



Efectos fisiológicos de las terapias de soporte respiratorio no invasivo y su potencial rol postextubación

Roque Basoalto^{1,3,5*}; Yorschua Jalil C^{3,4}; Orlando Díaz^{1,2}; Alejandro Bruhn¹

Resumen: Posterior a una extubación programada existe un porcentaje de pacientes que fracasa y requiere reintubación (~20%), este evento es conocido como fracaso de extubación, el cual se asocia con mayor morbilidad. Para prevenir el fracaso de extubación se han propuesto terapias como la ventilación no invasiva (VNI) y la cánula nasal de alto flujo (CNAF). Estas terapias son capaces de entregar soporte respiratorio postextubación y justifican su uso en los efectos fisiológicos que son capaces de inducir, en donde el impacto sobre el esfuerzo respiratorio e intercambio de gases sería fundamental. Con esta racionalidad fisiológica se han desarrollado diversos estudios en diferentes contextos clínicos, esto con el fin de dilucidar cuál terapia es la mejor alternativa. En esta revisión narrativa pretendemos describir y analizar los diversos efectos fisiológicos que induce la VNI y la CNAF.

Palabras claves: Falla de extubación, reintubación, insuficiencia respiratoria aguda, ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo.

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica invasiva (VM) es la técnica de soporte vital más utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) (1). Se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes admitidos en UCI requieren VM para reemplazar parcial o totalmente la ventilación espontánea (2, 3). Sin embargo, su uso se asocia con complicaciones tales como neumonía, lesión traqueal, daño inducido por VM y muerte. Eventos que además están relacionados directamente con el tiempo de duración de esta terapia (4-8). Por lo tanto, su retiro precoz es fundamental, con el objetivo de disminuir los días de VM y prevenir dichas complicaciones. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos por lograr extubaciones precoces y exitosas, existe un grupo de pacientes (10-20%) que requiere reintubación dentro de las primeras 48-72 horas posteriores a una

extubación programada, evento conocido como fracaso de extubación, el cual prolonga la estadía hospitalaria y contribuye al aumento de morbilidad y los costos de salud (5, 8-11).

El fracaso de la extubación ha sido asociado a diversas condiciones tales como exceso de secreciones, obstrucción de vía aérea superior, tos inefectiva, debilidad muscular y compromiso de conciencia, pero más del 50% son atribuidos a insuficiencia cardíaca o respiratoria (10, 12, 13). En ese sentido, el éxito de la extubación depende de la capacidad respiratoria y cardiovascular para tolerar la transición desde la VM con presión intratorácica positiva a la ventilación espontánea con presión intratorácica negativa. En efecto, tras la extubación poscarga del ventrículo izquierdo, además de un aumento en la carga ventilatoria debido a

1. Departamento Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamento de Enfermedades Respiratorias. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

3. Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

4. Departamento de Ciencias de la Salud, Carrera de Kinesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

5. Programa de Medicina Física y Rehabilitación, Red Salud UC-CHRISTUS.

disminución de la distensibilidad pulmonar y/o a incremento de la resistencia de la vía aérea, provocando mayor esfuerzo respiratorio (14). Para prevenir el fracaso de extubación existen estrategias de soporte como la ventilación no invasiva (VNI) y la cánula nasal de alto flujo (CNAF). Estas estrategias son adoptadas con el propósito de disminuir el esfuerzo respiratorio y mantener una adecuada oxigenación, por lo tanto, el objetivo de esta revisión narrativa es describir y analizar los diversos efectos fisiológicos inducidos por la VNI y la CNAF, los cuales serían fundamentales para brindar soporte respiratorio a los pacientes recientemente extubados.

DESCRIPCIÓN DE LOS DISPOSITIVOS

Ventilación mecánica no invasiva

Es una terapia de soporte ventilatorio, en la cual se aplica presión positiva al sistema respiratorio usando un ventilador mecánico y una interface externa, sin la necesidad de instrumentalizar la vía aérea. Para emplear esta terapia se programa una presión positiva al final de la espiración (PEEP) y además una presión de soporte (PS), la cual asistirá al paciente durante la inspiración. Es utilizada actualmente en una amplia variedad de condiciones que cursan con insuficiencia respiratoria aguda y crónica(15, 16).

Cánula nasal de alto flujo

La CNAF es un sistema no invasivo de soporte ventilatorio capaz de administrar mezclas de gas (aire y oxígeno) con un flujo de hasta los 80 L/min, el cual es entregado en condiciones fisiológicas (habitualmente 37°C y 44 ml/H₂O/L de humedad absoluta) (17). Actualmente es la terapia de elección en pacientes que cursan insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipoxémica de novo (16).

VALORACIÓN DEL ESFUERZO RESPIRATORIO POSTEXTUBACIÓN

Para determinar la magnitud de la carga ventilatoria a la que se encuentran sometidos los pacientes recientemente extubados existen diversos métodos. Por una parte, encontramos los métodos cualitativos dentro de los que destaca el reclutamiento de músculos respiratorios accesorios, retracciones intercostales y aleteo nasal, entre otros, los cuales son utilizados ampliamente en la práctica clínica como un signo de esfuerzo respiratorio aumentado. Por otra parte, también existen estimadores cuantitativos del esfuerzo respiratorio, dentro de los que se destacan la evaluación del trabajo

respiratorio (WOB, por su expresión en inglés: work of breathing) y el producto presión-tiempo (PTP). Estas mediciones requieren la instalación de un catéter esofágico para medir las amplitud de las deflexiones negativas de presión esofágica (ΔP_{es}), la cual es utilizada como un sustituto de la presión pleural, y que por sí sola es también es un indicador del esfuerzo respiratorio (18).

El WOB se describe como la energía requerida para superar la carga de retracción elástica del sistema respiratorio y la resistencia de las vías aéreas para producir la ventilación pulmonar (19). Corresponde a la integral de presión sobre un cambio de volumen y es descrito por la ecuación 1:

$$WOB = \int_{t_0}^{t_i} P \times V$$

donde P es la presión, V el volumen, y t el tiempo entre el inicio (t₀) y fin (t_i) de la inspiración. Por lo tanto, el WOB no es sensible a los cambios isovolumétricos (19, 20). Por otro lado, el PTP corresponde a la integral de la presión sobre el tiempo inspiratorio, como se muestra en la ecuación 2:

$$PTP = \int_{t_0}^{t_i} P \times t$$

y, por lo tanto, es sensible a los cambios isovolumétricos. Además, este índice es interesante desde el punto de vista fisiológico, pues permite estimar la energía utilizada durante la contracción de los músculos inspiratorios. (19, 21-23).

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS TERAPIAS DE SOPORTE NO INVASIVO

Efectos de la CNAF

La CNAF ha demostrado ser efectiva en revertir la hipoxemia, aminorar la disnea, disminuir la frecuencia respiratoria (FR) y el esfuerzo respiratorio (24-27). Estos efectos clínicos y fisiológicos se han atribuido en parte a la capacidad de la CNAF para presurizar la vía aérea, aumentar la presión alveolar de oxígeno, reducir el espacio muerto anatómico, y mejorar la tolerancia a la administración de altos flujos de gas al estar este temperado y humidificado.

Diversos estudios han comparado los efectos fisiológicos de CNAF y oxigenoterapia convencional tanto en pacientes recientemente extubados como en pacientes que cursan con una insuficiencia respiratoria aguda (IRA) (Figura 1). Si bien cada una de estas condiciones tiene características fisiopatológicas propias, ambos escenarios permiten comprender el impacto fisiológico de la CNAF sobre el esfuerzo respiratorio.

Fracción inspirada de oxígeno

La medición de la FiO_2 efectiva, evaluada mediante catéter nasofaríngeo con sensor de oxígeno, ha permitido demostrar que la CNAF proporciona niveles de FiO_2 significativamente mayores a los logrados con sistemas de oxigenoterapia convencional, alcanzando valores cercanos a 0.9 cuando se utilizan flujos de CNAF ≥ 40 L/min de oxígeno puro (28, 29). El alto nivel de FiO_2 administrada con la CNAF es capaz de aumentar la presión alveolar de oxígeno (PAO_2), lo que incrementa la presión arterial de oxígeno (PaO_2). Este efecto puede potencialmente disminuir el estímulo hipóxico del centro respiratorio, y secundariamente el esfuerzo respiratorio.

Presión de vía aérea

Por medio de la inserción de un catéter nasofaríngeo con transductor de presión se ha evidenciado que los usuarios de CNAF experimentan presión positiva en la vía aérea superior, cuyo valor medio varía entre 1 y 3 cmH₂O y depende fundamentalmente de la cantidad de flujo y de la apertura o cierre bucal. Esta presión aumentaría durante la espiración hasta 4–5 cmH₂O debido a la resistencia que impone el flujo continuo de la CNAF al flujo espiratorio del paciente (28, 30-32). Aunque el nivel de presión es discreto y variable, se ha demostrado que es transmitido hacia el parénquima pulmonar induciendo un aumento de la capacidad residual funcional (CRF). Este efecto se ha comprobado a través de mediciones de impedancia pulmonar al final de la espiración (EELI, por su expresión en inglés: end-expiratory lung impedance), que sería equivalente al volumen pulmonar de fin de espiración (EELV, por su expresión en inglés: end-expiratory lung volume) (33-36). La concordancia entre el cambio de EELI y el cambio de EELV fue explorada por Hinz y cols, quienes demostraron una correlación significativa ($r^2=0.95$) entre estas dos variables en pacientes ventilados mecánicamente que cursaban una IRA (37). Además, este efecto estaría relacionado directamente con la tasa de flujo, en donde un

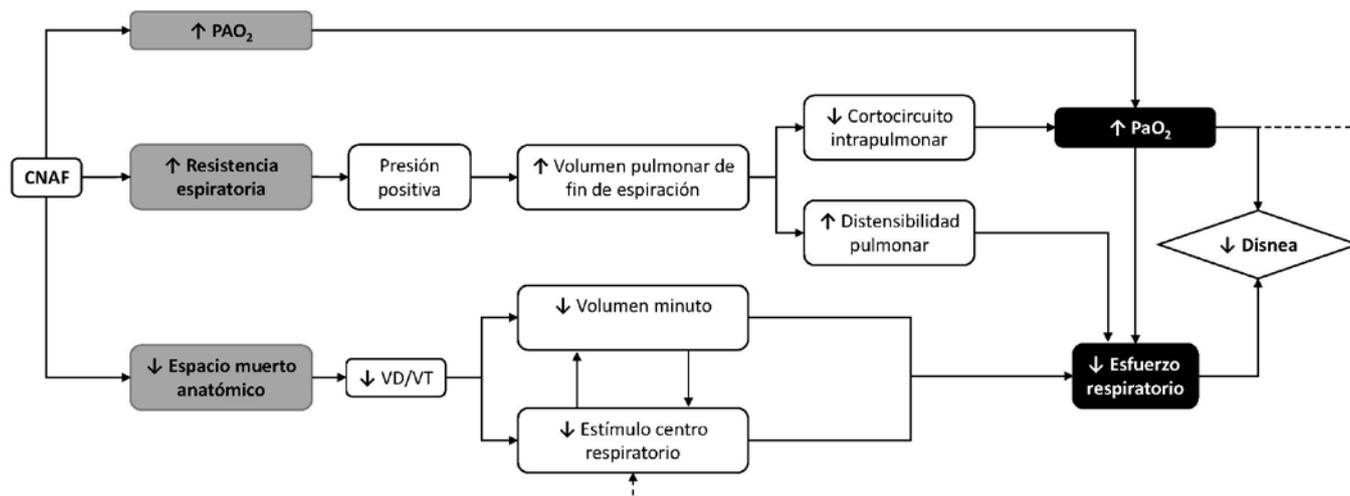
mayor flujo induce mayor aumento de EELV (35). Mauri y cols observaron que pacientes con IRA conectados a CNAF, experimentan un aumento del EELI, en una magnitud promedio equivalente al 51% del VT basal (38). Del mismo modo, Corley y cols demostraron que en pacientes recientemente extubados la CNAF es capaz de incrementar el valor absoluto de la EELI en un 26% al compararla con oxigenoterapia convencional. Interesantemente los autores no encontraron diferencias cuando la boca de los pacientes estaba abierta o cerrada, lo que sugiere que independiente de la disminución de presión observada con la apertura bucal, esta sería suficiente para impactar en la CRF (31).

La mejoría en la oxigenación asociada al uso de CNAF es probablemente el resultado de los dos efectos mencionados previamente (FiO_2 y CRF). En ese sentido, al menos dos estudios han comparado CNAF con oxigenoterapia en el período post extubación tras una IRA. Se llevaron a cabo en 165 pacientes sin enfermedad pulmonar crónica y en ambos se observó que la relación PaO_2/FiO_2 era superior en los usuarios de CNAF (39, 40). Un estudio adicional, realizado en 155 pacientes post operados de cirugía cardíaca mostró resultados similares (31). Por otro lado, Hernández y cols. no encontraron diferencias en la relación PaO_2/FiO_2 postextubación entre CNAF y oxigenoterapia convencional, sin embargo, el estudio incluyó pacientes con bajo riesgo de reintubación, los cuales podrían tener una mayor reserva cardiovascular y respiratoria, lo que podría explicar en parte la nula diferencia entre las intervenciones (41).

Espacio muerto

Los efectos de la CNAF sobre el espacio muerto (VD) anatómico se han demostrado empleando modelos de vía aérea superior construidos a partir de imágenes segmentadas de tomografía computarizada. En dichos modelos se ha demostrado que produce un lavado de CO₂ de la cavidad nasofaríngea. Además, se ha observado que la depuración de CO₂ aumenta linealmente con el flujo, a una tasa de aclaramiento de 1,8 ml/s desde las cavidades nasales por cada litro de flujo, generando una reserva de aire fresco para el siguiente ciclo respiratorio, lo que provocaría una reducción dinámica del volumen de espacio muerto (VD) anatómico (42, 43). Esto contribuye a la disminución del VD fisiológico (VD anatómico + VD alveolar) y, por lo tanto, la fracción de volumen corriente (VT) que corresponde al VD fisiológico (VD/VT) también se reduciría. Sin embargo, tal efecto

Figura 1. Efectos fisiológicos respiratorios inducidos por la cánula nasal de alto flujo. CNAF: Cánula nasal de alto flujo; PAO₂: Presión alveolar de oxígeno; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; PaO₂: Presión arterial de oxígeno; PEEP: Presión positiva al final de la espiración; VD: Espacio muerto; VT: Volumen corriente.



generalmente no se acompaña de una disminución correspondiente de la presión parcial de CO₂ (PaCO₂) (44, 45), si no que los pacientes típicamente disminuyen su FR, sin cambios en el VT, lo que se traduce en una reducción significativa del volumen minuto (35, 38, 39), manteniendo la ventilación minuto alveolar sin variación.

Tolerancia

Los usuarios de CNAF refieren mayor confort y tolerancia, probablemente debido a las características de la interface, temperatura y humedad a la cual se entrega la terapia (24, 46). Estas características son fundamentales, ya que un gas seco y frío, como ocurre en la oxigenoterapia convencional, se asocia con efectos adversos tales como disfunción ciliar, daño epitelial, taponamiento de moco, ulceración de la mucosa y lesión pulmonar (47, 48). Se ha demostrado que la temperatura y humedad óptima para el correcto funcionamiento mucociliar son 37°C con una humedad relativa de 100% (49), valores que son alcanzados por la CNAF. Estas condiciones del gas además de evitar la deshidratación de las secreciones, permiten mantener la morfología, viabilidad y función celular de la mucosa del tracto respiratorio, lo que finalmente mejora el aclaramiento mucociliar e incluso disminuiría las complicaciones respiratorias (49-52). A pesar de que los efectos de la termohumidificación son conocidos, la evidencia los respalda de manera general y no asociado a

contextos terapéuticos particulares. Actualmente no existen estudios fisiológicos concluyentes respecto al impacto de la termohumidificación en la optimización del manejo de secreciones en los usuarios de CNAF recientemente extubados.

Esfuerzo respiratorio

Existen pocos estudios que evalúen el impacto de la CNAF sobre índices de esfuerzo respiratorio postextubación. Di Mussi y cols incluyeron 14 pacientes con EPOC que habían sido ventilados mecánicamente, en los cuales se comparó la aplicación de CNAF con oxigenoterapia convencional. Encontraron que la CNAF reducía el PTP obtenido en un minuto (PTP_{min}) en un 36% (53). Por otro lado, existen varios estudios que han evaluado el impacto de CNAF sobre esfuerzo respiratorio en pacientes con IRA en riesgo de requerir intubación. Vargas y cols. encontraron que la CNAF reducía el PTP_{min} y ΔPes en un 24% y 12% respectivamente, comparada con oxigenoterapia convencional. Una comparación similar llevó a cabo Delorme y cols. quienes observaron que la CNAF se asociaba a una reducción significativa del ΔPes, PTP_{min} y del WOB en un 28%, 26% y 34% respectivamente (26). Mauri y cols. también compararon CNAF con oxigenoterapia convencional, encontrando que el PTP_{min} y el ΔPes disminuía en un 28% y 19% respectivamente (38).

Estos hallazgos fisiológicos son concordantes con lo observado por varios autores, quienes han reportado

una reducción de la disnea y/o de la FR al comparar CNAF con oxigenoterapia convencional en el período postextubación (31, 39, 40, 54), en donde se ha observado que la CNAF es capaz de reducir la disnea de moderada a leve empleando la escala modificada de Borg. Esto corresponde a una reducción promedio de 0.8 puntos, equivalente porcentualmente a una disminución de la dificultad respiratoria de 30%, significativa al compararse con la obtenida con oxigenoterapia convencional (31). Por otro lado, otros autores han descrito que en pacientes con IRA el empleo de CNAF también produce una reducción de la disnea de 40-50% (54-57).

Efectos de la VNI

Debido a que existen pocos estudios que comparan los efectos fisiológicos de la VNI con la oxigenoterapia convencional postextubación, la demostración de estos efectos proviene en gran parte de pacientes con IRA que no han sido conectados a VM. Si bien las características fisiopatológicas son diferentes a las de un paciente recientemente extubado, estos datos permiten entender el impacto de esta terapia sobre el intercambio de gases y el esfuerzo respiratorio (Figura 2).

Dentro de los efectos fisiológicos causados por la VNI, destacan el incremento del VT, mejoría del intercambio gaseoso y disminución del esfuerzo respiratorio (58, 59). Cada uno de estos efectos es atribuido a los diferentes parámetros que son programados en la VNI.

Presión de vía aérea

La sola aplicación PEEP resulta en un aumento de la CRF (60). De esta forma el sistema respiratorio aumenta su distensibilidad y el área disponible para el intercambio gaseoso, mejorando así la oxigenación (61, 62). Por otro lado, la PS es la responsable del incremento del VT, el cual sería proporcional al nivel de PS aplicado al sistema respiratorio. En este sentido, L'Her y cols compararon PS de 10 y 15 cmH₂O, y encontraron que al emplear 15 cmH₂O el VT aumentaba significativamente (61). Al aumentar el VT aumenta también la ventilación alveolar, lo que se traduce en una disminución de la PaCO₂, este efecto se ha demostrado particularmente en pacientes con EPOC e hipercapnia (61, 63, 64).

Esfuerzo respiratorio

Además de mantener una ventilación más eficiente,

la PS asiste a la musculatura durante la fase inspiratoria, disminuyendo el esfuerzo respiratorio.

En ese contexto L'Her y cols estudiaron a 10 pacientes con IRA, en quienes se observó que la VNI disminuyó el PTP y WOB en un 56% y 52%, respectivamente (61). Un estudio similar realizado en 15 pacientes con EPOC que desarrollaron IRA, demostró que la VNI fue capaz de reducir el WOB y PTP en un 55% y 54% respectivamente (65). Por otra parte, Chadda y cols. estudiaron a 6 Pacientes con edema pulmonar agudo de origen cardiogénico, observando que la VNI disminuyó el Δ Pes y el PTPmin en un 38% y 31% respectivamente (64). Finalmente, Vitacca y cols. incluyeron a 12 pacientes con IRA hipercápnic y enfermedad pulmonar crónica, en quienes demostraron que la aplicación de VNI postextubación disminuye el PTPmin en un 25% al compararse con el período postextubación en el que recibieron oxigenoterapia convencional (66). Mediante los mecanismos y efectos antes mencionados, la VNI es capaz de reducir el esfuerzo respiratorio, la disnea y la FR, lo que a la vez podría prevenir la fatiga muscular en pacientes recientemente extubados (22, 61, 67).

DESAFÍOS PENDIENTES

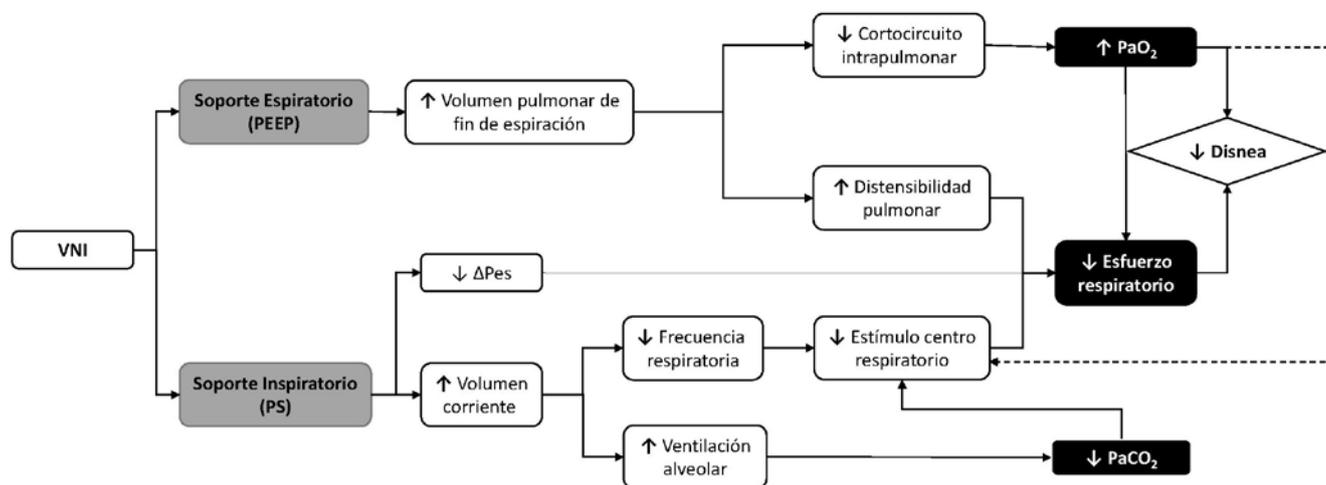
Efectos de la Interface

Actualmente existe una gran variedad de interfaces para poder aplicar la VNI (nasal, naso-bucal, facial y casco). La elección de la interface tendría un rol en el éxito de la terapia (68), sin embargo, desconocemos el efecto de cada una de ellas en pacientes recientemente extubados. Por lo tanto, es necesario evaluar las diferentes interfaces en distintos contextos clínicos, ya que como señalan O. Roca y cols "Una interface no se ajusta a todos" (69), haciendo referencia a esta cotidiana y muchas veces poco estimada decisión, la cual podría tener gran importancia en la tolerancia e impacto de la terapia.

Efectos fisiológicos postextubación

La gran mayoría de los efectos fisiológicos analizados provienen de estudios realizados en pacientes con IRA no ventilados. A la fecha, son escasos los estudios fisiológicos que comparan el impacto de las terapias de soporte respiratorio en pacientes recientemente extubados, de hecho, según nuestro conocimiento no existen estudios que comparen CNAF con VNI postextubación en relación a índices

Figura 2. Efectos fisiológicos respiratorios inducidos por la ventilación no invasiva. VNI: Ventilación no invasiva; FiO2: Fracción inspirada de oxígeno; PaO2: Presión arterial de oxígeno; PaCO2: Presión arterial de CO2; PEEP: Presión positiva al final de la espiración; PS: Presión de soporte.



de esfuerzo respiratorio. Esto es fundamental ya que estos efectos involucrarían diversos mecanismos fisiológicos que, a la fecha, se encuentran pobremente explorados. En ese sentido, la variación del esfuerzo respiratorio tendría un rol central en el éxito o fracaso de la consolidación de la desconexión de VM.

CONCLUSIÓN

Las terapias de soporte respiratorio no invasivo cumplen un rol fundamental durante el periodo de consolidación de la desconexión de la VM, facilitando la transición de una ventilación con soporte respiratorio invasivo a una ventilación espontánea sin soporte adicional. Para una correcta selección es necesario realizar un análisis integral que incluya las características del paciente y el potencial impacto fisiológico que induce de cada una de estas terapias.

AGRADECIMIENTOS

FONDECYT 1191709

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(9):1382-400.
2. Metnitz PG, Metnitz B, Moreno RP, Bauer P, Del Sorbo L, Hoermann C, et al. Epidemiology of mechanical ventilation: analysis of the SAPS 3 database. *Intensive care medicine.* 2009;35(5):816-25.

3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Penuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013;188(2):220-30.
4. Contentin L, Ehrmann S, Giraudeau B. Heterogeneity in the definition of mechanical ventilation duration and ventilator-free days. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2014;189(8):998-1002.
5. Beduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2017;195(6):772-83.
6. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *Jama.* 1996;275(11):866-9.
7. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Manez R, Nauwynck M, Wrigge H, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Critical care (London, England).* 2011;15(1):R62.
8. Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9(1):59-66.
9. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(1):186-92.
10. Jaber S, Quintard H, Cinotti R, Asehounne K, Arnal JM, Guitton C, et al. Risk factors and outcomes for airway failure versus non-airway failure in the intensive care unit: a multicenter observational study of 1514 extubation procedures. *Critical care (London, England).* 2018;22(1):236.
11. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Critical care medicine.* 2011;39(12):2612-8.
12. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *American journal of*

- respiratory and critical care medicine. 1998;158(2):489-93.
13. Thille AW, Boissier F, Muller M, Levrat A, Bourdin G, Rosselli S, et al. Role of ICU-acquired weakness on extubation outcome among patients at high risk of reintubation. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):86.
 14. Jeganathan N, Kaplan CA, Balk RA. Ventilator Liberation for High-Risk-for-Failure Patients: Improving Value of the Spontaneous Breathing Trial. *Respiratory care*. 2015;60(2):290-6.
 15. Bourke SC, Piraino T, Pisani L, Brochard L, Elliott MW. Beyond the guidelines for non-invasive ventilation in acute respiratory failure: implications for practice. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(12):935-47.
 16. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *The European respiratory journal*. 2017;50(2).
 17. Masclans JR, Perez-Teran P, Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Med Intensiva*. 2015;39(8):505-15.
 18. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. *Intensive care medicine*. 2006;32(9):1311-4.
 19. de Vries H, Jonkman A, Shi ZH, Spoelstra-de Man A, Heunks L. Assessing breathing effort in mechanical ventilation: physiology and clinical implications. *Ann Transl Med*. 2018;6(19):387.
 20. French CJ. Work of breathing measurement in the critically ill patient. *Anaesthesia and intensive care*. 1999;27(6):561-73.
 21. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(2):513-21.
 22. MacIntyre NR. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respiratory care*. 2019;64(6):617-28.
 23. Collett PW, Perry C, Engel LA. Pressure-time product, flow, and oxygen cost of resistive breathing in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1985;58(4):1263-72.
 24. Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respiratory care*. 2015;60(2):170-8.
 25. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respiratory care*. 2015;60(10):1369-76.
 26. Delorme M, Boucharde PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering From Acute Respiratory Failure. *Critical care medicine*. 2017;45(12):1981-8.
 27. Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, Haap M, Hetzel J, Riessen R. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC anesthesiology*. 2014;14:66.
 28. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva anesthesiologica*. 2013;79(12):1344-55.
 29. Sim MA, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia*. 2008;63(9):938-40.
 30. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respiratory care*. 2011;56(8):1151-5.
 31. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):998-1004.
 32. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*. 2007;20(4):126-31.
 33. Parke RL, Bloch A, McGuinness SP. Effect of Very-High-Flow Nasal Therapy on Airway Pressure and End-Expiratory Lung Impedance in Healthy Volunteers. *Respiratory care*. 2015;60(10):1397-403.
 34. Plotnikow GA, Thille AW, Vasquez DN, Pratto RA, Quiroga CM, Andrich ME, et al. Effects of High-Flow Nasal Cannula on End-Expiratory Lung Impedance in Semi-Seated Healthy Subjects. *Respiratory care*. 2018;63(8):1016-23.
 35. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. 2017;43(10):1453-63.
 36. Zhang R, He H, Yun L. Effect of postextubation high-flow nasal cannula therapy on lung recruitment and overdistension in high-risk patient. 2020;24(1):82.
 37. Hinz J, Hahn G, Neumann P, Sydow M, Mohrenweiser P, Hellige G, et al. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive care medicine*. 2003;29(1):37-43.
 38. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(9):1207-15.
 39. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(3):282-8.
 40. Song HZ, Gu JX, Xiu HQ, Cui W, Zhang GS. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2017;72(9):562-7.
 41. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(13):1354-61.
 42. Moller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2015;118(12):1525-32.
 43. Onodera Y, Akimoto R, Suzuki H, Okada M, Nakane M, Kawamae K. A high-flow nasal cannula system with relatively low flow effectively washes out CO2 from the anatomical dead space in a sophisticated respiratory model made by a 3D printer. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):7.
 44. Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, Kohata H, Nakataki E, Onodera M, et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients. *Respiratory care*. 2014;59(1):70-4.
 45. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine*.

2015;372(23):2185-96.

46. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, Carratala JM, Gutierrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):109.

47. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respiratory care*. 2019;64(6):735-42.

48. Hirsch JA, Tokayer JL, Robinson MJ, Sackner MA. Effects of dry air and subsequent humidification on tracheal mucous velocity in dogs. *Journal of applied physiology*. 1975;39(2):242-6.

49. Kilgour E, Rankin N, Ryan S, Pack R. Mucociliary function deteriorates in the clinical range of inspired air temperature and humidity. *Intensive care medicine*. 2004;30(7):1491-4.

50. Chidekel A, Zhu Y, Wang J, Mosko JJ, Rodriguez E, Shaffer TH. The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells. *Pulmonary medicine*. 2012;2012:380686.

51. Hasani A, Chapman TH, McCool D, Smith RE, Dilworth JP, Agnew JE. Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis. *Chronic respiratory disease*. 2008;5(2):81-6.

52. Rea H, McAuley S, Jayaram L, Garrett J, Hockey H, Storey L, et al. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease. *Respiratory medicine*. 2010;104(4):525-33.

53. Di Mussi R, Spadaro S, Stripoli T, Volta CA, Trerotoli P, Pierucci P, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2018;22(1):180.

54. Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujiwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respiratory care*. 2014;59(4):485-90.

55. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respiratory care*. 2010;55(4):408-13.

56. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive care medicine*. 2011;37(11):1780-6.

57. Rittayamai N, Tscheikuna J, Praphruetkit N, Kijpinyochai S. Use of High-Flow Nasal Cannula for Acute Dyspnea and Hypoxemia in the Emergency Department. *Respiratory care*. 2015;60(10):1377-82.

58. Kallet RH, Diaz JV. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respiratory care*. 2009;54(1):102-15.

59. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(2):540-77.

60. Layon J, Banner MJ, Jaeger MJ, Peterson CV, Gallagher TJ, Modell JH. Continuous positive airway pressure and expiratory positive airway pressure increase functional residual capacity equivalently. *Chest*. 1986;89(4):517-21.

61. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(9):1112-8.

62. Diaz O, Begin P, Torrealba B, Jover E, Lisboa C. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *The European respiratory journal*.

2002;20(6):1490-8.

63. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;156(6):1840-5.

64. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Critical care medicine*. 2002;30(11):2457-61.

65. Girault C, Richard JC, Chevron V, Tamion F, Pasquis P, Leroy J, et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest*. 1997;111(6):1639-48.

66. Vitacca M, Ambrosino N, Clini E, Porta R, Rampulla C, Lanini B, et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(4):638-41.

67. Ornicco SR, Lobo SM, Sanches HS, Deberaldini M, Tofoli LT, Vidal AM, et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)*. 2013;17(2):R39.

68. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(22):2435-41.

69. Roca O, Masclans JR. Interfaces in non-invasive ventilation: one mask doesn't fit all. *Minerva anesthesiologica*. 2015;81(5):478-9.