigation Award (ECCRN Clinical Research Award 2009).

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at www.erj.ersjournals.com

Copyright ©ERS 2014

Introduction

Discontinuation of ventilatory support in critical care medicine can be a difficult challenge in about one-third of patients [1]. Failure to wean from mechanical ventilation (MV) is difficult to predict [2]. Furthermore, failed extubation is associated with increased hospital mortality, prolonged intensive care unit and hospital stays, and increased need for tracheostomy [3].

As spontaneous ventilation is a form of cardiovascular stress test, failure to wean from MV often reflects cardiovascular insufficiency owing to the increased oxygen cost of breathing [4, 5]. Normally, any increased oxygen cost of breathing is met by an increased respiratory muscle blood flow, which, in flow-limited states, will divert blood flow away from other tissues, such as the splanchnic and the peripheral circulation [6], and may lead to their hypoperfusion [7–11].

Recently, skeletal muscle oxygen saturation on the thenar eminence (StO_2) measured noninvasively using near-infrared spectroscopy (NIRS) has been proposed as an early and reliable measure of hypoperfusion states [12–14]. This proposal is based on the idea of the peripheral and splanchnic circulation shunting in low flow states, where blood flow is diverted from less-vital to more-vital areas, such as the heart, brain and respiratory muscles. In addition to reporting steady-state StO_2 [15–17], functional monitoring using a transient total vascular occlusion allows for further assessment of cardiovascular state. The dynamic vascular occlusion test (VOT) creates the novel StO_2 parameters deoxygenation rate (DeO_2) and, upon removal, reoxygenation rate (ReO_2), which improve the predictive value of StO_2 in certain critically ill populations [18, 19].

We postulated that NIRS monitoring would demonstrate significant hypoperfusion of peripheral skeletal muscle in patients during unsuccessful attempts to wean from MV. The purpose of this study was to analyse whether StO_2 and its VOT-derived changes can be useful in predicting weaning outcome in critically ill patients.

Material and methods

This prospective observational study was conducted in a 26-bed medical–surgical intensive care unit at a university hospital (Hospital de Sabadell, Barcelona, Spain). This study was approved by the Institutional Review Board at the Hospital de Sabadell. Informed consent was obtained from either the patient or their next of kin prior to the study initiation.

We included adult patients (aged ≥ 18 years) receiving invasive MV for >48 h and considered ready to wean by their physicians according to the following criteria: partial or complete recovery from the underlying cause of acute respiratory failure; adequate gas exchange, as indicated by an arterial oxygen tension of >60 Torr (7.99 kPa) and an inspiratory oxygen fraction (FiO_2) of <0.4 , with a positive end-expiratory pressure of <5 cmH₂O; a core temperature of $<38^\circ$ C; haemoglobin >8 g·dL⁻¹; and no further need for vasoactive and/or sedative agents.

Exclusion criteria were trauma in both upper limbs, and haematoma or skin lesions at the thenar eminence that could hinder placement of a NIRS sensor probe. Patients with an altered level of consciousness that could lead to central hypoventilation and/or impaired secretion management were also excluded.

Study protocol

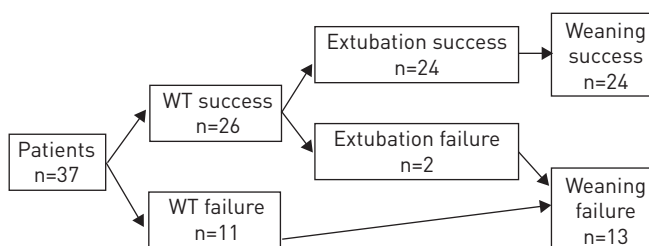
After inclusion, patients underwent a weaning trial (WT) for 30 min, defined as assisted spontaneous breathing with continuous positive airway pressure of 5 cmH₂O, or a T-tube trial, according to their medical team. Patients were in a semi-recumbent position, and the FiO_2 was kept constant during the trial.

The evaluation criteria for WT failure were defined as the presence of one or more of the following during the 30-min trial: a respiratory rate of >35 breaths·min⁻¹ for ≥ 5 min; an arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry $<90\%$, heart rate >140 beats·min⁻¹ or sustained increase or decrease in heart rate of $>20\%$; a systolic blood pressure >180 mmHg or <90 mmHg; increased anxiety; and diaphoresis. The decision to remove the endotracheal tube was made independently of the study investigators at the end of a successful WT by their attending physicians, who did not have access to the specific StO_2 data. Weaning success was defined as a patient remaining free of mechanical ventilatory support for >24 h after passing the WT. Weaning failure was defined as either failure to pass the WT (WT failure) or reinstatement of MV within 24 h of extubation (extubation failure) (fig. 1).

Methods

Demographic data, age, sex, diagnosis and days on MV, were collected. Haemodynamic, respiratory and oxygenation variables were monitored continuously and recorded just before starting and at 30 min into the WT. Heart rate and mean systemic arterial pressure (mAP) were recorded by routine bedside monitoring (Monitor Intellivue MP 70; Phillips Medizinsystems, Boeblingen, Germany). Respiratory rate, tidal volume, minute ventilation, FiO_2 and arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry were recorded at start

FIGURE 1 Flow chart of patients recruited in the study. Patients who were extubated without reinstitution of mechanical ventilation (MV) within 24 h were considered to be a “weaning success” (n=24). Patients who failed either the weaning trial (WT) or were extubated but required reinstitution of MV within 24 hours were considered to be a “weaning failure” (n=13).



and 30 min into the WT (Monitor Intellivue MP 70; Phillips Medizinsystems). Arterial blood gas analysis was performed before and 30 min into the WT (ABL 700 series; Radiometer Medical, Copenhagen, Denmark). StO_2 was recorded continuously using the InSpectra 650 Tissue Spectrometer (Hutchinson Technology, Hutchinson, MN, USA). The StO_2 15-mm optical surface probe was placed on intact skin on the thenar eminence; it was never placed adjacent to the site of radial artery cannulation. The InSpectra Tissue Spectrometer also measures relative haemoglobin concentration in the NIRS field of view, which is presented as the tissue haemoglobin index (THI).

Vascular occlusion test

The VOT was performed as previously described by GÓMEZ *et al.* [18]. Briefly, a blood pressure cuff is placed proximal to the hand on the forearm and rapidly inflated to 40 mmHg above systolic pressure and kept inflated until StO_2 decreases to 40%. Then the cuff is rapidly deflated and the rate of increase in StO_2 noted. The resulting DeO_2 and ReO_2 slopes are reported as change in oxygensaturation over time. We performed a VOT at the beginning of the WT and again at 30 min into the WT, giving DeO_2 and ReO_2 data paired for each time-point. Using the DeO_2 slope and the THI values at the beginning and at the end of the VOT, we also calculated the NIRS-derived thenar muscle oxygen consumption ($nirV'O_2$), as described by the equation of SKARDA *et al.* [20]: $nirV'O_2 = (DeO_2 \text{ slope})^{-1} / ((THI_{start} + THI_{end}) / 2)$. Relative changes in StO_2 -derived parameters were calculated as the quotient between values at 30 min and baseline. Absolute StO_2 and VOT-derived variables were obtained automatically using the InSpectra Research Software® v4.01 (Hutchinson Technology).

Analysis

A descriptive analysis was performed. The Kolmogorov–Smirnov test was used to verify the normality of distribution of the studied variables. Continuous variables are presented as median values with interquartile ranges. The Wilcoxon test was used to analyse changes over time in the paired variables. For continuous variables, the Mann–Whitney U-test and, for categorical variables, Fisher’s exact test were used to compare failure and success groups. Data were analysed using the SPSS 17.0 Software (Chicago, IL, USA). Statistical significance was defined as $p < 0.05$ (two-tailed test).

Results

37 patients were studied. Patient baseline characteristics are summarised in table 1. 26 patients succeeded at the WT and were extubated. However, two of the patients who were extubated required instauration of MV within 24 h (extubation failure). 11 patients failed the WT (fig. 1). No baseline differences in demographic, haemodynamic and respiratory variables were observed when comparing success and failure groups (table 1), except for lower baseline heart rate in those patients who failed the weaning process (median 78 (interquartile range 71–91) versus 90 (77–95); $p = 0.04$).

The evolution of the main studied variables is shown in table 2. After 30 min of WT, both patients who succeed and patients who failed the overall weaning process showed a significant increase in respiratory rate and heart rate, with no other changes in their haemodynamic, respiratory and oxymetric parameters.

StO_2 variables

No differences were observed in baseline StO_2 parameters between the two groups (table 2). When analysing the evolution of NIRS-derived parameters, patients who succeeded and patients who failed showed different patterns. The weaning success group showed no significant changes in steady-state StO_2 , DeO_2 , ReO_2 and $nirV'O_2$ after 30 min of WT, whereas the weaning failure group showed a significant decrease in their DeO_2 slope (from -11.2 (-16.9 – -7)%·min⁻¹ to -13.7 (-18.7 – -7.9)%·min⁻¹; $p = 0.04$) (fig. 2), as well as an increase in $nirV'O_2$ (from 92 (76–146) to 141 (93–212) U; $p = 0.04$) after 30 min of WT. Changes in local haemoglobin content (THI) were not different between the success and failure groups (from 9.9 (8.1–11.9) U

TABLE 1 Patient baseline characteristics prior to the weaning trial

	All patients	Weaning success	Weaning failure	p-value [#]
Subjects n	37	24	13	
Age years	71 (56–79)	71 (58–79)	73 (48–79)	1
Sex male/female	24/13	16/8	8/5	0.7
Pre-existent comorbidities				
Sleep apnoea	4 (11)	4 (17)	0 (0)	0.6
COPD	10 (27)	7 (29)	3 (15)	
Coronary disease	10 (27)	6 (25)	4 (31)	
CHF	11 (30)	7 (29)	4 (31)	
No previous disease	15 (41)	8 (33)	3 (15)	
Aetiology of ARF				
Septic shock	20 (54)	12 (50)	8 (62)	0.6
Acute heart failure	7 (19)	5 (20)	2 (9)	
Trauma	5 (14)	4 (17)	1 (8)	
Other	5 (14)	3 (13)	2 (15)	
Time on MV days	6 (4–10)	5 (4–10)	6 (4–11)	0.5
Heart rate beats·min⁻¹	88 (74–95)	90 (77–95)	78 (71–91)	0.04
Systolic BP mmHg	126 (113–137)	125 (117–137)	127 (109–145)	0.9
mAP mmHg	80 (71–89)	80 (76–89)	80 (69–88)	0.6
Respiratory rate breaths·min⁻¹	18 (17–21)	18 (16–21)	19 (17–23)	0.1
P_{aO₂}/F_{iO₂}	262 (229–341)	276 (240–317)	243 (209–380)	0.8
SpO₂ %	97 (95–98)	97 (95–98)	97 (95–98)	0.2
Tidal volume mL	460 (390–500)	467 (385–500)	440 (400–502)	0.7
PEEP cmH₂O	5 (5–5)	5 (5–5)	5 (5–6)	0.2
F_{iO₂} %	30 (28–35)	30 (30–35)	30 (28–32)	0.2
pH	7.48 (7.42–7.49)	7.47 (7.41–7.5)	7.48 (7.44–7.5)	0.7
P_{CO₂} Torr	35 (30–39)	35 (29–39)	36 (32–40)	0.5
Base deficit mmol·L⁻¹	2.6 (-2.3–5)	2.1 (-2.5–5)	3.9 (-1.3–5.4)	0.5
Haemoglobin mg·dL⁻¹	9.1 (8.4–10.1)	8.9 (8.3–9.9)	9.2 (8.7–11.4)	0.3
ScvO₂ %	65 (55–71)	66 (51–71)	61 (57–76)	1

Data are presented as median (interquartile range), n/n or n (%), unless otherwise stated. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CHF: congestive heart failure; ARF: acute respiratory failure; MV: mechanical ventilation; BP: blood pressure; mAP: mean arterial pressure; P_{aO₂}: arterial oxygen tension; F_{iO₂}: inspiratory oxygen fraction; SpO₂: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; PEEP: positive end-expiratory pressure; P_{CO₂}: carbon dioxide tension; ScvO₂: central venous oxygen saturation. #: between weaning success and failure.

to 10.5 (8.5–12.9) U, p<0.01, in the success group; and from 10.1 (7.8–11.1) U to 10.4 (7.7–13) U, p=0.03, in the failure group).

The DeO₂ ratio (represented as the ratio of DeO₂ at 30 min to baseline DeO₂) was significantly higher in the failure group (1.03 (0.92–1.22) in the success group *versus* 1.27 (1.12–1.49) in the failure group; p<0.01) (fig. 3). In addition, the nirVO₂ ratio (the increase in nirVO₂ during the WT, represented as the ratio of nirVO₂ at 30 min to baseline nirVO₂) was also higher in the failure group (1.1 (0.8–1.3) in the success group *versus* 1.24 (1.21–1.66) in the failure group; p=0.02).

Discussion

The main observation of the present study is that higher relative increases in StO₂, DeO₂ rate and local skeletal muscle oxygen consumption (nirV'O₂) after a 30 min WT are associated with failure to wean from MV.

Changing from positive-pressure ventilation to spontaneous breathing determines an increase in the work of breathing and, thus, an increase in the oxygen demand of the respiratory muscles. If the metabolic demand of transitioning from MV to spontaneous ventilation cannot be met by increasing cardiac output, either because cardiovascular reserve is limited, the work cost of breathing excessive, or both, then the cardiovascular system addresses these excessive demands by increasing sympathetic tone, which tries to maximise cardiac output [21], while redistributing blood flow away from the periphery and splanchnic circulation to the respiratory muscles [22, 23]. Such increased sympathetic activity also increases tissue metabolic rate. Accordingly, blood flow redistribution and increased tissue oxygen consumption could coexist in patients during a failed WT.

TABLE 2 Characteristics at baseline and at 30 min of weaning trial

	Weaning success		Weaning failure	
	Baseline	30 min	Baseline	30 min [#]
Subjects		24		13
Heart rate beats·min ⁻¹	90 (77–95)	95 (81–100)*	78 (71–91) [†]	91 (85–98)*
Systolic BP mmHg	125 (117–137)	127 (119–141)	127 (109–145)	120 (113–157)
mAP mmHg	80 (76–89)	81 (76–89)	80 (69–88)	83 (72–94)
Respiratory rate breaths·min ⁻¹	18 (16–21)	24 (17–27)*	19 (17–23)	35 (28–36)*
SpO ₂ %	97 (95–98)	96 (94–98)	97 (95–98)	95 (90–96)
Tidal volume mL	467 (385–500)	450 (370–540)	440 (400–502)	285 (237–326)* [†]
pH	7.47 (7.41–7.5)	7.45 (7.39–7.48)	7.48 (7.44–7.5)	7.45 (7.4–7.47)
Pco ₂ Torr	35 (29–39)	37 (30–41)	36 (32–40)	39 (34–43)
Base deficit mmol·L ⁻¹	2.1 (-2.5–5)	1.1 (-1.5–3.6)	3.9 (-1.3–5.4)	3 (-2.1–4.8)
Sto ₂ %	79 (75–84)	81 (76–84)	77 (73–83)	75 (72–88)
THI U	9.9 (8.1–11.9)	10.5 (8.5–12.9)*	10.1 (7.8–11.1)	10.4 (7.7–13)*
DeO ₂ %·min ⁻¹	-12.4 (-16.4–-9.8)	-12.7 (-16.5–-10.5)	-11.2 (-16.9–-7)	-13.7 (-18.7–-7.9)* [†]
ReO ₂ %·min ⁻¹	185 (144–252)	205 (137–293)	217 (181–309)	261 (222–365)
nirV _{o2} U	109 (90–158)	114 (66–168)	92 (76–146)	141 (93–212)*
Respiratory rate/Vt breaths·min ⁻¹ ·L ⁻¹		49 (33–68)		133 (85–169)[†]
Sto ₂ ratio		1.0 (0.96–1.05)		0.99 (0.97–1.03)
DeO ₂ ratio		1.03 (0.92–1.22)		1.27 (1.12–1.49)[†]
ReO ₂ ratio		1.06 (0.88–1.25)		1.08 (0.92–1.7)
THI ratio		1.05 (1.02–1.19)		1.04 (0.98–1.07)
nirV _{o2} ratio		1.1 (0.8–1.3)		1.24 (1.21–1.66)[†]

Data are presented as n or median (interquartile range). BP: blood pressure; mAP: mean arterial pressure; SpO₂: arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry; Pco₂: arterial carbon dioxide tension; Sto₂: thenar tissue oxygen saturation; THI: tissue haemoglobin index; DeO₂: deoxygenation slope; ReO₂: reoxygenation slope; nirV_{o2}: thenar muscle oxygen consumption; Vt: tidal volume; Sto₂ ratio: Sto₂ at 30 min/Sto₂ at baseline; DeO₂ ratio: DeO₂ at 30 min/DeO₂ baseline; ReO₂ ratio: ReO₂ at 30 min/ReO₂ baseline; THI ratio: THI at 30 min/THI baseline; nirV_{o2} ratio: nirV_{o2} at 30 min/nirV_{o2} baseline. #: n=11, as explained in fig. 2b. *: p<0.05 versus baseline value; †: p<0.05 versus weaning success at the same time point. p-values in bold represent statistical significance.

Assessing blood flow redistribution in the splanchnic bed *via* monitoring splanchnic tissue hypoxia has proven to be a useful tool to predict weaning outcome [9, 11]. Despite some initial promising results [8–11], gastric tonometry was not evaluated in large studies. Furthermore, this technique did not become a routine standard of care due to its technological requirements and difficult application at the bedside. As occurs with the splanchnic area, noninvasive monitoring of the peripheral circulation might add potential benefits to cardiovascular performance assessment. In our study, we hypothesised that presumed cardiovascular overload of excessive cost of breathing would be detected by noninvasive regional evaluation of skeletal muscle oxygenation using NIRS technology.

As we already expected, we did not observe significant changes in Sto₂ during the spontaneous breathing trial in any of the two groups. Although steady-state Sto₂ has been proposed as a marker of hypoperfusion states, especially in haemorrhagic shock [24], our group and others have already demonstrated the lack of sensitivity of the absolute Sto₂ value [15, 16, 25], suggesting that absolute steady-state Sto₂ might not detect less severe degrees of tissue hypoperfusion. We presumed that during the WT there would not be enough blood flow redistribution to be detected by static NIRS measurements.

However, dynamic NIRS-derived variables created by an ischaemic challenge, DeO₂ and ReO₂, provide more information about tissue wellness, exploring the local metabolic rate and the endothelial integrity, respectively. These novel parameters have been studied mostly in trauma and septic-shock patients, where they have consistently shown prognostic implications, independently from other cardiovascular parameters [26, 27].

In our set of patients, the relative increase in DeO₂ during a 30 min WT was associated with weaning failure. DeO₂ is a dynamic parameter that depends on the local O₂ supply–demand relationship and mirrors local oxygen utilisation. Increases in DeO₂ might be explained by two different, and cumulative, mechanisms: 1) by a local supply–demand dependency in low or inadequate flow states, such as blood flow redistribution; and 2) by an increased metabolic rate. During spontaneous breathing, if there is an increase in respiratory muscle demand, leading to sympathetically mediated peripheral vasoconstriction and blood

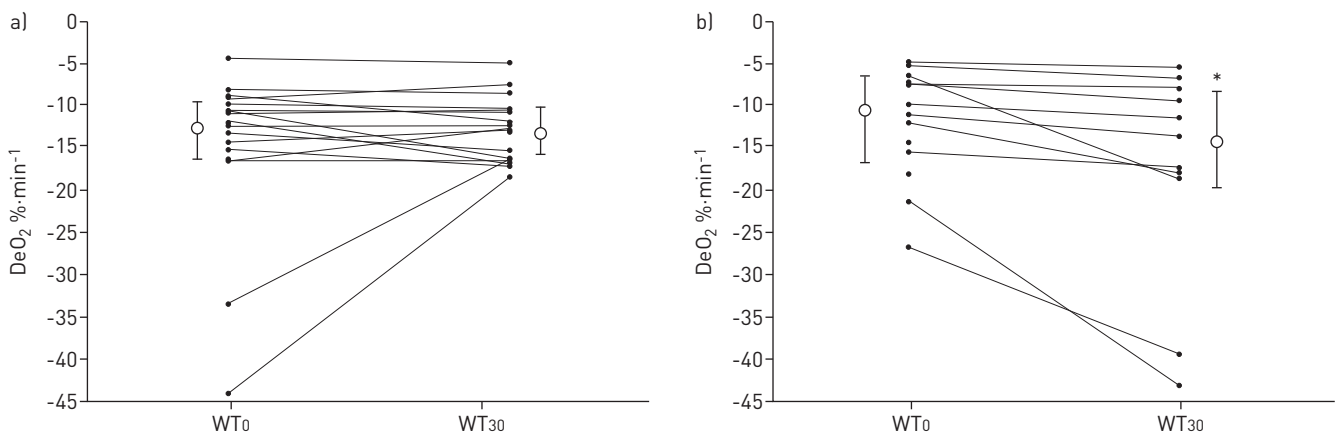


FIGURE 2 Deoxygenation (DeO₂) slope at baseline weaning trial (WT₀) and 30 min after beginning the WT (WT₃₀) for patients who a) succeeded or b) failed the overall WT. DeO₂ values for each patient (closed circles), and the median (interquartile range) value of DeO₂ at baseline and after 30 mins of WT (open circles) are shown. Two patients in the weaning failure group (shown in b) did not complete the WT, requiring reinstatement of mechanical ventilation, because of increased respiratory efforts, sweating and arterial oxygen desaturation. *: p<0.05, when comparing paired DeO₂ at 30 min and baseline DeO₂.

flow redistribution, inadequate local flow could lead to increased local oxygen extraction. In such cases, in addition to higher DeO₂ rates, one would expect to see reduced THI values in the failure group, as compared with the successfully weaned patients, reflecting lower tissue haemoglobin content in blood flow redistribution conditions. Indeed, BARTELS *et al.* [17] demonstrated that thenar eminence THI decreased significantly during blood flow redistribution induced by simulated hypovolaemia (*i.e.* lower body negative pressure). In our study, however, we did not observe any differences in THI behaviour during the WT between the two groups. Although, as occurs with absolute StO₂, THI might be not sensitive enough to detect mild decreases in local blood flow, during the spontaneous breathing trial, both groups showed a THI increase suggesting, if any, an increase in cardiac output in response to the reinitiation of spontaneous ventilation. Therefore, the observed increase in DeO₂ in the failure group might be mostly related to local oxygen consumption. This hypothesis was also supported by nirV'O₂ evolution, an estimation of local oxygen consumption that corrects DeO₂ for the local haemoglobin content [20]. This finding might reflect increased sympathetic outflow trying to compensate for the inadequate cardiovascular response, as supported by other studies that showed a significant increase in plasma catecholamine levels during WT, especially in failure to wean patients [28–30].

In summary, in the present observational study, higher DeO₂ and nirV'O₂ during WT were associated with weaning failure. Our findings suggest that these functional parameters might detect increased local oxygen consumption secondary to increased sympathetic tone in failure to wean patients.

Study limitations

Some limitations of the present study should be acknowledged. First, the study was carried out in a single centre. Although we expect that similar patients should behave similarly, weaning approaches may vary

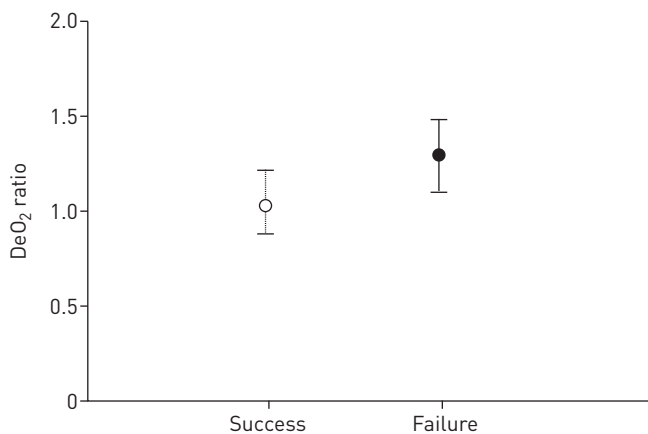


FIGURE 3 Deoxygenation ratio (DeO₂) for weaning success and failure. DeO₂ for the weaning success and failure groups, represented as median (interquartile range), were statistically different with p<0.01.

across centres, thereby degrading the predictive value of these StO_2 -derived parameters. Thus, this study needs to be duplicated across other centres. Secondly, our pilot study had a small sample size, and only 13 patients presented weaning failure (with only two extubation failures). It would be especially interesting to evaluate the predictive utility of these parameters in preventing extubation failure, which could not be addressed in our pilot study. Clearly, a larger study would allow refined investigation into the interactions of processes and calibration of the predictive parameters that were primarily identified in this study. Thirdly, we did not determine the cause of weaning failure in patients who were considered to fail. We merely identified that they did fail. We can expect different behaviours of StO_2 parameters in patients who fail because of limited cardiovascular reserve from patients who fail because of upper airway obstruction and/or impaired secretions management. This issue must be taken into account in future studies exploring weaning failure.

Conclusions

Relative changes in StO_2 VOT-derived DeO_2 slopes and local oxygen consumption after 30 min of a WT were associated with weaning outcome. Thus, StO_2 changes derived from a VOT might be a useful clinical tool to predict weaning outcome.

Acknowledgements

The authors wish to thank to all the critical care unit staff in Hospital de Sabadell, Barcelona, Spain.

References

- 1 Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, *et al.* A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1995; 332: 345–350.
- 2 Meade M, Guyatt G, Cook D, *et al.* Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest* 2001; 120: 400S–424S.
- 3 Esteban A, Alía I, Gordo F, *et al.* Extubation outcome after spontaneous breathing trials with t-tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 459–465.
- 4 Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 9–13.
- 5 Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786–797.
- 6 Peters J, Mack GW, Lister G. The importance of the peripheral circulation in critical illness. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1446–1458.
- 7 Magder S, Erian R, Roussos C. Respiratory muscle blood flow in oleic acid-induced pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1849–1856.
- 8 Mohsenifar Z, Hay A, Hay J, *et al.* Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann Intern Med* 1993; 119: 794–798.
- 9 Bouachour G, Guiraud MP, Gouello JP, *et al.* Gastric intramucosal pH: an indicator of weaning outcome from mechanical ventilation in COPD patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 1868–1873.
- 10 Hurtado FJ, Berón M, Olivera W, *et al.* Gastric intramucosal pH and intraluminal PCO_2 during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2001; 29: 70–76.
- 11 Bocquillon N, Mathieu D, Nevriere R, *et al.* Gastric mucosal pH and blood flow during weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1555–1561.
- 12 Taylor DE, Simonson SG. Use of near-infrared spectroscopy to monitor tissue oxygenation. *New Horiz* 1996; 4: 420–425.
- 13 Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, *et al.* Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma* 2005; 58: 806–813.
- 14 Beilman GJ, Groehler KE, Lazaron V, *et al.* NIRS measurement of regional tissue oxyhemoglobin saturation during hemorrhagic shock. *Shock* 1999; 12: 196–200.
- 15 Mesquida J, Masip J, Gili G, *et al.* Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1106–1109.
- 16 Mesquida J, Gruartmoner G, Martínez ML, *et al.* Thenar oxygen saturation and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. *Shock* 2011; 35: 456–459.
- 17 Bartels SA, Bezemer R, de Vries FJ, *et al.* Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med* 2011; 37: 671–677.
- 18 Gómez H, Torres A, Polanco P, *et al.* Use of noninvasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O_2 saturation response. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1600–1607.
- 19 Creteur J, Carollo T, Soldati G, *et al.* The prognostic value of muscle StO_2 in septic patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1549–1556.
- 20 Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, *et al.* Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock* 2007; 27: 348–353.
- 21 Jubran A, Mathru M, Dries D, *et al.* Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1763–1769.
- 22 Kuwahira I, Gonzalez NC, Heisler N, *et al.* Changes in regional blood distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats. *J Appl Physiol* 1993; 74: 211–214.
- 23 Hussain S, Roussos C. Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxin shock in dogs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1802–1808.
- 24 Taylor JH, Mulier KE, Myers DE, *et al.* Use of near infrared spectroscopy in early determination of irreversible hemorrhagic shock. *J Trauma* 2005; 58: 1119–1125.


- 25 Soller BR, Ryan KL, Rickards CA, *et al.* Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med* 2008; 36: 176–182.
- 26 Guyette FX, Gomez H, Suffoletto B, *et al.* Prehospital dynamic tissue oxygen saturation response predicts in-hospital lifesaving interventions in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 930–935.
- 27 Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, *et al.* Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med* 2012; 38: 592–597.
- 28 Frazier SK, Stone KS, Moser D, *et al.* Hemodynamic changes during discontinuation of mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Crit Care* 2006; 15: 580–593.
- 29 Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, *et al.* Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1988; 69: 171–179.
- 30 Oh TE, Bhatt S, Lin ES, *et al.* Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1991; 17: 199–203.

RESEARCH

Open Access



Thenar oxygen saturation (StO₂) alterations during a spontaneous breathing trial predict extubation failure

Jaume Mesquida^{1,2*} , Guillem Gruartmoner^{1,2}, Cristina Espinal¹, Jordi Masip¹, Caroline Sabatier^{1,3}, Ana Villagrà^{1,4}, Hernando Gómez^{5,6}, Michael Pinsky⁵, Francisco Baigorri¹ and Antonio Artigas^{1,2,7}

Abstract

Background: Weaning from mechanical ventilation (MV) is a cardiovascular stress test. Monitoring the regional oxygenation status has shown promising results in predicting the tolerance to spontaneously breathe in the process of weaning from MV. Our aim was to determine whether changes in skeletal muscle oxygen saturation (StO₂) measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) on the thenar eminence during a vascular occlusion test (VOT) can be used to predict extubation failure from mechanical ventilation.

Methods: We prospectively studied 206 adult patients with acute respiratory failure receiving MV for at least 48 h from a 30-bed mixed ICU, who were deemed ready to wean by their physicians. Patients underwent a 30-min spontaneous breathing trial (SBT), and were extubated according to the local protocol. Continuous StO₂ was measured non-invasively on the thenar eminence. A VOT was performed prior to and at 30 min of the SBT (SBT₃₀). The rate of StO₂ deoxygenation (DeO₂), StO₂ reoxygenation (ReO₂) rate and StO₂ hyperemic response to ischemia (H_{AUC}) were calculated.

Results: Thirty-six of the 206 patients (17%) failed their SBT. The remainder 170 patients (83%) were extubated. Twenty-three of these patients (13.5%) needed reinstitution of MV within 24 h. Reintubated patients displayed a lower H_{AUC} at baseline, and higher relative changes in their StO₂ deoxygenation rate between baseline and SBT₃₀ (DeO₂ Ratio). A logistic regression-derived StO₂ score, combining baseline StO₂, H_{AUC} and DeO₂ ratio, showed an AUC of 0.84 (95% CI 0.74–0.91) for prediction of extubation failure.

Conclusions: Extubation failure was associated to baseline and dynamic StO₂ alterations during the SBT. Monitoring StO₂-derived parameters might be useful in predicting extubation outcome.

Keywords: Near-infrared spectroscopy, Tissue oxygenation, Microcirculation, Regional blood flow, Mechanical ventilation, Weaning

Background

Weaning from ventilatory support is a challenge for critical care clinicians. Even in those patients who succeed a spontaneous breathing trial (SBT), failure of planned

extubation occurs in up to 20% [1–5]. Importantly, failed extubation is associated with increased hospital mortality, prolonged ICU and hospital stays, and increased need for tracheostomy [6, 7]. Despite many respiratory and hemodynamic variables for predicting weaning success have been evaluated, few parameters have substantial predictive power [7, 8], and new predictive tools are needed.

The SBT is a cardiovascular stress test, and failure to wean from mechanical ventilation (MV) often reflects

*Correspondence: jmesquida@tauli.cat

¹ Critical Care Department, Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

cardiovascular insufficiency to cope with the increased oxygen cost of breathing [9, 10]. Since the augmented oxygen cost of breathing is met by increases in respiratory muscle blood flow, diversion of flow away from “non-vital” tissues might occur, potentially causing hypoperfusion in areas such as the splanchnic and the peripheral circulation [11–15]. In fact, alterations in splanchnic and peripheral circulation, assessed by different technologies, have been associated with failure to tolerate an SBT [12–16]. In a preliminary study, our group demonstrated that changes in skeletal muscle oxygenation (StO_2) measured non-invasively on the thenar eminence by near-infrared spectroscopy (NIRS) were associated with the outcome of a 30-min SBT [16].

In the present study, we hypothesized that regional oxygenation alterations within the SBT would be associated with extubation failure after a clinically successful SBT.

Methods

Setting

This prospective observational study was conducted in a 30-bed medical-surgical intensive care unit at a university hospital. The local Ethics Committee (CEIC 2008/554) approved the study. Informed consent was obtained from the patient or their next of kin prior to the study initiation. This study is presented according to the STROBE recommendations for reporting observational studies [17].

Patients and data collection

We included adult patients (≥ 18 -year old) receiving invasive mechanical ventilatory support for >48 h and considered ready to wean by their physicians, according to the local protocol, and who never experienced any previous attempt of separation from MV. Eligibility to perform a weaning trial included partial or complete recovery from the underlying cause of acute respiratory failure; adequate gas exchange, as indicated by a partial pressure of arterial oxygen (PaO_2) >60 mmHg to a fraction of inspired oxygen (FiO_2) <0.4 , with a positive end-expiratory pressure (PEEP) <5 cmH₂O; adequate cough, with absence of excessive tracheobronchial secretion; core temperature <38 °C; hemoglobin >8 g/dL; stable cardiovascular status (heart rate <120 beats min^{-1} , systolic blood pressure 90–160 mmHg), with no need for vasoactive agents; adequate level of consciousness (awake, alert and aware of their surroundings), with no further need for sedative agents. Patients were also tested for adequate pulmonary function, defined as a rapid shallow breathing index <100 breaths $min^{-1} L^{-1}$, and a maximal inspiratory pressure (MIP) <-20 cmH₂O. Patients meeting these

criteria were considered ready to wean, and were eligible for a subsequent spontaneous breathing trial.

Exclusion criteria included trauma in both upper limbs, and hematoma or skin lesions at the thenar eminence that could hinder placement of NIRS sensor probe. Patients with altered level of consciousness that could lead to central hypoventilation and/or impaired secretions' management were excluded. Patients in whom their medical team decided to indicate preventive non-invasive ventilation following extubation were also excluded.

Study protocol

After inclusion, patients underwent a spontaneous breathing trial (SBT) for 30 min, defined as assisted spontaneous breathing with continuous positive airway pressure (CPAP) of 5 cm H₂O, or a T-tube trial, as prescribed by their medical team. Patients were in a semi-recumbent position, and FiO_2 was kept constant during the trial.

The evaluation criteria for SBT failure was defined as the presence of one or more of the following criteria during the trial: respiratory rate (RR) >35 breaths/min for 5 min or longer; arterial pulse oximetry saturation (SpO_2) $<90\%$, heart rate (HR) >140 beats/min or sustained increase or decrease in HR $>20\%$; systolic blood pressure >180 mmHg or <90 mmHg; increased anxiety and diaphoresis. Decision to remove the endotracheal tube was made independently of the study investigators by the attending physicians, who did not have access to the StO_2 data. Weaning success was defined as patient remaining free of MV for >24 h after passing the SBT. Extubation failure was defined as the need for reinstitution of MV, either invasive or non-invasive, within 24 h following extubation.

Clinical parameters and outcomes

We collected demographic data: age, sex, diagnosis, and days on mechanical ventilation. Hemodynamic, respiratory and oxygenation variables were monitored continuously and recorded just before starting and at 30 min into the SBT. HR and mean arterial pressure (MAP) were recorded by routine bedside monitoring (Monitor Intelivue MP 70; Phillips Medizinsystems, Boeblingen, Germany). RR, tidal volume (V_t), minute ventilation (V_E), FiO_2 and SpO_2 were recorded at start and 30 min into the SBT. Arterial and/or central venous blood gas analyses were made when an arterial line and/or a central venous line was in place, respectively (ABL 700 series; Radiometer Medical, Copenhagen, Denmark).

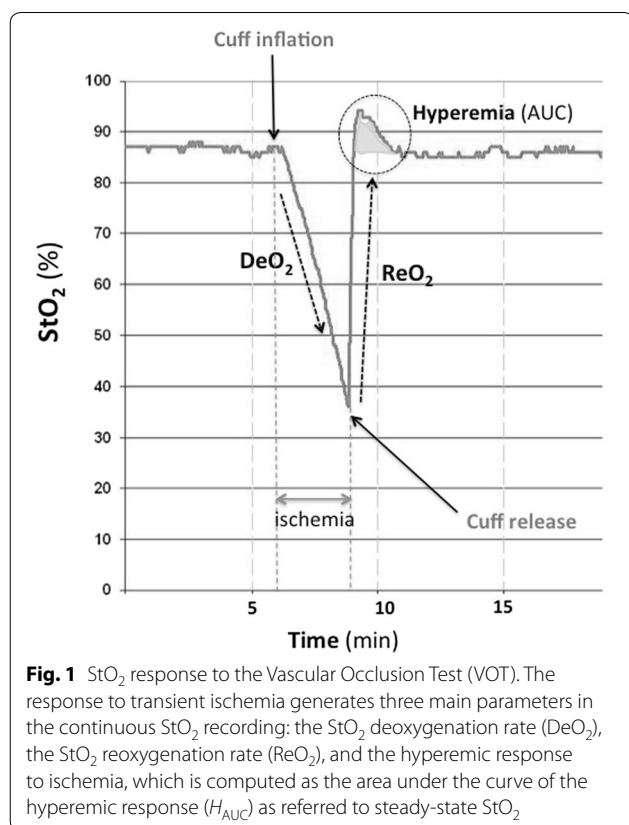
The primary outcome of interest was extubation failure.

NIRS measurements

Tissue oxygen saturation (StO_2) was recorded continuously using the InSpectra 650 Tissue Spectrometer

(Hutchinson Tech., Hutchinson, Minnesota). This technology uses a wide gap 40-nm second derivative spectroscopic method, with measurements at four different wavelengths (680, 720, 760 and 800 nm), and has been previously validated for estimating local hemoglobin oxygen saturation in tissues [18]. The StO_2 15-mm optical surface probe was placed on intact skin on the thenar eminence never placed adjacent to the site of radial artery cannulation. The InSpectra tissue spectrometer also measures relative hemoglobin concentration, presented as the tissue hemoglobin index (THI).

Vascular Occlusion Test (VOT) The VOT was performed as previously described [19, 20]. A blood pressure cuff (Portable Tourniquet System; Delfi Medical, Vancouver) was placed on the forearm, rapidly inflated 40 mmHg above systolic pressure, and kept inflated until StO_2 decreased to 40%. Then, the cuff was rapidly deflated. The resulting deoxygenation (DeO_2) and reoxygenation (ReO_2) slopes are reported as change in saturation over time (Fig. 1). Hyperemic response following the reoxygenation is reported as an area under the curve (H_{AUC}). We performed a VOT at the beginning of the SBT and again at 30 min into the SBT. NIRS-derived thenar muscle oxygen consumption ($nirVO_2$) was calculated as described by Skarda [21]: $nirVO_2 = (DeO_2$



$slope)^{-1}/[(THI_{start} + THI_{end})/2]$. Relative changes in StO_2 -derived parameters were calculated as the quotient between values at minute 30 and baseline (DeO_2 ratio, $nirVO_2$ ratio and ReO_2 ratio). Absolute StO_2 - and VOT-derived variables were obtained using the InSpectra Research Software® v4.01 (Hutchinson Technology). Two researchers (JM and JM) separately analyzed all the registers, and a database was constructed. When discrepancies were observed, the two researchers performed a third joint analysis.

Sample size calculation

Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a two-sided test, estimating an SBT failure rate of 20%, and an extubation failure rate of 15%, we calculated that 200 patients were necessary to detect a positive likelihood ratio (LR+) of the test equal to or greater than 5.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by means of IBM SPSS statistics 20.0 software (IBM Corporation). Normal distribution of the studied variables was confirmed using the Kolmogorov–Smirnov test. Accordingly, continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD), and categorical variables were expressed as absolute number and proportions (%). Chi square and Student's *t* test were used to compare extubation success and failure groups. Student's *t* test for paired measurements was used to analyze changes over time. Bivariate logistic regression analysis was used to obtain independent predictors of extubation success, and logistic regression models were used to create a predictive StO_2 -score. Statistical significance was defined as $p < 0.05$ (two-tailed test).

Results

Two hundred-and-six patients were studied. Thirty-six patients (17.5%) failed the SBT, and were excluded of the final analysis. One hundred-and-seventy patients passed the SBT and were extubated. Twenty-three (13.5%) of these patients failed extubation and required re-institution of MV within 24 h. The suspected etiology of extubation failure was mainly increased respiratory muscle load (52%), and cardiac failure (35%) (Additional file 1: Table S1). No baseline differences in demographic, hemodynamic, and respiratory variables were observed when comparing extubation success and extubation failure groups (Table 1). Hemodynamic and respiratory changes within the SBT were similar in both groups (Table 1).

StO_2 variables

Baseline ReO_2 and H_{AUC} values were significantly lower in the extubation failure group (Table 1). The weaning

Table 1 Characteristics of the patients who succeed the spontaneous breathing trial (SBT)

	Extubation success (n = 147)		Extubation failure (n = 23)	
	Baseline	Minute 30	Baseline	Minute 30
Age (years)	66 ± 14		67 ± 12	
Days on MV (n)	7 ± 5		8 ± 6	
Pre-existent comorbidities (%)				
Diabetes mellitus	33		35	
Hypertension	57		48	
Cardiac disease	23		22	
COPD	16		30	
Etiology of acute respiratory failure (%)				
Septic shock	29		26	
Heart failure	17		26	
Respiratory	20		26	
Trauma	6		0	
Other	29		22	
	Baseline	Minute 30	Baseline	Minute 30
HR (beats/min)	88 ± 16	91 ± 16 [†]	83 ± 17	87 ± 18 [†]
MAP (mmHg)	82 ± 13	85 ± 15 [†]	79 ± 14	80 ± 12
RR (resp/min)	19 ± 4	23 ± 5 [†]	18 ± 3	23 ± 4 [†]
Vt (mL)	454 ± 96	430 ± 123 [†]	438 ± 115	367 ± 132 [†]
pH	7.46 ± 0.05	7.44 ± 0.06 [†]	7.47 ± 0.04	7.44 ± 0.04 [†]
pCO ₂ (mmHg)	37 ± 6	38 ± 6 [†]	41 ± 9	42 ± 14 [†]
Hb (g/dL)	9.9 ± 1.8	9.9 ± 1.8	10.1 ± 2	10.3 ± 2.1
SaO ₂ (%)	96 ± 8	97 ± 3	97 ± 3	96 ± 3
ScvO ₂ (%)	66 ± 9	66 ± 8	62 ± 9	61 ± 5*
StO ₂ (%)	80 ± 6	80 ± 7	76 ± 11	77 ± 9
DeO ₂ (%/min)	- 13.1 ± 8.4	- 13.6 ± 10.7	- 12.7 ± 7	- 17.2 ± 10.3 [†]
nirVO ₂ (U)	139 ± 80	159 ± 135 [†]	129 ± 75	174 ± 97 [†]
THI (U)	10.7 ± 2.9	11.3 ± 3.1 [†]	10.0 ± 3.9	10.5 ± 4.0
ReO ₂ (%/s)	4.1 ± 1.6	4.2 ± 1.8 [†]	3.3 ± 1.9*	3.7 ± 2.0
Hyperemia AUC (U)	12.2 ± 6.5	12.9 ± 5.7	7.1 ± 4.7**	8.4 ± 4.1**
DeO ₂ ratio		1.1 ± 0.3		1.5 ± 0.6**
nirVO ₂ ratio		1.1 ± 0.4		1.5 ± 0.5*

MV Mechanical ventilation, COPD Chronic obstructive pulmonary disease, HR heart rate, MAP mean arterial pressure, RR respiratory rate, Vt tidal volume, pCO₂ arterial partial pressure of carbon dioxide, Hb Hemoglobin, SaO₂ arterial oxygen saturation, ScvO₂ central venous oxygen saturation, StO₂ tissue oxygen saturation, DeO₂ StO₂ deoxygenation rate, nirVO₂ NIRS-derived local oxygen consumption, THI tissue hemoglobin index, ReO₂ StO₂ reoxygenation rate

* $p < 0.05$; and ** $p < 0.01$, as compared to success group at the same time point; [†] $p < 0.05$, as compared to baseline values within the group

success group showed no significant changes in StO₂, DeO₂, and H_{AUC} after 30 min of SBT, while nirVO₂ and THI significantly increased. The extubation failure group showed a significant decrease in their DeO₂ slope, as well as an increase in nirVO₂ after 30 min of SBT, while no changes in StO₂, H_{AUC} and THI were observed. The DeO₂ ratio (represented as the ratio of DeO₂ at 30 min to baseline DeO₂) was significantly higher in the failure group (1.5 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.3 in the success group, $p < 0.01$). The nirVO₂ ratio was also higher in the failure group (1.5 ± 0.5 vs. 1.1 ± 0.4 in the success group, $p < 0.05$).

Extubation failure prediction

Univariate analysis showed that StO₂, ReO₂, and H_{AUC} at baseline, StO₂ and H_{AUC} after 30 min of the SBT, DeO₂ ratio, and nirVO₂ ratio were associated with extubation failure. In a multivariate analysis, only baseline StO₂, baseline H_{AUC} and DeO₂ ratio persisted significantly associated with extubation failure (Table 2).

The AUC for predicting extubation failure for baseline StO₂, baseline H_{AUC}, and DeO₂ ratio are displayed in Table 3. A logistic regression-derived StO₂ score, combining baseline StO₂, baseline H_{AUC} and DeO₂ ratio, proved an AUC of 0.84 (95% CI 0.74–0.93, $p < 0.001$) for prediction of extubation failure. An StO₂ score cut-off

Table 2 Multivariate regression analysis

	B	β	p	(95% CI)
Baseline StO ₂	-0.075	0.93	0.03	0.87–0.99
Baseline hyperemic AUC	-0.192	0.83	0.001	0.74–0.92
DeO ₂ ratio	2.849	17.3	< 0.001	4.1–72.8

Table 3 Prediction of extubation failure

	AUC	p	(95% CI)
StO ₂ at baseline	0.57	ns	0.43–0.72
DeO ₂ ratio	0.72	< 0.01	0.58–0.85
nirVO ₂ ratio	0.69	0.02	0.56–0.81
Hyperemia AUC ₀	0.73	0.01	0.58–0.88
Hyperemia AUC ₃₀	0.74	< 0.01	0.62–0.87
StO ₂ score	0.84	< 0.001	0.74–0.93
ScvO ₂ at min 30	0.72	0.04	0.58–0.85
% change in ScvO ₂	0.59	ns	

DeO₂ ratio quotient between StO₂-deoxygenation rate at the end of SBT and at baseline, nirVO₂ ratio quotient between NIRS-derived local oxygen consumption at the end of SBT and at baseline, H_{AUC} area under the curve of the hyperemic response, StO₂ tissue oxygen saturation, ScvO₂ central venous oxygen saturation, % change in ScvO₂ refers to the % change in ScvO₂ at min 30 of the SBT as compared to baseline ScvO₂

value of -1.23 showed an LR+ of 7 for predicting extubation failure (Additional file 2: Figure S1).

Discussion

Our study demonstrates that alterations in StO₂-derived parameters were predictive of extubation failure after a clinically successful SBT.

To our knowledge, this is the first study showing that regional oxygenation parameters are associated with extubation outcome. The peripheral circulation has been previously studied in the setting of a cardiovascular stress test such as the SBT. Several studies showed that changes in gastric mucosal pH within the SBT were predictive of the clinical outcome of such SBT [12–15]. Similar results were obtained when assessing the peripheral circulation by means of NIRS, non-invasively monitoring oxygenation of the skeletal muscle within the SBT [16, 22, 23]. However, they were all small studies, and never explored the ability to predict the outcome of the overall weaning process. In this prospective study, we analyzed the utility of StO₂-derived parameters in the extubation process, after a clinically successful SBT. Our results add new evidence on the usefulness of regional non-invasive parameters as a complimentary tool in monitoring the cardiovascular performance of critically ill patients. Indeed, our data suggest that the inclusion of StO₂

monitoring in the weaning process might help prevent failed extubations, and therefore, the potential negative consequences on the outcome of critically ill patients.

Transitioning from positive pressure ventilation to spontaneous ventilation determines an increase in the work of breathing, and thus, an increase in the oxygen demand of the respiratory muscles. Such increase in the metabolic demand causes a sympathetic activation, in an attempt to optimize cardiac output delivery to the metabolically active tissues [24], and to increase vasomotor tone, redistributing blood flow away from the periphery toward the respiratory muscles [10, 25]. The ability of the cardiovascular system to meet this increased demand might be closely related to the ability of the patient to tolerate spontaneously breathing. Therefore, when the cardiovascular performance is limited, and/or the cost of breathing excessive, extubation failure will be more likely to occur. In these situations, the increase in sympathetic tone might be more accentuated, as the cardiovascular system continues to attempt to match cardiac output to an increasing metabolic demand. Indeed, clinical criteria for determining the success of the SBT are essential symptoms of excessive sympathetic activity (i.e., tachycardia, hypertension, agitation). A subclinical manifestation of the sympathetic activation would be the degree of peripheral vasoconstriction and/or the increase in the metabolic rate, and this is the basis for regional oxygenation measurements with NIRS.

Increased local oxygen extraction rate

Our data confirmed that relative increases in DeO₂ during a 30-min SBT are associated with extubation failure, independent of other respiratory and hemodynamic parameters. The observed increases in DeO₂ within the SBT might be explained by two different, but potentially concurrent, pathophysiological mechanisms: (1) local supply–demand dependency in low or inadequate blood flow states, such as blood flow diversion from the periphery; and (2) increase in local metabolic rate.

The increase in oxygen demand of the respiratory muscles during an SBT may lead to blood flow redistribution via activation of the sympathetic–adrenal system. When accentuated, this compensatory mechanism might cause a stealing effect from the periphery [10]. Accordingly, one would expect decreases in blood content of the sensed area [19, 26], along with relative increases in the DeO₂ rate (either due to the decreased Hb content or to the sympathetically driven increase in the metabolic rate). In our population, extubation failure was associated with significant increases in DeO₂, but no change in THI. Conversely, the success group showed no change in DeO₂, with significant increases in THI. Such observations suggest that cardiac output increased in those

patients who succeeded the weaning process. In those patients who failed, since we did not measure stroke volume, the interpretation of the lack of changes in THI is more complex. In a model of simulated hypovolemia, Bartels et al. reported that THI measured on the thenar eminence detected slight decreases in stroke volume, but changes were minimal, as compared to measurements on the forearm [26]. Therefore, we cannot exclude some degree of stealing effect as results of a limited sensitivity of the technology. Finally, a balanced effect of increased cardiac output and peripheral vasoconstriction, resulting in no changes in THI, cannot be excluded.

NirVO₂, an estimation of local oxygen consumption [20, 21], increased in both groups during the SBT, but the magnitude of this increase was significantly higher in the extubation failure group. NirVO₂ differences might reflect dissimilar degrees in sympathetic activation in the setting of inadequate cardiovascular response. This hypothesis is supported by studies that showed significant increases in plasma catecholamines during the SBT, especially in patients who failed an SBT [27, 28]. Overall, our data suggest that the increase in DeO₂ in the extubation failure group might be mainly related to an increase in local oxygen consumption, although some degree of blood flow diversion cannot be ruled out.

Local hyperemic response after transient ischemia

We also observed that baseline endothelial performance, as measured by the StO₂ hyperemic response, was independently associated with extubation outcome. Our findings on the predictive value of the StO₂ hyperemic response are not surprising. Activation of the sympathetic nervous system is a major component of the neurohumoral response to the increased oxygen cost of breathing. Catecholamine release mediates vasoconstriction of peripheral vascular beds, and also, via β-adrenoceptors, promotes vasodilation of the coronary arteries, and improves contractility. The functional impairment of the endothelium has been associated not only with poor peripheral response, but also with diminished β-adrenoceptor sensitivity, limiting the cardiac response [29]. Therefore, endothelial dysfunction might be a potential marker of the ability of the patient to respond to the hemodynamic changes produced by the discontinuation of ventilatory support. According to our observations, we might hypothesize that vascular endothelial integrity, evaluated in peripheral skeletal muscle, might be relevant when facing a cardiovascular stress test such as transitioning from MV to spontaneously breathing.

Study limitations

Our study has relevant limitations. First, it was carried out in a single center. Albeit we expect that similar

patients should behave similarly, weaning approaches may vary across centers affecting the predictive value of these StO₂-derived parameters. Thus, this study needs to be duplicated across other centers. Second, we did not determine the cause of weaning failure in patients who were considered to fail. We merely identified that they did fail. We can expect different behaviors of StO₂ parameters in patients who fail because of limited cardiovascular reserve from patients who fail because of upper airway obstruction and/or impaired secretions' management. This issue must be taken into account in future studies. Finally, we studied a heterogeneous ICU population. Since the observed predictive value of StO₂ might vary across populations, further studies including selected homogeneous critically ill patients are required.

Conclusions

In a mixed ICU population, non-invasive StO₂-derived parameters at baseline, and within a 30-min SBT, were predictive of extubation outcome. Therefore, StO₂-derived parameters may be used as indicators of global VO₂/DO₂ balance when facing a cardiovascular stress test, such as liberation from mechanical ventilation.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00670-y>.

Additional file 1: Table S1. Suspected etiology of extubation failure.

Additional file 2: Figure S1. StO₂-derived score according to extubation outcome. The cut-off value of - 1.23 is also represented.

Abbreviations

DeO₂: VOT-derived StO₂ deoxygenation rate; FiO₂: Fraction of inspired oxygen; H_{AUC}: StO₂ hyperemic response; HR: Heart rate; MAP: Mean arterial pressure; MV: Mechanical ventilation; NIRS: Near-infrared spectroscopy; nirVO₂: NIRS-derived thenar muscle oxygen consumption; P_aCO₂: Arterial carbon dioxide tension; PEEP: Positive end-expiratory pressure; ReO₂: VOT-derived StO₂ reoxygenation rate; RR: Respiratory rate; SBT: Spontaneous breathing trial; S_aO₂: Arterial oxygen saturation; S_{cv}O₂: Central venous oxygen saturation; S_pO₂: Pulse-oxymetry saturation; StO₂: Tissue oxygen saturation; THI: Tissue hemoglobin index; VO₂: Global oxygen consumption; VOT: Vascular occlusion test; Vt: Tidal volume.

Acknowledgements

The authors thank David Suarez for his statistical assistance. We also thank all the Critical Care Department staff of the Parc Taulí Hospital Universitari for their enthusiasm and teamwork.

Authors' contributions

JM, GG, AV, HG, MP, FB and AA were involved in the conception and the design of the study. JM, GG, CE, JM and CS collected the data. JM and JM analyzed the StO₂ records. JM performed the statistical analysis. JM, GG, AV, HG, MP, FB and AA discussed the results. All authors reviewed the manuscript and agreed with its final version. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The present study was supported by a Grant from the European Society of Intensive Care Medicine (ECCRN Clinical Research Award 2009), and a Grant from the Instituto de Salud Carlos III (FIS PS P109/01000).

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable demand.

Ethics approval and consent to participate

The local Ethics Committee (CEIC 2008/554) approved the study. Informed consent was obtained from the patient or their next of kin prior to the study initiation.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Author details

¹ Critical Care Department, Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Spain. ² Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain. ³ Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier de Pau, Pau, France. ⁴ Critical Care Department, Osakidetza Basque Health Service, Alava University Hospital, Vitoria-Gasteiz, Spain. ⁵ Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA. ⁶ Center for Critical Care Nephrology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA. ⁷ CIBER de Enfermedades Respiratorias, Sabadell, Spain.

Received: 21 February 2020 Accepted: 26 April 2020

Published online: 11 May 2020

References

- Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(1):57–64.
- Esteban A, Alía I, Tobin M, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;159:512–8.
- Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1995;332(6):345–50.
- Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2612–8.
- Boles JM, Blon J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29:1033–56.
- Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care*. 2011;26(5):502–9.
- Funk GC, Anders S, Breyer MK, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J*. 2010;35:88–94.
- Meade M, Guyatt G, Cook D, Griffith L, Sinuff T, Kergl C, et al. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest*. 2001;120(6 Suppl):400S–24S.
- Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(1):9–13.
- Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C. Respiratory muscles and weaning failure. *Eur Respir J*. 1996;9:2383–400.
- Peters J, Mack GW, Lister G. The importance of the peripheral circulation in critical illness. *Intensive Care Med*. 2001;27(9):1446–58.
- Mohsenifar Z, Hay A, Hay J, Lewis MI, Koerner SK. Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann Intern Med*. 1993;119(8):794–8.
- Bouachour G, Guiraud MP, Gouello JP, Roy PM, Alquier P. Gastric intramucosal pH: an indicator of weaning outcome from mechanical ventilation in COPD patients. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1868–73.
- Hurtado FJ, Berón M, Olivera W, Garrido R, Silva J, Caragna E, et al. Gastric intramucosal pH and intraluminal PCO₂ during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2001;29(1):70–6.
- Bocquillon N, Mathieu D, Neviere R, Lefebvre N, Marechal X, Wattel F. Gastric mucosal pH and blood flow during weaning from mechanical ventilation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1555–61.
- Gruartmoner G, Mesquida J, Masip J, Martínez ML, Villagra A, Baigorri F, et al. Thenar oxygen saturation (StO₂) during weaning from mechanical ventilation: an observational study. *Eur Respir J*. 2014;43:213–20.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495–9.
- Myers DE, Anderson LD, Seifert RP, Ortner JP, Cooper CE, Beilman GJ, Mowlem JD. Noninvasive method for measuring local hemoglobin oxygen saturation in tissue using wide gap second derivative near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*. 2005;10(3):034017.
- Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, et al. Use of noninvasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1600–7.
- Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C. Skeletal muscle oxygen saturation (StO₂) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:502194.
- Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*. 2007;27(4):348–53.
- Mergetis D, Maury E, Boelle PY, Alves M, Galbois A, Baudel JL, et al. Peripheral microcirculatory exploration during mechanical ventilation weaning. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(11):1188–97.
- Poriazi M, Kontogiorgi M, Angelopoulos E, Vasileiadis I, Tripodaki ES, Nanou A, et al. Changes in thenar muscle tissue oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during weaning from mechanical ventilation. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(6):666–75.
- Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1763–9.
- Kuwahira I, Gonzalez NC, Heisler N, Piiper J. Changes in regional blood distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats. *J Appl Physiol*. 1993;74(1):211–4.
- Bartels SA, Bezemer R, de Vries FJ, Milstein DM, Lima A, Cherpanath TG, et al. Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):671–7.
- Frazier SK, Stone KS, Moser D, Schlanger R, Carle C, Pender L, et al. Hemodynamic changes during discontinuation of mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Crit Care*. 2006;15(6):580–93.
- Oh TE, Bhatt S, Lin ES, Hutchinson RC, Low JM. Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1991;17:199–203.
- Larosa G, Forster C. Coronary beta-adrenoceptor function is modified by the endothelium in heart failure. *J Vasc Res*. 1996;33(1):62–70.

Publisher's Note

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

6. RESULTATS GENERALS

6.1. La StO₂ durant la prova de respiració espontània en el weaning

En el primer estudi es van incloure 37 pacients. Les característiques basals dels pacients estan resumides a la taula 1. 26 pacients van superar amb èxit la prova de respiració espontània i van ser extubats: dos d'aquests pacients van requerir reinstaurar la ventilació mecànica dins les primeres 24h (fracàs de l'extubació). 11 pacients van fallar la prova de respiració espontània (fracàs de la PRE) (Figura 5). Els pacients que van ser extubats amb èxit van ser considerats com "èxit del weaning" (n=24). Els pacients que van presentar, o bé fracàs de la PRE, o bé fracàs de l'extubació, van ser considerats com "fracàs del weaning" (n=13). No es van observar diferències en les variables demogràfiques, hemodinàmiques i respiratòries entre el grup èxit i fracàs del weaning, excepte per una freqüència cardíaca inicial més baixa en el grup fracàs del weaning (mediana 78 (interquartil 71,91)) *versus* 90 (77,95); p=0.04).

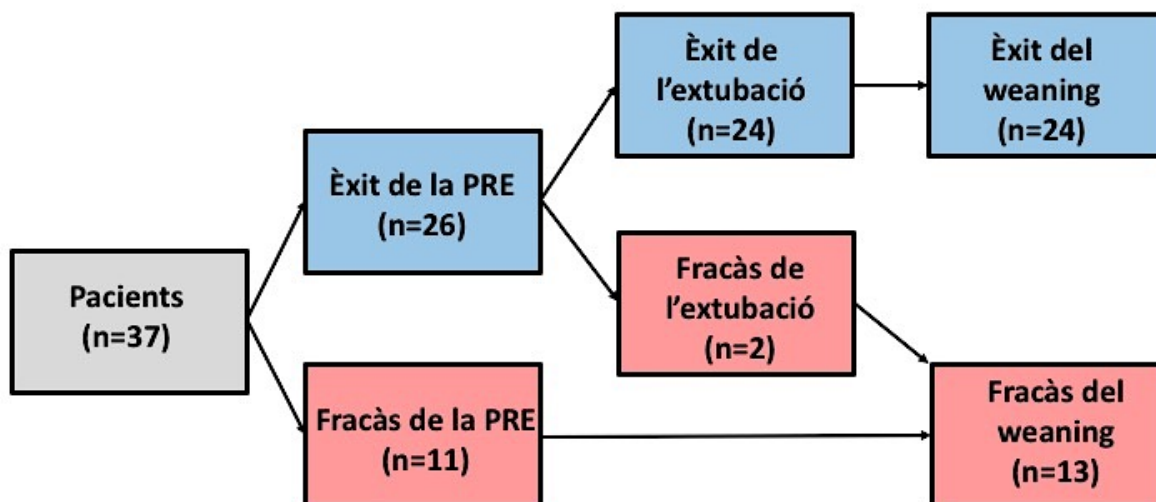


Figura 5. Diagrama de flux dels pacients inclosos en l'estudi pilot. PRE, prova de respiració espontània. Els pacients que van ser extubats sense necessitat de reinstauració de ventilació mecànica (VM) dins les primeres 24h van ser considerats com "èxit del weaning" (n=24). Els pacients que van presentar fracàs de la PRE, o bé van ser extubats però van requerir reinstauració de la VM dins les primeres 24h, van ser considerats com "fracàs del weaning" (n=13).

Taula 1. Característiques basals dels pacients abans d'iniciar la prova de respiració espontània (PRE).

	Total de pacients (n=37)	Èxit del Weaning (n=24)	Fracàs del Weaning (n=13)	valor <i>p</i> *
Edat (anys)	71 (56, 79)	71 (58, 79)	73 (48, 79)	1
Sexe (M/F, n)	24/13	16/8	8/5	0.7
Comorbiditats Preexistents (n,%)				
· Apnea del son	4 (11)	4 (17)	0 (0)	0.6
· MPOC	10 (27)	7 (29)	3 (15)	
· C. Isquèmica	10 (27)	6 (25)	4 (31)	
· ICC	11 (30)	7 (29)	4 (31)	
Sense comorbiditats	15 (41)	8 (33)	3 (15)	
Etiologia del fracàs respiratori agut (n,%)				
· Xoc sèptic	20 (54)	12 (50)	8 (62)	0.6
· Insuf. Cardíaca	7 (19)	5 (20)	2 (9)	
· Trauma	5 (14)	4 (17)	1 (8)	
· Altres	5 (14)	3 (13)	2 (15)	
Dies de VM (dies)	6 (4, 10)	5 (4, 10)	6 (4, 11)	0.5
FC (bpm)	88 (74, 95)	90 (77, 95)	78 (71, 91)	0.04
PAS (mmHg)	126 (113, 137)	125 (117, 137)	127 (109, 145)	0.9
PAM (mmHg)	80 (71, 89)	80 (76, 89)	80 (69, 88)	0.6
FR (rpm)	18 (17, 21)	18 (16, 21)	19 (17, 23)	0.1
PaO₂/FiO₂	262 (229, 341)	276 (240, 317)	243 (209, 380)	0.8
SpO₂ (%)	97 (95, 98)	97 (95, 98)	97 (95, 98)	0.2
Volum tidal (mL)	460 (390, 500)	467 (385, 500)	440 (400, 502)	0.7
PEEP (cmH₂O)	5 (5, 5)	5 (5, 5)	5 (5, 6)	0.2
FiO₂ (%)	30 (28, 35)	30 (30, 35)	30 (28, 32)	0.2
pH	7.48 (7.42, 7.49)	7.47 (7.41, 7.5)	7.48 (7.44, 7.5)	0.7
pCO₂ (mmHg)	35 (30, 39)	35 (29, 39)	36 (32, 40)	0.5
Dèficit de bases (mmol/L)	2.6 (-2.3, 5)	2.1 (-2.5, 5)	3.9 (-1.3, 5.4)	0.5
Hemoglobina (mg/dL)	9.1 (8.4, 10.1)	8.9 (8.3, 9.9)	9.2 (8.7, 11.4)	0.3
SvcO₂ (%)	65 (55, 71)	66 (51, 71)	61 (57, 76)	1

Les dades es presenten amb medianes amb rangs interquartils, excepte si s'indica el contrari. Valor **p* entre el grup èxit i fracàs del weaning. *M*, masculí; *F*, femení; *MPOC*, malaltia pulmonar obstructiva crònica; *ICC*, insuficiència cardíaca congestiva; *VM*, ventilació mecànica; *FC*, freqüència cardíaca; *PAS*, pressió arterial sistòlica; *PAM*, pressió arterial mitja; *FR*, freqüència respiratòria; *PaO₂*, pressió parcial arterial d'oxigen; *FiO₂*, fracció inspirada d'oxigen; *SpO₂*, saturació d'oxigen mesurada per pulsioximetria; *PEEP*, pressió positiva al final de l'expiració; *pCO₂*, pressió parcial arterial de diòxid de carboni; *SvcO₂*, saturació venosa central d'oxigen; *StO₂*, saturació tissular d'oxigen; *THI*, index d'hemoglobina tissular; *DeO₂*, pendent de desoxigenació *StO₂*; *ReO₂*, pendent de reoxigenació *StO₂*.

L'evolució de les variables principals estudiades es mostra a la **taula 2**. Després de 30 minuts de la prova de respiració espontània, tant els pacients del grup fracàs del weaning com els pacients del grup èxit del weaning, van mostrar un increment significatiu de la freqüència respiratòria i la freqüència cardíaca, sense altres canvis en els seus paràmetres hemodinàmics, respiratoris i oximètrics.

6.1.1. Comportament de la StO_2 i les seves variables derivades

No es van observar diferències en el moment basal entre els dos grups respecte els paràmetres de StO_2 (**Taula 2**). Quan es va analitzar l'evolució dels paràmetres derivats del NIRS, els pacients que van tenir èxit i els pacients que van fracassar van presentar patrons significativament diferents. El grup èxit del weaning no va presentar canvis significatius en la StO_2 , DeO_2 , ReO_2 i $nirVO_2$ després de 30 minuts de PRE; mentre que el grup fracàs del weaning va mostrar una disminució significativa en la seva pendent de DeO_2 (de -11.2 ($-16.9, -7$) $\% \cdot \text{min}^{-1}$ a -13.7 ($-18.7, -7.9$) $\% \cdot \text{min}^{-1}$; $p=0.04$) (**Figura 6A i 6B**), així com un increment del $nirVO_2$ (de 92 ($76, 146$) a 141 ($93, 212$) U; $p=0.04$) després de 30 minuts de PRE. Els canvis en el contingut local d'hemoglobina (THI) no van ser diferents entre els grups d'èxit i fracàs del weaning (de 9.9 ($8.1, 11.9$) U a 10.5 ($8.5, 12.9$) U, $p<0.01$, en el grup èxit del weaning; i de 10.1 ($7.8, 11.1$) U a 10.4 ($7.7, 13$) U, $p=0.03$, en el grup fracàs del weaning).

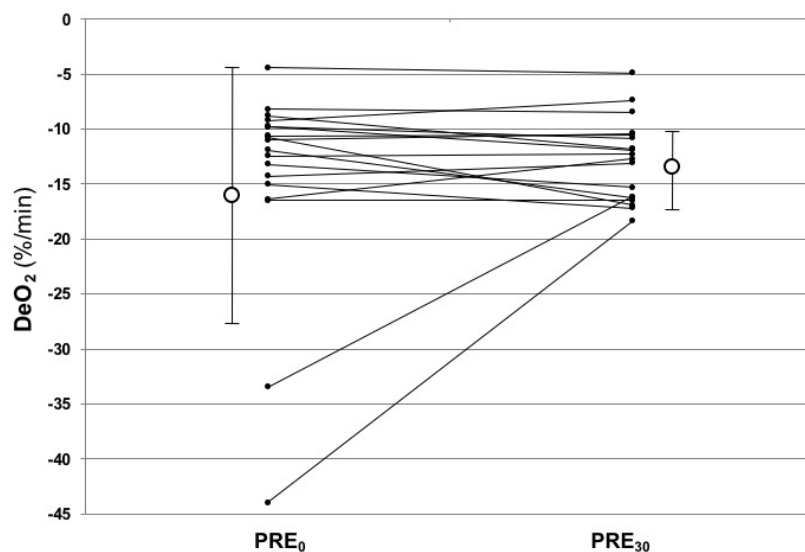
El ratio de DeO_2 (representat com el ratio de DeO_2 als 30 minuts de la PRE respecte el DeO_2 inicial) va ser significativament més elevat en el grup fracàs del weaning (1.03 ($0.92, 1.22$) en el grup èxit del weaning *versus* 1.27 ($1.12, 1.49$) en el grup fracàs del weaning; $p<0.01$) (**Figura 7**). A més, el ratio de $nirVO_2$ (l'increment de $nirVO_2$ durant la PRE, representat com el ratio de $nirVO_2$ als 30 minuts de la PRE respecte el $nirVO_2$ inicial) va ser també significativament més elevat en el grup fracàs del weaning (1.1 ($0.8, 1.3$) en el grup èxit del weaning *versus* 1.24 ($1.21, 1.66$) en el grup fracàs del weaning; $p=0.02$).

Taula 2. Característiques basals, i als 30 minuts de la prova de respiració espontània (PRE).

	Èxit del weaning (n=24)		Fracàs del weaning (n=13)	
	basal	30 min	basal	30 min (n=11)
FC (bpm)	90 (77, 95)	95 (81, 100) [§]	78 (71, 91)*	91 (85, 98) [§]
PAS (mmHg)	125 (117, 137)	127 (119, 141)	127 (109, 145)	120 (113, 157)
PAM (mmHg)	80 (76, 89)	81 (76, 89)	80 (69, 88)	83 (72, 94)
FR (rpm)	18 (16, 21)	24 (17, 27) [§]	19 (17, 23)	35 (28, 36) [§]
SpO ₂ (%)	97 (95, 98)	96 (94, 98)	97 (95, 98)	95 (90, 96)
Volum tidal (mL)	467 (385, 500)	450 (370, 540)	440 (400, 502)	285 (237, 326)* [§]
pH	7.47 (7.41, 7.5)	7.45 (7.39, 7.48)	7.48 (7.44, 7.5)	7.45 (7.4, 7.47)
pCO ₂ (mmHg)	35 (29, 39)	37 (30, 41)	36 (32, 40)	39 (34, 43)
Dèficit de bases (mmol/L)	2.1 (-2.5, 5)	1.1 (-1.5, 3.6)	3.9 (-1.3, 5.4)	3 (-2.1, 4.8)
StO ₂ (%)	79 (75, 84)	81 (76, 84)	77 (73, 83)	75 (72, 88)
THI (U)	9.9 (8.1, 11.9)	10.5 (8.5, 12.9) [§]	10.1 (7.8, 11.1)	10.4 (7.7, 13) [§]
DeO ₂ (%/min)	-12.4 (-16.4,-9.8)	-12.7 (-16.5, -10.5)	-11.2 (-16.9, -7)	-13.7 (-18.7, -7.9)* [§]
ReO ₂ (%/min)	185 (144, 252)	205 (137, 293)	217 (181, 309)	261 (222, 365)
nirVO ₂ (U)	109 (90, 158)	114 (66, 168)	92 (76, 146)	141 (93, 212) [§]
FR/Vt (rpm/L)		49 (33, 68)		133 (85, 169)*
Ratio StO ₂		1.0 (0.96, 1.05)		0.99 (0.97, 1.03)
Ratio DeO ₂		1.03 (0.92, 1.22)		1.27 (1.12, 1.49)*
Ratio ReO ₂		1.06 (0.88, 1.25)		1.08 (0.92, 1.7)
Ratio THI		1.05 (1.02, 1.19)		1.04 (0.98, 1.07)
Ratio nirVO ₂		1.1 (0.8, 1.3)		1.24 (1.21, 1.66)*

Les dades són presentades com medianes amb rangs interquartils. * $p < 0.05$ versus èxit de weaning al mateix moment de l'estudi; [§] $p < 0.05$ vs valor basal. PAS, pressió arterial sistòlica; PAM, pressió arterial mitja; FR, freqüència respiratòria; SpO₂, saturació arterial d'oxigen mesurada per pulsioximetria; pCO₂, pressió parcial arterial de diòxid de carboni; SvcO₂, saturació venosa central d'oxigen; StO₂, saturació tissular d'oxigen; THI, index d'hemoglobina tissular; DeO₂, pendent de desoxigenació StO₂; ReO₂, pendent de reoxigenació StO₂; nirVO₂, consum local d'oxigen derivat del NIRS ; FR/Vt, index de freqüència respiratòria/volum tidal; ratio StO₂, StO₂ al minut 30/StO₂ basal; ratio DeO₂, DeO₂ al minut 30/DeO₂ basal; ratio ReO₂, ReO₂ al minut 30/ReO₂ basal; ratio THI, THI al minut 30/THI basal; ratio nirVO₂, nirVO₂ al minut 30/nirVO₂ basal. (A destacar que el grup fracàs del weaning només té 11 pacients al minut 30 de la PRE, com s'explica a la figura 2.B).

A)



B)

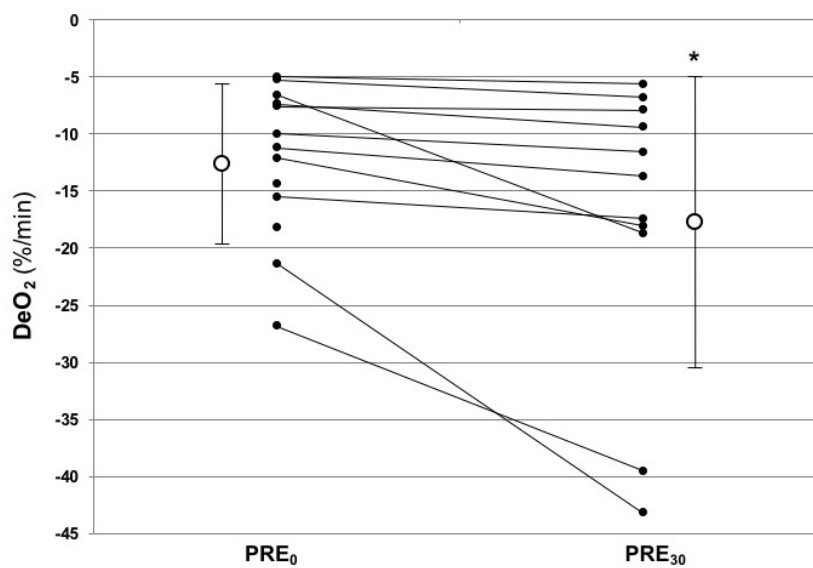


Figura 6. Pendent de desoxigenació (DeO₂) basal (PRE₀) i als 30 minuts de la PRE (PRE₃₀) pels pacients que van superar (A) i van fracassar (B) la prova de weaning. Es representen valors de DeO₂ per cada pacient (*cercles opacs*), i el valor de mediana (RIQ) de DeO₂ basal i als 30 minuts de PRE (*cercles buits*). Dos pacients en el grup fracàs del weaning (B) no van aconseguir completar la PRE, requerint reinstauració de la VM, degut a que van presentar un increment dels esforços respiratoris, sudoració i dessaturació arterial pulsioximètrica d'oxigen. **p* < 0.05, quan es comparen parelles de DeO_{2_30} i DeO_{2_0}.

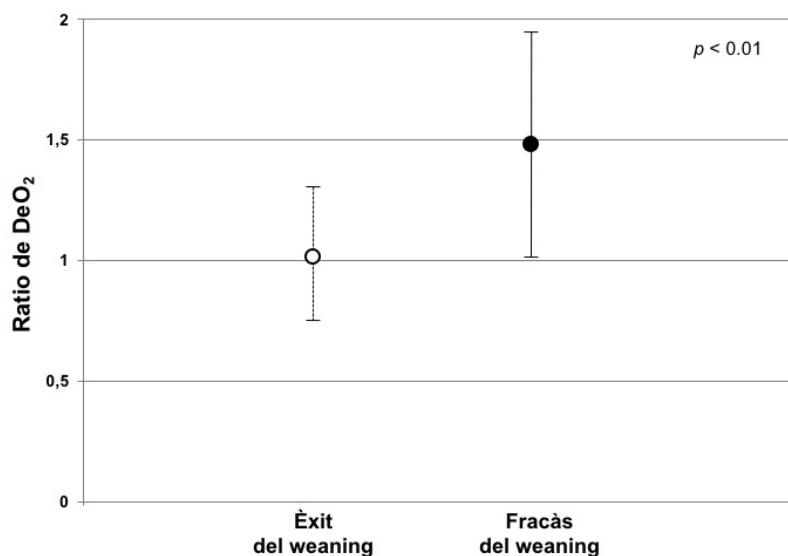


Figura 7. Ratio de DeO₂ pels grups èxit i fracàs del weaning. Les ratios de DeO₂ per el grup d'èxit del weaning (*cercle buit*) i el grup fracàs del weaning (*cercle opac*), van ser estadísticament diferents amb un valor de $*p < 0.01$.

6.2. Les alteracions de la sto₂ durant una pre prediuen el fracàs de l'extubació

Es van estudiar 206 pacients, 36 dels quals (17.5%) no van superar la PRE, i van ser exclosos de l'anàlisi final. 170 pacients van superar la PRE i van ser extubats. 23 (13.5%) d'aquests pacients van presentar fracàs de l'extubació i van necessitar reinstauració de la ventilació mecànica dins les primeres 24h (**Figura 8**). La etiologia sospitada del fracàs de l'extubació va ser principalment sobrecàrrega de la musculatura respiratòria (52%), i insuficiència cardíaca (35%). Es van definir dos grups: Els pacients que van superar una PRE i van ser extubats sense necessitat de reinstauració de VM dins les primeres 24h van ser considerats com "èxit de l'extubació" (n=147). Els pacients que van superar una PRE i van ser extubats, però van requerir reinstauració de la VM dins les primeres 24h, van ser considerats com "fracàs de l'extubació" (n=23). Els pacients que van presentar fracàs de la PRE (n=36) van ser exclosos de l'anàlisi final. No es van observar diferències en variables demogràfiques, hemodinàmiques i respiratòries entre els grups èxit i

fracàs de l'extubació (**Taula 3**). Els canvis en les variables hemodinàmiques i respiratòries durant la prova de PRE van ser similars en ambdós grups (**Taula 3**).

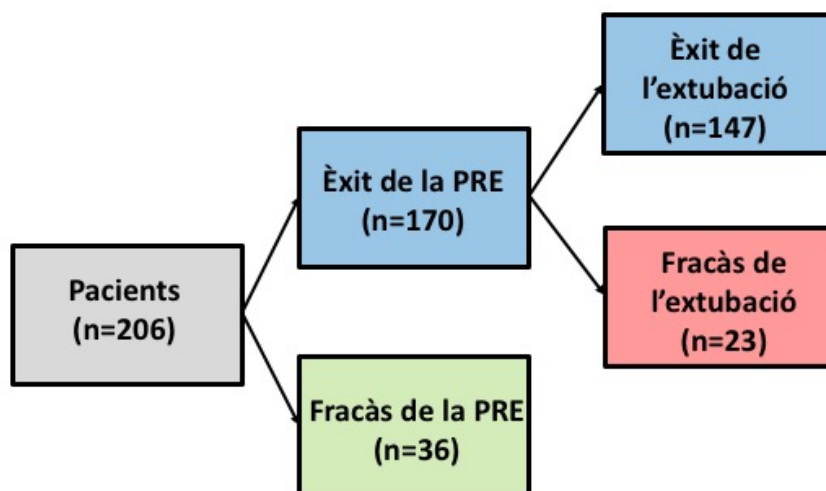


Figura 8. Diagrama de flux dels pacients inclosos en l'estudi principal. PRE, prova de respiració espontània. Els pacients que van superar una PRE i van ser extubats sense necessitat de reinstauració de ventilació mecànica (VM) dins les primeres 24h van ser considerats com "èxit de l'extubació" (n=147). Els pacients que van superar una PRE i van ser extubats, però van requerir reinstauració de la VM dins les primeres 24h, van ser considerats com "fracàs de l'extubació" (n=23). Els pacients que van presentar fracàs de la PRE (n=36) van ser exclosos de l'anàlisi final.

6.2.1. Comportament de la StO₂ i les seves variables derivades

Els valors basals de ReO₂ i de l'àrea d'hiperèmia reactiva (H_{AUC}) van ser significativament més baixos en el grup del fracàs de l'extubació (**Taula 3**). El grup d'èxit de l'extubació no va presentar canvis significatius en la StO₂, DeO₂, i H_{AUC} després de 30 minuts de PRE, mentre que el nirVO₂ i el THI van incrementar significativament. El grup de fracàs de l'extubació va presentar un descens significatiu de la pendent de DeO₂ (**Figura 9**), així com un increment del nirVO₂, després de 30 minuts de PRE; mentre que no es van observar canvis en la StO₂, H_{AUC} i THI. La ratio de DeO₂ (representada com la ratio de DeO₂ als 30 minuts de PRE en relació a la DeO₂ basal) va ser significativament més elevada en el grup de fracàs de l'extubació (1.5 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.4 en el grup d'èxit de l'extubació, $p<0.05$) (**Figura 10**).

Taula 3. Característiques dels pacients que van superar la prova de respiració espontània (PRE).

	Èxit de l'extubació (n = 147)	Fracàs de l'extubació (n = 23)
Edat (anys)	66 ± 14	67 ± 12
Dies de VM (n)	7 ± 5	8 ± 6
Comorbiditats preexistents (%)		
·DM	33	35
·HTA	57	48
·Cardiopatia	23	22
·MPOC	16	30
Etiologia del FRA (%)		
·Xoc sèptic	29	26
·Insuf. cardíaca	17	26
·Respiratori	20	26
·Trauma	6	0
·Altres	29	22

	Basal	Minut 30	Basal	Minut 30
FC (batecs/min)	88 ± 16	91 ± 16 †	83 ± 17	87 ± 18 †
PAM (mmHg)	82 ± 13	85 ± 15 †	79 ± 14	80 ± 12
FR (resp/min)	19 ± 4	23 ± 5 †	18 ± 3	23 ± 4 †
Vt (mL)	454 ± 96	430 ± 123 †	438 ± 115	367 ± 132 †
pH	7.46 ± 0.05	7.44 ± 0.06 †	7.47 ± 0.04	7.44 ± 0.04 †
pCO₂ (mmHg)	37 ± 6	38 ± 6 †	41 ± 9	42 ± 14 †
Hb (g/dL)	9.9 ± 1.8	9.9 ± 1.8	10.1 ± 2	10.3 ± 2.1
SpO₂ (%)	96 ± 8	97 ± 3	97 ± 3	96 ± 3
SvcO₂ (%)	66 ± 9	66 ± 8	62 ± 9	61 ± 5 *

StO₂ (%)	80 ± 6	80 ± 7	76 ± 11	77 ± 9
DeO₂ (%/min)	-13.1 ± 8.4	-13.6 ± 10.7	-12.7 ± 7	-17.2 ± 10.3 †
nirVO₂ (U)	139 ± 80	159 ± 135 †	129 ± 75	174 ± 97 †
THI (U)	10.7 ± 2.9	11.3 ± 3.1 †	10.0 ± 3.9	10.5 ± 4.0
ReO₂ (%/sec)	4.1 ± 1.6	4.2 ± 1.8 †	3.3 ± 1.9 *	3.7 ± 2.0
Hiperèmia AUC (U)	12.2 ± 6.5	12.9 ± 5.7	7.1 ± 4.7 **	8.4 ± 4.1 **
Ratio DeO₂		1.1 ± 0.3		1.5 ± 0.6 **
Ratio nirVO₂		1.1 ± 0.4		1.5 ± 0.5 *

VM, ventilació mecànica; DM, diabetis mellitus; HTA, hipertensió arterial; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; FRA, fracàs respiratori agut; FC, freqüència cardíaca; PAM, pressió arterial mitja; FR, freqüència respiratòria; Vt, volum tidal; pCO₂, pressió parcial arterial de diòxid de carboni; Hb, hemoglobina; SpO₂, saturació arterial d'oxigen per pulsioximetria; SvcO₂, saturació venosa central d'oxigen; StO₂, saturació tissular d'oxigen; DeO₂, pendent de desoxigenació StO₂; nirVO₂, consum local d'oxigen derivat del NIRS; THI, index d'hemoglobina tissular; ReO₂, pendent de reoxigenació StO₂. * $p < 0.05$; i ** $p < 0.01$, en comparació amb el grup d'èxit en el mateix moment de l'estudi; † $p < 0.05$, en comparació als valors basals dins del mateix grup.

6.2.2. Predicció del fracàs de l'extubació

L'anàlisi univariat va mostrar que les variables basals StO_2 , ReO_2 , i H_{AUC} ; les variables StO_2 i H_{AUC} als 30 minuts de la PRE; la ratio de DeO_2 ; i la ratio de $nirVO_2$ van estar totes associades al fracàs de l'extubació. En l'anàlisi multivariat, només la StO_2 basal, la H_{AUC} basal i la ratio de DeO_2 van mantenir l'associació significativa amb el fracàs de l'extubació (**Taula 4**).

Taula 4. Anàlisi de regressió multivariada

	B	β	p	(95% IC)
StO₂ basal	- 0.075	0.93	0.03	0.87 - 0.99
AUC hiperèmica (H_{AUC}) basal	- 0.192	0.83	0.001	0.74 - 0.92
Ratio DeO₂	2.849	17.3	< 0.001	4.1 - 72.8

StO_2 basal, saturació d'oxigen tissular basal; H_{AUC} basal, àrea sota la corba de la resposta hiperèmica basal; *Ratio DeO₂*, quocient entre la pendent de desoxigenació al final de la PRE i la basal.

La AUC per predir el fracàs de l'extubació per la StO_2 basal, la H_{AUC} basal, i la ratio de DeO_2 es mostren a la **Taula 5**. Es va crear un *score* StO_2 mitjançant regressió logística, combinant la StO_2 basal, la H_{AUC} basal, i la ratio de DeO_2 , obtenint una AUC de 0.84 (95% CI 0.74-0.93, $p < 0.001$) per la predicció del fracàs de l'extubació. Un llindar de l'*score* StO_2 de -1.23 va mostrar una raó de versemblança positiva de 7 per predir el fracàs de l'extubació (**Figura 11**), i una raó de versemblança negativa de 0.3.

Taula 5. Predicció del fracàs de l'extubació.

	AUC	p	(95% IC)
StO ₂ basal	0.57	ns	0.43 - 0.72
Ratio DeO ₂	0.72	< 0.01	0.58 - 0.85
Ratio nirVO ₂	0.69	0.02	0.56 - 0.81
Hiperèmia AUC ₀	0.73	0.01	0.58 - 0.88
Hiperèmia AUC ₃₀	0.74	< 0.01	0.62 - 0.87
Score StO ₂	0.84	< 0.001	0.74 - 0.93
SvcO ₂ al minut 30	0.72	0.04	0.58 - 0.85
% canvi de SvcO ₂	0.59	ns	

Ratio DeO₂, quocient entre la pendent de desoxigenació al final de la PRE i la basal; Ratio nirVO₂, quocient entre el consum local d'oxigen derivat del NIRS al final de la PRE i el basal; H_{AUC}, àrea sota la corba de la resposta hiperèmica; StO₂, saturació d'oxigen tissular; SvcO₂, saturació venosa central d'oxigen; % canvi de SvcO₂ es refereix al % de canvi en la SvcO₂ al minut 30 de la PRE comparat amb la SvcO₂ basal.

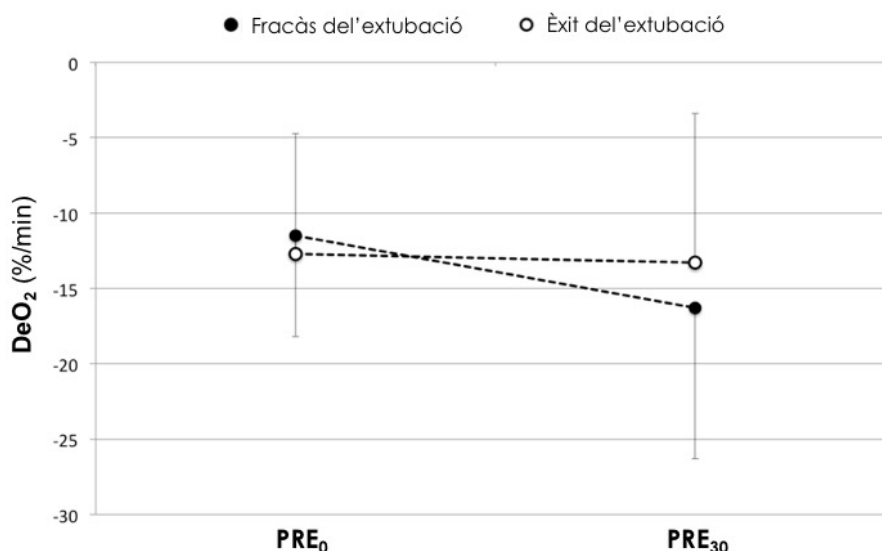


Figura 9. Pendent de desoxigenació (DeO₂) basal (PRE₀) i als 30 minuts de la PRE (PRE₃₀) pel grup èxit de l'extubació (*cercles buits*) i el grup fracàs de l'extubació (*cercles opacs*). No es van observar diferències entre els dos grups. Quan es comparen parelles de DeO_{2_30} i DeO_{2_0} dins de cada grup, els valors de DeO₂ van variar significativament al grup fracàs de l'extubació ($p < 0.05$).

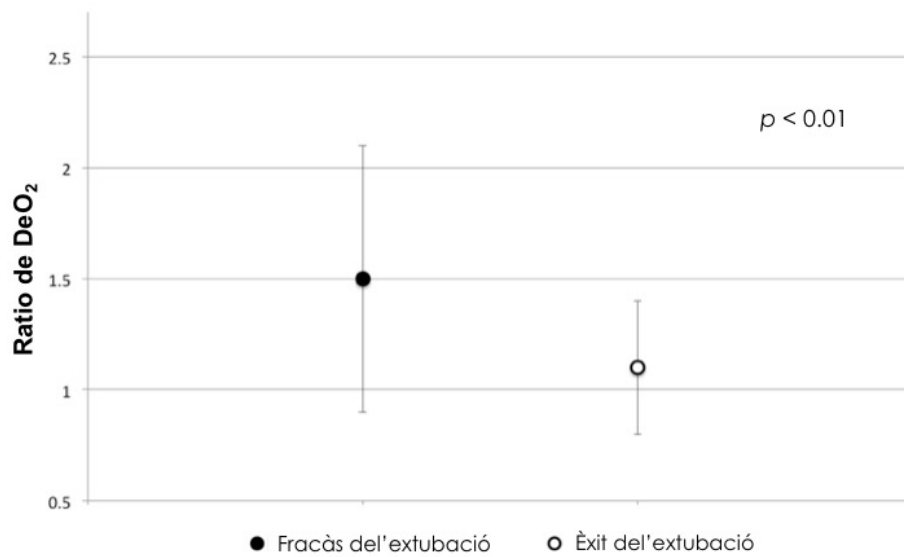


Figura 10. Ratio de DeO₂ pels grups èxit i fracàs de l'extubació. Les ratios de DeO₂ per el grup d'èxit de l'extubació (*cercle buit*) i el grup fracàs de l'extubació (*cercle opac*), van ser estadísticament diferents amb un valor de $p < 0.01$.

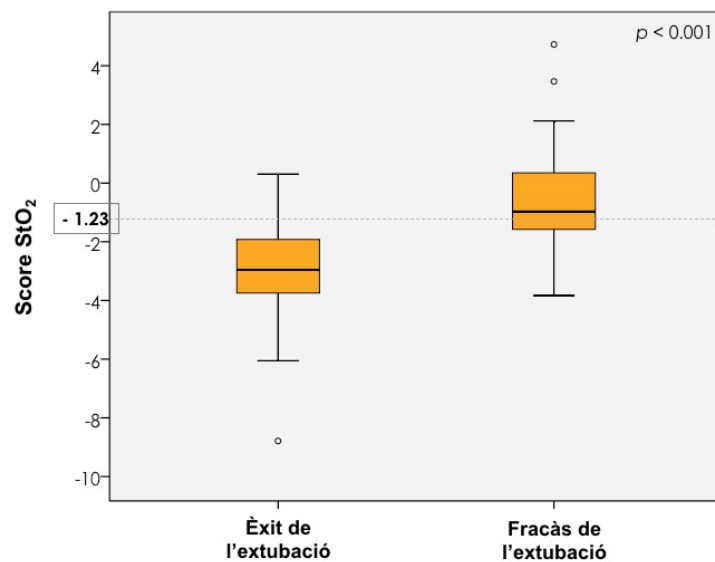


Figura 11. Score StO₂ pels grups èxit i fracàs de l'extubació. Els scores StO₂ dels grups èxit i fracàs de l'extubació van ser estadísticament diferents amb un valor de $p < 0.001$. Un llindar de -1.23 va mostrar una raó de versemblança positiva de 7 per predir el fracàs de l'extubació.

7. DISCUSSIÓ GENERAL

El present treball de tesi doctoral demostra que les alteracions en els paràmetres dinàmics derivats de la StO_2 són capaços de detectar el fracàs de la prova de PRE i el que resulta més interessant, són predictius del fracàs de l'extubació en aquells pacients que han superat amb èxit una PRE.

Aquesta es la primera sèrie de treballs que mostren que els paràmetres d'oxigenació regional estan associats amb el pronòstic de l'extubació. La circulació perifèrica ha estat prèviament estudiada en el context d'una prova d'estrès cardiovascular similar a la PRE. Estudis previs han demostrat que canvis en el pH de la mucosa gàstrica durant la prova de PRE eren predictius del pronòstic clínic de la PRE (17–20). Resultats similars van ser obtinguts quan es va explorar la circulació perifèrica mitjançant la tecnologia NIRS, monitoritzant de forma no invasiva l'oxigenació de la musculatura esquelètica de l'eminència tenar durant una PRE (67,68). Desgraciadament, es tractava d'estudis amb un tamany mostral petit, i que no exploraven la capacitat de predir el pronòstic del procés de weaning de forma completa. L'estudi principal del present treball de tesi ha analitzat la utilitat dels paràmetres derivats de la StO_2 en el procés d'extubació, després de superar una PRE. Els nostres resultats aporten nova evidència de la utilitat dels paràmetres no-invasius regionals com a eina complementària per monitoritzar el rendiment cardiovascular dels pacients crítics. D'aquesta manera, les nostres dades suggereixen que la inclusió de la monitorització de la StO_2 en el procés de weaning podria ajudar a prevenir fracassos de l'extubació, i per tant, les conseqüències negatives potencials amb impacte pronòstic sobre els pacients crítics que en deriven.

El pas de ventilació amb pressió positiva cap a la ventilació espontània necessita d'un increment del treball respiratori, i per tant, d'un increment en la demanda d'oxigen de la musculatura respiratòria. Aquest increment en la demanda metabòlica produeix una activació simpàtica, a fi d'intentar incrementar el cabal cardíac per tal d'assolir aquest increment en les demandes metabòliques tissulars (12), així com incrementar el to vasomotor per tal de redistribuir el flux sanguini des de la perifèria cap a la musculatura respiratòria (7,69). La capacitat del sistema

cardiovascular per suplir aquest increment en les demandes metabòliques podria estar relacionat estretament amb la capacitat del pacient per tolerar la respiració espontània. Per tant, quan el rendiment cardiovascular esta limitat, i/o el cost d'oxigen de respirar espontàniament resulta excessiu, és altament probable que es desenvolupi un fracàs de l'extubació. En aquestes situacions, l'increment del to simpàtic podria ser més accentuat, ja que el sistema cardiovascular forçaria el seu intent d'adequar el cabal cardíac a l'increment de la demanda metabòlica. D'aquesta manera, els criteris clínics per determinar l'èxit de la PRE són essencialment símptomes de sobreactivació simpàtica (per exemple: taquicàrdia, hipertensió arterial, o agitació). Una manifestació subclínica d'aquesta activació simpàtica podria ser el grau de vasoconstricció perifèrica i/o l'increment del consum metabòlic, i aquesta és la base fisiopatològica per la monitorització de l'oxigenació regional mitjançant la tecnologia NIRS.

7.1. Comportament de la StO₂ durant la PRE

Tal i com esperàvem, no es van observar diferències significatives en la StO₂ durant la prova de respiració espontània en els dos grups. Tot i que la StO₂ ha estat proposada com un marcador d'estats d'hipoperfusió tissular, especialment en el xoc hemorràgic (70), el nostre grup i altres han demostrat prèviament la falta de sensibilitat del valor absolut de StO₂ (45,71,72), suggerint que aquest podria no detectar estats d'hipoperfusió tissular lleus. En aquest sentit, Soller et al (47) van demostrar que la StO₂ mesurada a l'avantbraç detectava disminucions de la volèmia equivalents a 400-500cc de sang, però era incapaç de detectar descensos de volèmia inferiors. Així, vam postular que durant la prova de respiració espontània no hi ha suficient redistribució de flux sanguini com per ser detectat per les mesures de StO₂ basals obtingudes de la NIRS. A més, en el cas de donar-se una important redistribució de flux sanguini, probablement aquesta seria detectada a nivell clínic per l'aparició d'algun dels signes d'intolerància de la PRE (taquicàrdia, hipertensió, dispnea, etc).

7.2. Comportament de les variables dinàmiques de StO_2 derivades d'una isquèmia vascular transitòria durant la PRE

Com ja s'ha comentat, les variables dinàmiques derivades del test d'oclusió vascular transitòria, la DeO_2 i la ReO_2 , donen més informació sobre el benestar del teixit, explorant la taxa metabòlica local i la integritat endotelial, respectivament. La DeO_2 és un paràmetre dinàmic que depèn de la relació local entre el transport i la demanda d'oxigen, i per tant reflecteix la utilització d'oxigen local. La ReO_2 es relaciona amb el reclutament capil·lar secundari a la vasodilatació local provocada per l'estímul hipòxic transitori. A més, en la seva recuperació, la StO_2 pot elevar-se transitòriament per sobre dels valors basals, indicant vasodilatació postisquèmica i reclutament capil·lar, fenomen conegut com a hiperèmia reactiva i que es quantifica mitjançant el càlcul de l'àrea sota la corba de StO_2 al final de la ReO_2 . Aquests paràmetres dinàmics aporten informació en temps real de la funcionalitat microcirculatòria i el benestar del teixit. A continuació es discutirà el comportament observat d'aquestes variables durant la prova de PRE.

7.3. Taxa d'extracció d'oxigen local incrementada durant la PRE

Les nostres dades confirmen que els increments relatius de la DeO_2 durant una PRE de 30 minuts estan associats amb el fracàs de l'extubació, independentment de la resta de paràmetres respiratoris i hemodinàmics. Aquest increment observat de la DeO_2 durant la prova de PRE podria ser explicat per dos mecanismes fisiopatològics diferents, però que potencialment podrien coexistir: (1) una dependència entre el transport i consum locals d'oxigen en situacions de flux sanguini baix o inadequat, com per exemple en situacions de redistribució de flux sanguini des de la perifèria; i (2) un increment de la taxa metabòlica local.

L'increment en la demanda d'oxigen de la musculatura respiratòria durant la PRE pot portar a una redistribució de flux sanguini per activació del sistema simpàtico-adrenal. Quan aquest mecanisme esdevé hiperactivat, per exemple per una reserva cardiovascular insuficient, pot causar un efecte de robatori de flux sanguini de la perifèria (7). D'aquesta manera, podríem esperar una disminució en el contingut

sanguini de l'àrea sensada de la perifèria (46,55), juntament amb un increment relatiu en la DeO_2 (ja sigui per una disminució del contingut d'hemoglobina local o per un increment en la taxa metabòlica secundari a l'hiperactivació simpàtica). A la nostra població de pacients, el fracàs de l'extubació va estar associat amb increments significatius de la DeO_2 , però sense observar-se canvis a nivell de la THI. Per contra, el grup d'èxit de la prova de weaning no va presentar canvis significatius de la DeO_2 , però sí un increment significatiu de la THI. Aquestes observacions suggereixen que el cabal cardíac probablement s'ha incrementat en el grup de pacients que van tenir èxit en la prova de weaning. En els pacients que van fracassar, degut a que el disseny de l'estudi no incloïa les mesures del volum sistòlic, la interpretació de l'absència de canvi en la THI resulta més complexa. En aquest sentit, en un model d'hipovolèmia simulada, Bartels et al van observar que un THI mesurat a l'eminència tenar podria detectar petites disminucions del volum sistòlic, tot i que aquests canvis eren mínims, comparats en el THI mesurat a l'avantbraç (46). Per tant, no podem excloure algun grau d'efecte de robatori de flux sanguini degut a la sensibilitat limitada de la tecnologia NIRS. Finalment, no podem excloure tampoc que tingués lloc un efecte balancejat d'un increment del cabal cardíac sumat a una vasoconstricció perifèrica (ambdós efectes propiciats per l'estimulació adrenèrgica), amb la resultant estabilitat del valor de la THI.

El $nirVO_2$, una estimació del consum local d'oxigen (39), es va incrementar en ambdós grups durant la PRE, però la magnitud d'aquest increment va ser significativament més alt en el grup que va presentar fracàs de l'extubació. Les diferències del $nirVO_2$ podrien reflectir nivells d'activació simpàtica diferents en situació d'una resposta cardiovascular insuficient. Aquesta hipòtesi està recolzada per estudis previs que han mostrat increments dels nivells de catecolamines en plasma durant la PRE, especialment pronunciats en aquells pacients que fracassaven durant la prova de PRE (73,74). Globalment, les nostres dades suggereixen que l'increment en la DeO_2 en el grup que va presentar fracàs de l'extubació podria ser causat per un increment en el consum d'oxigen, tot i que algun grau de redistribució de flux sanguini no pot ser exclòs amb les nostres dades actuals.

7.4. Resposta hiperèmica local després d'una isquèmia vascular transitòria durant la PRE

Les nostres dades també mostren que la funció endotelial basal, mesurada per la resposta hiperèmica de la StO_2 després d'un estímul isquèmic transitori, va estar independentment associada al pronòstic de l'extubació. Aquestes troballes sobre el valor predictiu de la resposta hiperèmica de la StO_2 no són sorprenents: l'activació del sistema nerviós simpàtic es un dels principals components de la resposta neurohumoral a un increment del cost d'oxigen de la respiració. L'alliberació de catecolamines resultant produeix vasoconstricció dels llits vasculars perifèrics, i també, via receptors β adrenèrgics, afavoreix la vasodilatació de les artèries coronàries i millora la contractilitat cardíaca. La disfunció de l'endoteli ha estat associada no només a una resposta vascular perifèrica pobre, sinó també una disminució de la sensibilitat dels receptors β adrenèrgics, limitant així la resposta cardiovascular (75). Per tant, la disfunció endotelial podria ser un potencial marcador de la capacitat del pacient per respondre als canvis hemodinàmics produïts per la retirada de la ventilació mecànica. Segons les nostres observacions, podem hipotetitzar que la integritat vascular endotelial, avaluada a la musculatura esquelètica perifèrica (en el nostre cas l'eminència tenar), podria ser rellevant en les situacions on el pacient s'enfronta a una prova d'estrès cardiovascular com el trànsit des de la ventilació mecànica a la ventilació espontània.

7.5. Predicció del fracàs de l'extubació

L'estudi principal demostra una significativa potència estadística de les variables de StO_2 per predir el fracàs de l'extubació. El *score* StO_2 (un *score* creat *ad hoc* basat en regressió logística, combinant la StO_2 basal, la H_{AUC} basal, i la ratio de DeO_2) va mostrar una AUC de 0.84 per la predicció del fracàs de l'extubació. Un llindar de l'*score* StO_2 de -1.23 va mostrar una raó de versemblança positiva de 7 per predir el fracàs de l'extubació. Per tal d'incorporar el *score* StO_2 en la presa de decisions a peu de llit en el procés de weaning, cal que apliquem el nomograma de Fagan (76): si habitualment la probabilitat pre-test de presentar fracàs de l'extubació s'assumeix que es pròxima al 20% (segons diverses publicacions, com ja s'ha

comentat a la introducció del present treball de tesi), el fet de presentar un *score* $StO_2 > -1.23$ un cop superada una PRE produiria un increment aproximat de la probabilitat post-test fins al 60% de presentar fracàs de l'extubació. En aquest supòsit, es fàcil pensar que l'equip assistencial s'abstindria de procedir amb l'extubació del pacient donat l'elevat risc de presentar fracàs de l'extubació.

Així, la incorporació del *score* StO_2 després de superar una PRE tindria un potencial benefici alhora de disposar d'un test addicional que permet incrementar la capacitat de l'equip assistencial per predir aquells malalts que presentaran fracàs de l'extubació. Raonablement, es podria hipotetitzar que la incorporació d'aquest test de *score* StO_2 permetria disminuir la taxa de fracassos de l'extubació, permetent evitar les múltiples complicacions que en poden derivar (pneumònia associada a la ventilació mecànica, increment de dies de ventilació mecànica, increment de mortalitat hospitalària, etc).

7.6. Limitacions

S'han de considerar algunes limitacions dels presents estudis. En primer lloc, ambdós estudis han estat duts a terme en un sol centre hospitalari. Tot i que a priori pacients similars s'haurien de comportar de forma similar, el maneig del weaning pot ser variable entre els diferents centres hospitalaris, degradant així el valor predictiu d'aquests paràmetres derivats de la StO_2 . Per tant, caldria replicar el present estudi en altres centres assistencials. En segon lloc, no es van determinar les causes del fracàs del weaning en els pacients que van fracassar. Senzillament es va identificar el fet que van fracassar. Es podrien esperar comportaments diferents dels paràmetres de StO_2 en pacients que fracassen per reserva cardiovascular insuficient respecte pacients que fracassen per obstrucció de la via aèria superior i/o maneig insuficient de secrecions bronquials. Aquest tema caldria ser tingut en compte en estudis futurs que explorin el fracàs del weaning. Finalment, es va estudiar una població heterogènia de UCI. Degut a que el valor predictiu de les variables derivades de la StO_2 podria canviar entre diferents poblacions, estudis futurs han de ser realitzats en poblacions més homogènies de pacients crítics.

8. CONCLUSIONS GENERALS

1. **Conclusió principal:** En una població de pacients crítics medico-quirúrgics sotmesa a un primer procés de weaning de la ventilació mecànica, els canvis relatius dels paràmetres dinàmics no invasius de StO_2 derivats d'una prova d'isquèmia transitòria, tant a l'inici com als 30 minuts de PRE, són predictius del fracàs o l'èxit de l'extubació.

9. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

Actualment el nostre grup treballa en dos projectes d'investigació que segueixen la línia de recerca que es desenvolupa en el present treball de tesi doctoral:

Per una banda, s'està intentant aprofundir en els mecanismes fisiopatològics implicats en el fracàs de l'extubació, especialment en el aspectes que fan referència a la reserva cardiopulmonar i la hiperactivació simpàtica que tenen lloc en aquests pacients. Per a tal fi, s'està realitzant un estudi mecanístic per avaluar el grau d'activació simpàtica de forma indirecte mitjançant la quantificació de catecolamines en plasma a l'inici i al final de la prova de respiració espontània en pacients crítics, correlacionant-se les dades amb les variables derivades del NIRS.

Per altra banda, i donats els resultats positius dels estudis que conformen la present tesi doctoral, es troba en fase de disseny un estudi multicèntric a nivell català dirigit pel Grup de Treball de Monitorització hemodinàmica, Microcirculació i Oxigenació Tissular en el pacient crític (MiTOCAT) de la Societat Catalana de Medicina Intensiva per tal de reproduir l'estudi principal amb un tamany mostral més gran que incorpori diferents unitats de crítics del territori, i observar si es mantenen els resultats positius de l'ús de la tecnologia NIRS per predir l'èxit o el fracàs de l'extubació. En el cas que els resultats es mantinguessin, es podria plantejar la realització d'un estudi prospectiu multicèntric randomitzat per avaluar el benefici clínic d'integrar les variables derivades de la StO_2 en la presa de decisions del weaning dels pacients crítics.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(1):57–64.
2. Funk GC, Anders S, Breyer MK, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J*. 2010;35(1):88–94.
3. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033–56.
4. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2612–8.
5. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):512–8.
6. Esteban A, Frutos F, Alía I, de la Cal MA, Tobin MJ, Solsona JF, et al. A Comparison of Four Methods of Weaning Patients from Mechanical Ventilation. *N Engl J Med*. 1995 Feb 9;332(6):345–50.
7. Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C. Respiratory muscles and weaning failure. *Eur Respir J*. 1996 Nov 1;9(11):2383–400.
8. Roussos C, Macklem PT. The Respiratory Muscles. Vol. 307, *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*; 1982. p. 786–97.
9. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(1):9–13.
10. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, Abrouk F, Steg G, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1988;69(2):171–9.
11. Hurford WE, Lynch KE, Strauss HW, Lowenstein E, Zapol WM. Myocardial perfusion as assessed by thallium-201 scintigraphy during the discontinuation of mechanical ventilation in ventilator-dependent patients. *Anesthesiology*. 1991;74(6):1007–16.
12. Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and

- the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1763–9.
13. Peters J, Mack G, Lister G. The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. Vol. 27, *Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med; 2001. p. 1446–58.
 14. N V, G S, M A, A R, C R. Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output. Spontaneous breathing versus artificial ventilation. *J Clin Invest*. 1983;72(3):935–47.
 15. Hussain SNA, Roussos C. Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. *J Appl Physiol*. 1985;59(6):1802–8.
 16. Hussain SNA, Chatillon A, Comtois A, Roussos C, Magder S. Chemical activation of thin-fiber phrenic afferents. 2. Cardiovascular responses. *J Appl Physiol*. 1991;70(1):77–86.
 17. Mohsenifar Z, Hay A, Hay J, Lewis MI, Koerner SK. Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann Intern Med*. 1993 Oct 15;119(8):794–8.
 18. Bouachour G, Guiraud MP, Gouello JP, Roy PM, Alquier P. Gastric intramucosal pH: An indicator of weaning outcome from mechanical ventilation in COPD patients. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1868–73.
 19. Hurtado FJ, Berón M, Olivera W, Garrido R, Silva J, Caragna E, et al. Gastric intramucosal pH and intraluminal PCO₂ during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2001;29(1):70–6.
 20. Bocquillon N, Mathieu D, Neviere R, Lefebvre N, Marechal X, Wattel F. Gastric mucosal pH and blood flow during weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1555–61.
 21. Macintyre NR. Section I : Guidelines Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing. *Chest*. 2007;120(6):400S-424S.
 22. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. Vol. 342, *BMJ*. BMJ; 2011. p. 214.
 23. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdu I, et al.

- Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-Tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 I):459–65.
24. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2233–9.
 25. Thille AW, Richard JCM, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. Vol. 187, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* *Am J Respir Crit Care Med;* 2013. p. 1294–302.
 26. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26(5):502–9.
 27. Torres A, Gatell JM, Aznar E, El-Ebiary M, Puig De La Bellacasa J, González J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):137–41.
 28. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(1):186–92.
 29. Cooper LM, Linde-Zwirble WT. Medicare intensive care unit use: Analysis of incidence, cost, and payment. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11):2247–53.
 30. Meade M, Guyatt G, Cook D, Griffith L, Sinuff T, Kergl C, et al. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. *Chest.* 2001 Dec;120(6 Suppl):400S-24S.
 31. Baptistella AR, Sarmiento FJ, da Silva KR, Baptistella SF, Taglietti M, Zuquello RÁ, et al. Predictive factors of weaning from mechanical ventilation and extubation outcome: A systematic review. Vol. 48, *Journal of Critical Care.* W.B. Saunders; 2018. p. 56–62.
 32. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent J-L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010 Nov;36(11):1813–25.
 33. Elbers PWG, Ince C. Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness - Classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. Vol. 10, *Critical Care.* *Crit Care;* 2006.
 34. Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation

- of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol*. 1994;77(6):2740–7.
35. Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. In: *Acta Physiologica Scandinavica. Acta Physiol Scand*; 2000. p. 615–22.
 36. Taylor DE, Simonson SG. Use of near-infrared spectroscopy to monitor tissue oxygenation. Vol. 4, *New Horizons: Science and Practice of Acute Medicine*. New Horiz; 1996. p. 420–5.
 37. Myers DE, Anderson LD, Seifert RP, Ortner JP, Cooper CE, Beilman GJ, et al. Noninvasive method for measuring local hemoglobin oxygen saturation in tissue using wide gap second derivative near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*. 2005;10(3):034017.
 38. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2005 Apr;58(4):806–16.
 39. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*. 2007 Apr;27(4):348–53.
 40. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, et al. Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care*. 2009 Jan;13 Suppl 5:S3.
 41. Mayeur C, Campard S, Richard C, Teboul J-L. Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):695–701.
 42. Bonanno FG. Physiopathology of shock. In: *Journal of Emergencies, Trauma and Shock. J Emerg Trauma Shock*; 2011. p. 222–32.
 43. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objetivos de la reanimación hemodinámica. *Med Intensiva*. 2011 Nov;35(8):499–508.
 44. Crookes B a, Cohn SM, Burton E a, Nelson J, Proctor KG. Noninvasive muscle oxygenation to guide fluid resuscitation after traumatic shock. *Surgery*. 2004 Jun;135(6):662–70.
 45. Soller BR, Ryan KL, Rickards C a, Cooke WH, Yang Y, Soyemi OO, et al.

- Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):176–82.
46. Bartels S a, Bezemer R, de Vries FJW, Milstein DMJ, Lima A, Cherpanath TG V, et al. Multi-site and multi-depth near-infrared spectroscopy in a model of simulated (central) hypovolemia: lower body negative pressure. *Intensive Care Med.* 2011 Apr;37(4):671–7.
 47. Soller BR, Yang Y, Soyemi OO, Ryan KL, Rickards CA, Walz JM, et al. Noninvasively determined muscle oxygen saturation is an early indicator of central hypovolemia in humans. *J Appl Physiol.* 2008 Feb;104(2):475–81.
 48. McKinley BA, Marvin RG, Cocanour CS, Moore FA. Tissue hemoglobin O₂ saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. In: *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care.* Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 637–42.
 49. Moore FA, Nelson T, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, Rhee P, et al. Massive transfusion in trauma patients: Tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2008 Apr;64(4):1010–23.
 50. Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, Cohen MJ, Wan JJ, Khaw L, et al. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients: A prospective observational study. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2006 Oct;61(4):780–8.
 51. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2007 Jan;62(1):44–54.
 52. Sagraves SG, Newell MA, Bard MR, Watkins FR, Corcoran KJ, McMullen PD, et al. Tissue oxygenation monitoring in the field: A new EMS vital sign. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2009 Sep;67(3):441–3.
 53. Beekley AC, Martin MJ, Nelson T, Grathwohl KW, Griffith M, Beilman G, et al. Continuous noninvasive tissue oximetry in the early evaluation of the combat casualty: a prospective study. *J Trauma.* 2010 Jul;69 Suppl 1(1):S14-25.

54. Guyette FX, Gomez H, Suffoletto B, Quintero J, Mesquida J, Kim HK, et al. Prehospital dynamic tissue oxygen saturation response predicts in-hospital lifesaving interventions in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Apr;72(4):930–5.
55. Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, et al. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med.* 2008 Sep;34(9):1600–7.
56. Colin G, Nardi O, Polito A, Aboab J, Maxime V, Clair B, et al. Masseter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during early goal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):435–40.
57. Leone M, Blidi S, Antonini F, Meyssignac B, Bordon S, Garcin F, et al. Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiology.* 2009;111(2):366–71.
58. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najarro G, Singh S, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care.* 2011 Jan;15(5):R223.
59. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1549–56.
60. Parežnik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):87–92.
61. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2012 Apr;38(4):592–7.
62. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt G a, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Aug;293(2):H1065-71.
63. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, Galbois A, Bourcier S, Baudel JL, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic

- shock. *Intensive Care Med.* 2012 Jun;38(6):976–83.
64. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2005 Dec;31(12):1661–8.
65. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care.* 2009 Jan;13 Suppl 5:S6.
66. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014 Dec 1;12(12):1495–9.
67. Margetis D, Maury E, Boelle PY, Alves M, Galbois A, Baudel JL, et al. Peripheral microcirculatory exploration during mechanical ventilation weaning. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Nov 1;80(11):1188–97.
68. Poriazi M, Kontogiorgi M, Angelopoulos E, Vasileiadis I, Tripodaki ES, Nanou V, et al. Changes in thenar muscle tissue oxygen saturation assessed by near-infrared spectroscopy during weaning from mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(6):666–75.
69. Kuwahira I, Gonzalez NC, Heisler N, Piiper J. Changes in regional blood flow distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats. *J Appl Physiol.* 1993;74(1):211–4.
70. Taylor JH, Mulier KE, Myers DE, Beilman GJ. Use of Near-Infrared Spectroscopy in Early Determination of Irreversible Hemorrhagic Shock. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2005 Jun;58(6):1119–25.
71. Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med.* 2009 Jun;35(6):1106–9.
72. Mesquida J, Gruartmoner G, Martínez ML, Masip J, Sabatier C, Espinal C, et al. Thenar oxygen saturation and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. *Shock.* 2011 May;35(5):456–9.

73. Frazier SK, Stone KS, Moser D, Schlanger R, Carle C, Pender L, et al. Hemodynamic changes during discontinuation of mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Crit Care*. 2006;15(6):580–93.
74. Oh TE, Bhatt S, Lin ES, Hutchinson RC, Low JM. Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1991 Apr;17(4):199–203.
75. Larosa G, Forster C. Coronary β -adrenoceptor function is modified by the endothelium in heart failure. *J Vasc Res*. 1996 Jan 1;33(1):62–70.
76. Caraguel CGB, Vanderstichel R. The two-step Fagan's nomogram: Ad hoc interpretation of a diagnostic test result without calculation. *Evid Based Med*. 2013 Aug;18(4):125–8.