



Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa

Eduardo Adolfo Montaño-Alonso¹

Nayeli Gabriela Jiménez-Saab³

Germán Vargas-Ayala²

Jorge Luis García-Sánchez¹

Mauricio Eduardo Rubio-Sánchez¹

Martín de Jesús Reyna-Ramírez¹

Andrés Ledesma-Velázquez¹

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Jefe del Servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Médico adscrito de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

RESUMEN

Antecedentes: la ventilación mecánica es la base del tratamiento de apoyo de la insuficiencia respiratoria aguda; sin embargo, la perpetuación del soporte ventilatorio más allá de lo necesario puede significar mayor posibilidad de infección nosocomial, atrofia de la musculatura respiratoria y mayor estadía y costos hospitalarios. Un estudio de cohorte prospectivo encontró que el índice CROP, con resultado de 13 mL/respiración/min, predijo extubación exitosa con un valor predictivo positivo y negativo de 71 y 70%, respectivamente, en una población con una tasa de éxito de alrededor de 60%, que data de 1991, sin que desde entonces se tengan más estudios al respecto ni reportes de este índice en población mexicana.

Objetivo: valorar la eficacia del índice CROP como indicador pronóstico para el retiro del apoyo mecánico ventilatorio.

Material y método: estudio de cohorte observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal. Se determinó una muestra de pacientes (hombres y mujeres) con apoyo mecánico ventilatorio, en protocolo de retiro de la ventilación. Se tomaron mediciones iniciales para calcular el índice CROP, índice de Tobin y PImax, con una medición posterior a las 48 horas, para determinar el éxito o no del proceso de extubación. Se utilizó estadística univariada para determinar la asociación del índice CROP mayor o igual a 13 y la extubación exitosa como variables cualitativas dicotómicas, por medio de la prueba χ^2 . Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo (*Hazard ratio, RR*).

Resultados: se incluyeron 65 pacientes que se encontraban en protocolo de retiro de la ventilación mecánica invasiva, de los que 55.3% eran mujeres. Se determinó la asociación del índice CROP > 13 y la extubación exitosa, con $\chi^2 = 23.4$, valor de $p < 0.001$. Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo, encontrando que el índice CROP > 13 tuvo un RR=3.01 para extubación exitosa, con intervalo de confianza a 95% de 1.59 a 5.67.

Conclusiones: el índice CROP mayor de 13 (como lo recomienda el protocolo de Weaning) se asoció de manera estadísticamente significativa con la extubación exitosa, por lo que demostró ser superior, incluso, a otros predictores de extubación exitosa.

Palabras clave: índice CROP, ventilación mecánica, extubación, índice de Tobin, PImax.

Recibido: 30 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

Correspondencia: Dr. Eduardo Adolfo Montaño Alonso
Camillo Viejo a los Reyes B-5, interior 203
09800 México, DF
netcat_45@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Montaño-Alonso EA, Jiménez-Saab NG, Vargas-Ayala G, García-Sánchez JL y col. Utilidad del índice CROP como marcador pronóstico de extubación exitosa. Med Int Méx 2015;31:164-173.

Usefulness of CROP index as prognosis marker of successful extubation

ABSTRACT

Background: Mechanical ventilation (MV) is the basis of supportive treatment of acute respiratory failure. However, the perpetuation of ventilatory support beyond what is necessary can mean a greater chance of nosocomial infection, respiratory muscle atrophy and increased hospital stay and costs. Thus, the fan-off maneuver, conducted by testing spontaneous ventilation (TSV) must be designed appropriately and early in the evolution of a patient connected to VM. However, the failure of extubation also has a significant morbidity and mortality, and there are currently no suitable parameters to predict its success or failure. The CROP index in prospective cohort study found that a score of 13 mL/breath/min predicted successful weaning with positive and negative predictive values of 71% and 70%, respectively, in a population with a success rate of weaning of about 60%, which dates from 1991, without since then having any more studies, or reports of this index in the Mexican population taken.

Objective: To assess the effectiveness of the CROP index as a prognostic indicator for removal of mechanical ventilatory support.

Material and method: An observational, comparative, longitudinal and prospective cohort. A sample was determined of patients (men and women) under mechanical ventilatory support, in protocol withdrawal of ventilation. Initial measurements were taken to calculate CROP index, index Tobin and MIP, with a subsequent measurement at 48 hours to determine the success or failure of the extubation process. Univariate statistics were used to determine the association of the CROP index greater than 13 and the successful extubation as dichotomous qualitative variables using the χ^2 test. This association was also evaluated by the value of the relative risk (Hazard ratio, RR).

Results: Sixty-five patients were included in the recall protocol of invasive mechanical ventilation, of whom 55.3% were women. Association with the CROP index > 13 and successful extubation was determined by finding a $\chi^2=23.4$, with a p value <0.001 . This association was also evaluated by the value of the finding that the relative risk CROP index > 13 has an RR = 3.01 for successful extubation, with a confidence interval of 95% from 1.59 to 5.67.

Conclusions: The CROP index above 13 (as recommended by the weaning protocol) was statistically significantly associated with successful extubation, proving to be superior even to other predictors of successful extubation.

Key words: CROP index, mechanical ventilation, extubation, Tobin index, MIP.

ANTECEDENTES

La ventilación mecánica es la base del tratamiento de apoyo de la insuficiencia respiratoria aguda; sin embargo, la perpetuación del soporte ventilatorio más allá de lo necesario puede significar mayor posibilidad de infección nosocomial, atrofia de la musculatura respiratoria y mayor estadía y costos hospitalarios. De este modo, la maniobra de desconexión del ventilador, efectuada mediante la prueba de ventilación espontánea, debe pensarse temprana y oportunamente en la evolución de un paciente conectado a ventilación mecánica. Sin embargo, el fracaso de la extubación también posee morbilidad y mortalidad significativas y no existen en la actualidad parámetros adecuados para predecir su éxito o fracaso.

La desconexión de la ventilación mecánica es la maniobra de ejecución del fin último de ésta, que es restaurar la respiración normal del individuo.

El proceso de desconexión del paciente del ventilador incluye en un sentido amplio dos situaciones completamente diferentes: el retiro rápido del ventilador, que constituye la situación más frecuente, y la discontinuación progresiva del soporte ventilatorio (extubación), que se circscribe a los pacientes en los que es difícil retirarles el respirador.

La prueba de ventilación espontánea puede realizarse usando un tubo T, en que el sujeto queda expuesto a la presión ambiental, o manteniendo al paciente conectado al respirador con niveles bajos de presión de soporte inspiratorio, espiratorio o ambos. Al mantener al paciente conectado al respirador se puede utilizar la información que éste despliega, lo que disminuye el trabajo de enfermería y la manipulación sobre la vía aérea; la posibilidad de extubación se evalúa entre 30 y 120 minutos después de iniciada la prueba de ventilación espontánea.

Esta decisión depende de cómo se desarrolló la prueba de ventilación espontánea, para lo que son útiles parámetros clínicos, como:

- La frecuencia respiratoria.
- La frecuencia y el ritmo cardíacos.
- La presión arterial.
- La saturación arterial de O₂ (SaO₂).
- La existencia de signos clínicos de aumento del trabajo respiratorio o de franca fatiga muscular inspiratoria.

Se estima que 75% de los pacientes ventilados puede ser desconectado simplemente cuando la razón fisiológica que llevó a la ventilación mecánica es revertida y en el 25% restante el proceso de desconexión induce cambios importantes en la función respiratoria y puede asociarse con complicaciones y fracaso.

Las principales causas de fracaso de la desconexión pueden resumirse en:

- Alteraciones del intercambio pulmonar de gases.
- Inestabilidad cardiovascular.
- Falla de la bomba respiratoria.
- Se puede incluir una cuarta causa, más frecuente en sujetos sometidos por tiempo prolongado a ventilación mecánica, que está determinada por la dependencia psicológica al ventilador.

Los criterios medibles de tolerancia a la prueba de ventilación espontánea de manera objetiva son:

- pO₂ > 50-60 mmHg.
- SaO₂ > 85-90%.
- Aumento permisible de CO₂ no mayor a 10 mmHg.
- Frecuencia respiratoria sin variación mayor a 20%.

- pH > 7.32.
- Frecuencia cardiaca < 120.
- Presión arterial 180/90 mmHg.

Para intentar predecir el resultado de la prueba de ventilación espontánea se han usado diversas variables. Su medición se efectúa habitualmente en los primeros cinco minutos de desconexión, asumiendo que las características del sistema respiratorio, incluido el grado de activación del centro respiratorio, no varían a lo largo de la prueba de ventilación espontánea.

El uso de índices que combinen diferentes parámetros aumenta el rendimiento de cada uno por sí solo, pero requiere cálculos que a veces son complejos y nunca son perfectos. El índice CROP (distensibilidad dinámica, Pl_{max} , oxigenación, presión) = $[Cdyn * Pl_{max} * (PaO_2/PAO_2)]/R$, donde Cdyn es la distensibilidad dinámica, Pl_{max} es la presión inspiratoria máxima, PaO_2/PAO_2 es la proporción de oxígeno arterial tensión de oxígeno alveolar y R es la tasa respiratoria. Un estudio de cohorte prospectivo encontró que un resultado de 13 mL/respiración/min predijo extubación exitosa con valor predictivo positivo y negativo de 71 y 70%, respectivamente, en una población con una tasa de éxito de alrededor de 60%, que data de 1991, sin que desde entonces se tengan más estudios al respecto ni reportes de este mismo índice en población mexicana.

La ventilación mecánica es una medida terapéutica fundamental que ha llevado a elevar la supervivencia en diversos padecimientos, permitiendo que el paciente tenga una adecuada perfusión de O_2 en los tejidos en lo que se recupera la homeostasis respiratoria; sin embargo, cuando se planea el retiro del apoyo mecánico ventilatorio se deben cumplir diversos parámetros clínicos y de laboratorio, con la posibilidad de fracasar en el retiro de la ventilación mecánica, con lo que se elevan la morbilidad y la mortalidad, así como los costos intrahospita-

larios; por ende, es necesario un marcador que permita predecir con la mayor fiabilidad posible una extubación exitosa.

Cuando un paciente está bajo ventilación mecánica y es sometido a una prueba de ventilación espontánea con extubación y ésta fracasa, se aumenta la morbilidad y la mortalidad por cada nuevo evento de apoyo mecánico ventilatorio, aunado al aumento de los costos por hospitalización, día-ventilador y medicamentos que conlleva esta condición en particular. Si el índice CROP demuestra ser un predictor confiable, se convertiría en una valiosa herramienta porque el cálculo del valor sólo requiere parámetros medidos por el ventilador y gasométricos, herramientas que se encuentran en la mayor parte de los hospitales de México.

El objetivo principal de este estudio fue valorar la eficacia del índice CROP como indicador pronóstico para el retiro del apoyo mecánico ventilatorio. El objetivo secundario fue comparar el índice CROP con el índice de Tobin y Pl_{max} para evaluar cuál muestra mayor significación estadística.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal de tipo analítico, con pacientes que se encontraban bajo apoyo mecánico ventilatorio y aptos para realizárseles prueba de ventilación espontánea. El estudio se efectuó de marzo de 2013 a enero de 2014 en el Hospital General Ticomán, Hospital General de Tláhuac y Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, previa firma de consentimiento informado del familiar responsable. A todos los pacientes se les midió la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media y se determinaron los días en apoyo mecánico ventilatorio; al ventilador se le midió el volumen corriente, Pl_{max} , presión pico, PEEP, presión soporte, fracción inspirada de

O_2 , se realizó gasometría arterial para medición de presión arterial de O_2 , presión parcial de CO_2 , saturación arterial de O_2 , con el cálculo de los índices CROP y de Tobin.

Criterios de inclusión:

- Asistencia mecánica ventilatoria mayor de 24 horas.
- Control o resolución de la causa de la insuficiencia respiratoria aguda.
- $PaO_2/FiO_2 > 200$, $PaO_2 > 60$ mmHg, PEEP/CPAP ≤ 5 , PS ≤ 8 .
- Estabilidad hemodinámica (si tiene apoyo vasopresor, debe ser norepinefrina ≤ 8 mcg/min o dopamina ≤ 7 mg/kg/min).
- Temperatura $<38^\circ C$, Hb >10 g/dL, electrolitos séricos normales.
- Estado neurológico con reactividad y adecuado esfuerzo tisígeno y deglutorio, evaluado en escalas correspondientes para pacientes en apoyo mecánico ventilatorio.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con asistencia mecánica ventilatoria menor a 24 horas.
- Pacientes con asistencia mecánica ventilatoria mayor de 10 días.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con extubación fortuita
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica durante el proceso de extubación asociada o no con la interrupción de la misma.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística univariada para determinar la asociación del índice CROP mayor o igual a 13

mL/respiración/min y la extubación exitosa como variables cualitativas dicotómicas, por medio de la prueba χ^2 . Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo (*Hazard ratio*). La interpretación del riesgo relativo varía entre 0, 1 y valores mayores a 1; los valores entre 0 y 1 indican que existe menor probabilidad de tener la característica a estudiar (factor protector) y los valores mayores a 1, mayor probabilidad de tener la característica a estudiar (factor de riesgo). Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20. Un valor *p* menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p^1 - p^2} \right)^2$$

Donde:

n: tamaño de la muestra

$Z\alpha=1.96$

$Z\beta=0.84$

$P1=0.20$ (20%)

$P2=0.35$ (35%)

$P = P1+P2/2$

Sustituyendo:

$$N = 1.96 \frac{0.6 (0.7) + 0.84 .20 (0.8) + 0.35 (0.65)^2}{-0.20}$$

$$N = \frac{(1.27 + 0.52)^2}{-0.20}$$

$$N = (-8.04) \approx 64 \text{ pacientes}$$

RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes considerados para ingreso a protocolo de retiro de la ventilación mecánica invasiva, de los que 55% eran mujeres.

Los participantes tuvieron media de edad de 52.4 ± 12.7 años. Los pacientes tuvieron un promedio de días con ventilación mecánica invasiva de 5.49 ± 2.37 . Los pacientes se sometieron al protocolo de extubación con una presión soporte promedio de $8.5 \pm 0.8 \text{ cmH}_2\text{O}$. El índice de Tobin, CROP y el PI_{max} tuvieron un promedio de 48.88 ± 12.8 , 16.2 ± 5.8 y -22.7 ± 3.5 , respectivamente.

En total, 41 pacientes tuvieron un índice CROP > 13 y 24 pacientes < 13 . En las Figuras 1 y 2 podemos observar la mayor proporción de pacientes con índice CROP > 13 que tuvieron extubación exitosa (36 pacientes), comparado con un índice CROP < 13 , en el que sólo siete pacientes lograron la extubación exitosa (Cuadros 1 a 5).

Se determinó la asociación del índice CROP > 13 y la extubación exitosa como variables cualitativas dicotómicas por medio de estadística univariada, con $\chi^2 = 23.4$ y valor de $p < 0.001$.

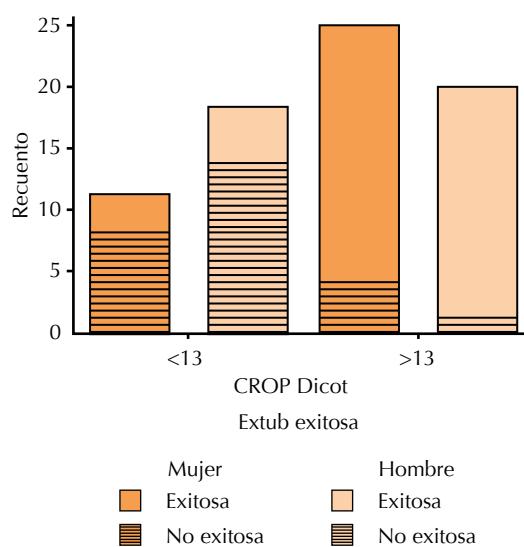


Figura 1. CROP dicotomizado (extubación exitosa o no) en pacientes según el género.

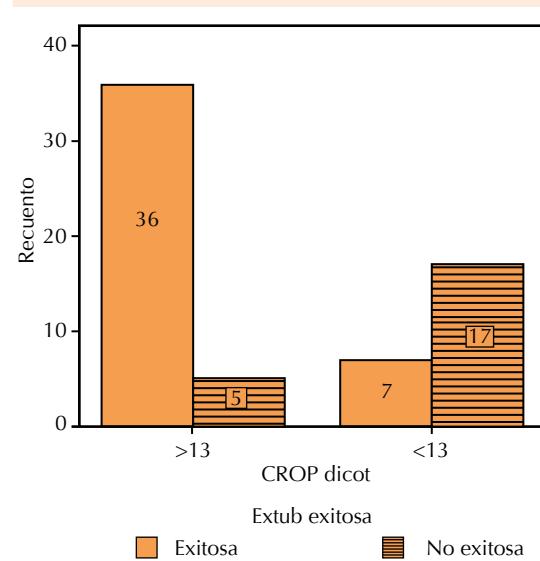


Figura 2. Distribución de pacientes de acuerdo con el valor de CROP obtenido.

Esta asociación también se evaluó por medio del valor del riesgo relativo (*hazard ratio*), encontrando que el índice CROP > 13 tiene un riesgo relativo=3.0 para extubación exitosa, con intervalo de confianza a 95% de 1.59 a 5.67.

También se obtuvo sensibilidad (84%), especificidad (77%), valor predictivo positivo (88%), valor predictivo negativo (71%) y razón de verosimilitud positiva (3.6).

Para comparar con los otros predictores de extubación exitosa se determinó la asociación del índice de Tobín y la extubación exitosa; se encontró una asociación significativa con extubación no exitosa, con valor de $\chi^2=13.8$, $p < 0.001$ y riesgo relativo=0.37 (IC 95%: 0.17, 0.78).

También se determinó la asociación de la PI_{max} con la extubación exitosa, encontrando una valor de $\chi^2=7.5$, $p < 0.01$, así como un riesgo relativo=1.8 (IC 95%: 1.07, 3.03).

Cuadro 1. Estadística descriptiva de pacientes incluidos en el estudio

	N.º	Mínimo	Máximo	Media	Des. típ.	Variancia
Edad	65	28	82	52.42	12.707	161.465
Días AMV	55	1	9	5.49	2.372	5.625
PS	65	7	12	8.54	.867	.752
Índice de Tobin	65	22.05	75	48.8822	12.83885	164.836
Vol corriente	65	340	680	467.38	91.298	8335.240
Índice CROP	65	8	35	16.29	5.876	34.523
Plmax	65	16	32	22.74	3.576	12.790
N válido (según lista)	55					

Cuadro 2. Asociación del índice CROP mayor a 13 y la extubación exitosa. Pruebas de χ^2

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	23.248	1	.000		
Corrección por continuidad	20.703	1	.000		
Razón de verosimilitudes	23.822	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	22.890	1	.000		
N.º de casos válidos	65				

Cuadro 3. Riesgo relativo de índice CROP para extubación exitosa

	Valor	Intervalo de confianza a 95%		Total
		Inferior	Superior	
Razón de las ventajas para CROP_dicot (>13/<13)	17.486	4.840	63.169	
Para la cohorte extubación exitosa=exitosa	3.010	1.597	5.674	
Para la cohorte extubación exitosa=no exitosa	.172	.073	.407	
N.º de casos válidos	65			

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes incluidos en el protocolo era del género femenino (55%). Todos cumplieron los criterios de ingreso a un ensayo de respiración espontánea y posteriormente criterios de tolerancia al mismo, procediendo al retiro del apoyo de la ventilación mecánica.

Cuadro 4. Cuadro de contingencia

Recuento	Extubación		Total
	Exitosa	No exitosa	
CROP dicot	>13	36	41
	<13	7	24
Total		43	65

Cuadro 5. Valores diagnósticos del índice CROP

Valor predictivo positivo	88%
Valor predictivo negativo	71%
Sensibilidad	84%
Especificidad	77%
Razón de verosimilitud positiva	3.6
Razón de verosimilitud negativa	0.207

El índice CROP mayor de 13 (como lo recomienda el protocolo de Weaning) se asoció de manera estadísticamente significativa con la extubación exitosa, con un valor de $\chi^2=23.4$ y valor de $p<0.001$.

Al tratarse de un estudio de cohorte, esta asociación se corroboró por el valor del riesgo relativo, detectando que tener un índice CROP > 13 es factor indicativo, con RR=3.01 (IC 95%: 1.59, 5.67) para obtener una extubación exitosa.

Para corroborar estos datos de obtuvo sensibilidad (84%), especificidad (77%), valor predictivo positivo (88%), valor predictivo negativo (71%) y razón de verosimilitud positiva (3.6).

La razón de verosimilitud expresa el número de veces en que es más (o menos) probable hallar un resultado en las personas enfermas en comparación con las personas que no lo están, es decir, expresa cuántas veces más probable es obtener un resultado positivo en los enfermos comparados con los sanos.

Un índice CROP > 13 implica 3.6 veces más probabilidad en los que tienen extubación exitosa comparado con los que no tienen extubación exitosa.

Al realizar la comparación con los demás predictores de extubación exitosa, se encontró que el

Cuadro 6. Asociación del PImax y extubación exitosa. Pruebas de χ^2

	Valor	gL	Sig. asintótica	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	7.520	1	.006		

Cuadro 7. Riesgo relativo de PImax para extubación exitosa

	Intervalo de confianza a 95%	Valor Inferior	Superior
Razón de las ventajas PImax_ dicot (óptimo/subóptimo)	4.533	1.486	13.830
Para la cohorte extubación exitosa=exitosa	1.803	1.073	3.030

PImax también se asoció con extubación exitosa, aunque con un riesgo relativo menor que el del índice CROP (RR=1.8, IC 95%: 1.07, 3.03).

El índice de Tobin no sólo no es un factor predictor de extubación exitosa, sino que es un factor protector contra tal desenlace (RR=0.37, IC 95%: 0.17, 0.78).

Se recomienda el uso del índice CROP como predictor de extubación durante el protocolo de retiro del apoyo de la ventilación mecánica, que demostró ser superior, incluso, que otros predictores de extubación exitosa.

DISCUSIÓN

Este estudio trata un tema de fundamental importancia para áreas de la medicina como Terapia Intensiva y Medicina Interna, entre otras especialidades que manejan pacientes con ventilación mecánica invasiva. El proceso de destete del ventilador involucra una evaluación sistemática de parámetros clínicos, ventilatorios y gasométricos que deben cumplir ciertos parámetros para poder incluir a un paciente en el protocolo de extubación.

Uno de los componentes más importante del protocolo del retiro del apoyo del ventilador son los llamados predictores de extubación exitosa; entre ellos, el más conocido es el índice de Tobin, sin conocer con exactitud cuál es el riesgo relativo o la razón de verosimilitud del beneficio y utilidad de ese índice.

Existen otros menos conocidos y menos utilizados, pero no por eso menos precisos, al contrario, con el protocolo desarrollado actualmente podemos decir que a la luz de nuestros resultados se encontró que el índice CROP es el de mayor valor predictivo de extubación exitosa con significación estadística y riesgo relativo alto. Este índice fue superior al PImax y al índice de Tobin.

Esta situación puede entenderse si consideramos que el índice CROP contempla en su fórmula diversos parámetros ventilatorios y gasométricos, como distensibilidad dinámica, la propia presión inspiratoria máxima, la presión alveolar de oxígeno, la presión parcial de oxígeno arterial y la frecuencia respiratoria. Probablemente no se utiliza con mayor frecuencia debido a que requiere un poco más de tiempo que el simple índice de Tobin o PI_{max}, que suelen ser cálculos más rápidos y accesibles.

Esto amerita una reflexión importante debido a que para el científico y para el clínico debiera ser más importante y dar predilección al método de mayor precisión sobre el de mayor facilidad y rapidez en beneficio de la evolución clínica de los pacientes.

Consideramos que este estudio tiene el soporte suficiente para una adecuada validez interna; sin embargo, habrá que evaluar su utilidad y validez externa por medio de estudios futuros, idealmente multicéntricos, para establecer con precisión la predicción de una extubación exitosa utilizando el índice CROP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence based guidelines for weaning and discontinuing ventilator support. A collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care and the American College of Critical Care Medicine. *Respir Care* 2002;47:69-90.
2. Dunham MC, La Monica C. Prolonged tracheal intubation in the trauma patient. *Trauma* 1984;24:120-124.
3. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, et al. Predicting the duration of mechanical ventilation: the importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996;110:469-479.
4. Scheinhorn DJ, Chao DC, Steam-Hassenpflug MA, et al. Post-ICU mechanical ventilation. Treatment of 1,123 patients at a regional weaning center. *Chest* 1997;111:1654.
5. Scheinhorn DJ, Artinian BA, Catlin JL. Weaning from prolonged mechanical ventilation: the experience at a regional weaning center. *Chest* 1994;105:534.
6. Scheinhorn DJ, Hassenpflug M, Artinian B. Predictors of weaning after six weeks of mechanical ventilation. *Chest* 1995;107:500.
7. Gracey DR, Hardy DC, Naessens JM, et al. The mayo ventilator-dependent rehabilitation unit: a 5-year experience. *Mayo Clin Proc* 1997;72:13.
8. Elpern EH, Larson R, Douglass P, et al. Long-term outcomes for elderly survivors of prolonged ventilator assistance. *Chest* 1989;96:1120-1124.
9. Indihar FJ. A 10-year report of patients in a prolonged respiratory care unit. *Minn Med* 1991;74:23-27.
10. Latriano B, McCauley P, Astiz ME, et al. Non-ICU care of hemodynamically stable mechanically ventilated patients. *Chest* 1996;109:1591.
11. Pettrak RA, Nicholson KI, Brofman JD. Clinical outcomes prediction based on demographic data at a regional chronic ventilator-dependent unit. Program and abstracts of "Weaning'96", Weaning from prolonged mechanical ventilation. Palm Springs, 1996.
12. Clark RL, Theiss D. Prolonged mechanical ventilation weaning, the experience at an extended critical care regional weaning center (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:410.
13. Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, et al. Outcomes after long term acute care: an analysis of 133 mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1568-1573.
14. Scheinhorn DJ, Chao DC, Hassenpflug MS, et al. Post-ICU mechanical ventilation: results of a therapist-implemented patient-specific (TIPS) weaning protocol (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:373.
15. Scheinhorn DJ, Chao DC, Hassenpflug MS. Approach to patients with long-term weaning failure. *Respir Care Clin N Am* 2000;6:437-461.
16. Coplin W, Pierson, Cooley, Newell, Rudenfeld. Implications of extubation delay in brain injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1330-1356.
17. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol* 2011;37:669-679.
18. Miller R, Cole R. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest* 1996;110:1035-1040.
19. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *J Crit Care* 2012;27:221.
20. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilations. *Am J Respir Critical Care Mod* 1997;156:459-465.
21. Savi A, Texeira C, Silva JM, Borges LG. Weaning predictors do not predict extubation failure. *J Crit Care* 2012;27:221.
22. Predictive parameters for weaning from mechanical ventilation. *J Bras Pneumol* 2011;37:669-679.
23. Manno EM, et al. A prospective trial of elective extubation in brain injured patients meeting extubation criteria for ventilator support: a feasibility study. *2000;161:1530-1536.*
24. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory

- support during weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:896-903.
- 25. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. N Engl J Med 1995;332:345-350.
 - 26. Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez R, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:459-465.
 - 27. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. Anesthesiology 1988;69:171-179.
 - 28. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. N Engl J Med 1996;335:1864-1869.
 - 29. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. N Engl J Med 1991;324:1445-1450.
 - 30. Lessard MR, Brochard LJ. Weaning from ventilatory support. Clin Chest Med 1996;17:475-489.
 - 31. Hall JB, Wood LD. Liberation of the patient from mechanical ventilation. JAMA 1987;257:1621-1628.