






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>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE
MORTALIDAD EN LA SEPARACIÓN PROGRESIVA DE
LA VENTILACIÓN MECÁNICA**

ESTUDIO DE COHORTES

Tesis Doctoral

José Alberto Santos Rodríguez

Director

Jordi Mancebo Cortés

Tutor

Salvador Benito Vales

Barcelona, 2022

Agradecimientos

Esta tesis esta dedicada mis padres, María Soledad y Emilio.

A Mireia.

A Marc, Laura y Mireia.

Gracias, especialmente a Toni, Indalecio, Paula y Lluís, al Dr. Salvador Benito, al Dr. Jordi Mancebo y a todos los profesionales que han formado nuestro Servicio de Medicina Intensiva y que han estado a mi lado todos estos años.

Abreviaturas

AUC. Area Under Curve

BNP. Péptido Natriurético Auricular

CAM-ICU. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

cm H₂O. Centímetros de agua

EPOC. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HR. Hazard Ratio

IC95%. Intervalo de Confianza 95%

IMV. Ventilación Mecánica Intermitente

IQ. Intervalo intercuartil

NT-proBNP. Fragmento amino-terminal de BNP

OR. Odds Ratio.

PEEP. Presión Positiva Espiratoria Final

RASS. Richmond Agitation Sedation Scale

ROC. Receiver Operating Characteristics

RR. Riesgo Relativo

SDRA. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SIMV. Ventilación Mecánica Sincronizada Intermitente

SMI. Servicio de Medicina Intensiva

SOFA. Sequential Organ Failure Assessment

vs. Versus

VMI. Ventilación mecánica invasiva

Índice de Figuras

Figura 1. Proceso de separación del ventilador	12
Figura 2. Curva de supervivencia en el SMI del conjunto 1,2,3 de WIND (cohorte 1).....	69
Figura 3. Curva de supervivencia en el SMI para los grupos 1, 2 y 3 (cohorte 1)	70
Figura 4. Curva de supervivencia en el hospital (cohorte 1).....	71
Figura 5. Curva de supervivencia en el hospital por grupos de WIND (cohorte 1)	72
Figura 6. Curva de supervivencia del grupo 0 (cohorte 1).....	73
Figura 7. Curva de supervivencia, todos los pacientes (cohorte 2)	80
Figura 8. Curva de supervivencia por grupos de WIND (cohorte 2)	81
Figura 9. Histograma de ingresos diarios en el SMI (cohorte 3).....	88
Figura 10. Curvas de supervivencia en el SMI (cohorte 3)	89
Figura 11. Curvas de supervivencia por grupos de edad (cohorte 3)	90
Figura 12. Curvas de supervivencia por grupos de WIND (cohorte 3)	91

Índice de Tablas

Tabla 1. Características y evolución de los pacientes (cohorte 1).....	65
Tabla 2. Variables relevantes en pacientes vivos y muertos (cohorte 1).....	66
Tabla 3. Análisis de la mortalidad en el SMI. Regresión logística (cohorte 1).	66
Tabla 4. Análisis de la mortalidad en el SMI. Regresión de Cox (cohorte 1)	67
Tabla 5. Análisis de la mortalidad en el hospital. Regresión logística (cohorte 1)	67
Tabla 6. Análisis de la mortalidad en el hospital. Regresión de Cox (cohorte 1)	68
Tabla 7. Características y evolución de los pacientes (cohorte 2)	78
Tabla 8. Análisis de la mortalidad en el SMI (cohorte 2)	79
Tabla 9. Características y evolución de los pacientes (cohorte 3)	86
Tabla 10. Análisis de la mortalidad en el SMI (cohorte 3)	87
Tabla 11. Análisis de la mortalidad en el hospital (cohorte 3)	87

Índice de Contenidos

Resumen	1
Summary	3
1 Introducción	5
1.1 La ventilación mecánica invasiva	5
1.2 La ventilación mecánica invasiva como un proceso.....	8
1.3 La separación del paciente del ventilador o <i>weaning</i>	9
1.4 Taxonomía de la separación del paciente del ventilador	13
1.5 Condiciones que complican la separación del ventilador	15
1.5.1 Relacionadas con la situación basal del paciente.....	16
1.5.2 Relacionadas con el ingreso	22
1.6 Predictores del éxito de la separación	43
1.7 Mortalidad relacionada con el ingreso en el SMI	44
1.8 Evaluación de la mortalidad, instrumentos estadísticos	46
2 Justificación	51
3 Hipótesis	53
4 Objetivo	55
5 Metodología	57
6 Resultados.....	61
6.1 Cohorte 1.....	61
6.2 Cohorte 2.....	75
6.3 Cohorte 3.....	83
7 Discusión.....	93

8	Conclusiones.....	105
9	Líneas de futuro	107
10	Bibliografía	111
11	Anexos	143
11.1	Publicaciones	145
11.1.1	Artículo 1	147
11.2	Glosario.....	157

Resumen

La ventilación mecánica invasiva (VMI) es una importante herramienta en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia respiratoria. La mortalidad del paciente en VMI se ha relacionado con la facilidad o la dificultad con la que el paciente puede ser desconectado del ventilador.

A pesar de la relevancia del proceso de separación del paciente de la ventilación mecánica, los factores facilitadores y los factores que lo dificultan no están perfectamente determinados. La predicción de éxito de separación del ventilador es poco precisa, hasta un 15% de los pacientes que han pasado todas las pruebas de predicción de éxito, fracasan.

Este trabajo pretende estudiar el proceso de separación/desconexión de la ventilación mecánica o *weaning*, y qué factores tienen relación con la mortalidad. Para ello, se ha utilizado la clasificación más reciente, que propuso Béduneau en 2017 (estudio WIND), y que cataloga a los pacientes en ventilación mecánica en función del tiempo transcurrido entre la primera prueba de respiración espontánea y la extubación. Los autores concluyen que esta clasificación es capaz de delimitar cuatro grupos de pacientes con distintas trayectorias y mortalidad.

Esta tesis se construye en formato mixto, a través de tres trabajos, uno de ellos publicado en el momento del depósito, que estudia tres cohortes diferentes de pacientes. Una primera cohorte heterogénea de 266 pacientes ingresados en el

Servicio de Medicina Intensiva (SMI) durante 10 meses del 2017, una ampliación de la primera cohorte hasta 509 pacientes acumulada durante 9 meses entre 2018 y 2019, y una última cohorte homogénea de 219 pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo e infección por SARS-CoV-2 recogida entre el 1 de marzo y el 31 de diciembre del 2020.

Se estudió la mortalidad con distintos instrumentos y en todas las cohortes: porcentaje de fallecidos, tasa de fallecidos, análisis de mortalidad cruda y ajustada por variables relevantes; con regresión logística, análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Se pudo determinar que la clasificación WIND, que tiene el valor de sistematizar los pacientes en weaning, no es útil para establecer la probabilidad de fallecer tras la primera prueba de desconexión de ventilador. También, que la edad es un factor de riesgo determinante en la mortalidad de los pacientes que precisan ventilación mecánica: en la cohorte heterogénea de 509 pacientes puede establecerse que el riesgo de fallecer por cada año de aumento de edad se multiplica por 1,04 y por cada 10 años de edad se multiplica por 1,44; y en la cohorte homogénea de pacientes con SDRA e infección por SARS-CoV-2, el riesgo de fallecer por cada año de aumento de edad se multiplica por 1,13 y por cada 10 años de edad se multiplica por 3,4. Este hecho, que es relevante para la toma de decisiones, no debe contemplarse aisladamente, sino que debe evaluarse en cada caso el contexto de comorbilidad y fragilidad del paciente.

Summary

Invasive mechanical ventilation (IMV) is an important tool in the management of patients with respiratory failure. Patient mortality has been related to weaning challenge.

Despite the relevance of weaning from mechanical ventilation, the facilitating and interfering factors are not perfectly determined. Success prediction of weaning is inaccurate, with up to 15% of patients who have passed all success prediction tests fails.

This work studies the weaning process, and mortality related factors. For this purpose, we used the most recent classification, proposed by Béduneau in 2017 (WIND study), which categorizes patients on mechanical ventilation according to the time elapsed between the first spontaneous breathing test and extubation. The authors conclude that this classification is capable of delimiting four groups of patients with different trajectories and mortality.

This thesis is constructed in mixed format, through three papers, one of them published at the time of deposit, studying three different cohorts of patients. A first heterogeneous cohort of 266 patients admitted to the Intensive Care during 10 months of 2017, an extension of the first cohort up to 509 patients accumulated during 9 more months between 2018 and 2019, and a last homogeneous cohort of 219 patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and SARS-CoV-2 infection collected between March 1 and December 31, 2020.

Mortality was studied with different instruments and in all cohorts: percentage of deaths, death rate, crude mortality analysis and adjusted for relevant variables; with logistic regression and Cox regression.

It was determined that the WIND classification, is not useful for establishing the probability of death after the first ventilator weaning test. Also, age is a determining risk factor in the mortality of patients requiring mechanical ventilation: in the heterogeneous cohort of 509 patients it can be established that the risk of death for each year of increase in age is multiplied by 1.04 and for each 10 years of age by 1.44; and in the homogeneous cohort of patients with ARDS and SARS-CoV-2 infection, the risk of death for each year of increase in age is multiplied by 1.13 and for each 10 years of age by 3.4. This fact, which is relevant for decision making, should not be considered in isolation, but should be evaluated in each case in the context of comorbidity and frailty of the patient.

1 Introducción

1.1 La ventilación mecánica invasiva

La ventilación mecánica invasiva (VMI) es una técnica instaurada en el siglo XX, que supone una importante herramienta en el tratamiento de los pacientes en situación de insuficiencia respiratoria y que ha demostrado sobradamente su capacidad para salvar vidas.

Tiene sus raíces en 1543 con la primera aplicación experimental que hizo Andrés Vesalio (1), que ventiló mecánicamente un perro a través de un sistema de fuelles conectado directamente a su tráquea. Lo describió en su libro *De humani corporis fabrica libri septem*, diciendo que “la vida puede ser restaurada al animal, efectuando una apertura en el tronco de la tráquea, colocando un tubo de junco o mimbre, entonces se insuflará en él, de modo que los pulmones puedan levantarse nuevamente y tomar aire”.

Doscientos años después, en 1776, el médico escocés John Hunter (2), basándose en el experimento de Vesalio, utilizó en animales un sistema de doble fuelle que permitía la entrada de aire fresco por uno de ellos y la salida del aire exhalado.

El descubrimiento de los gases en 1754 por Black, Priestley, Lavoisier y Scheele aportó conocimiento sobre el dióxido de carbono y el oxígeno, y sentó las bases para los primeros diseños de aparatos de ventilación mecánica o respiradores. En 1880 Macewen introdujo el primer tubo endotraqueal, y en 1895

el Dr. Chevalier inventó el laringoscopio; ambos instrumentos fueron imprescindibles en el desarrollo de la ventilación mecánica.

En 1864 Alfred F. Jones construyó el primer ventilador mecánico, que permitió mantener la función respiratoria mediante el uso de presión negativa. En 1911, Dräger creó un aparato de ventilación a presión positiva, denominado *Pulmotor*, que utilizaba un cilindro de oxígeno o aire comprimido como fuente de energía para su funcionamiento. Utilizaba una mascarilla nasobucal y entregaba una mezcla de gases y aire ambiente al paciente.

El año 1929 P. Dinker (3) (4) inventó el pulmón de acero. Consistía en un tanque en el que se introducía al paciente dejando solo fuera su cabeza, y aplicaba sobre el cuerpo presiones negativas intermitentemente. En 1931 John Haven Emerson construye una versión mejorada del este aparato, que fue ampliamente usado durante la epidemia de poliomielitis que arrasó Estados Unidos y Europa.

La epidemia de poliomielitis llegó a Dinamarca en 1953, y los médicos daneses utilizaron ventiladores de presión positiva a diferencia de los americanos. Engström mejoró los antiguos *Pulmotor* y construyó un aparato que podía entregar al paciente volúmenes predeterminados de aire. Este ventilador mecánico, demostró disminuir la mortalidad de los pacientes con parálisis bulbar en un 27%. Tras este éxito, su fabricación se extendió al resto del mundo, desplazando a los pulmones de acero.

La epidemia de poliomielitis también dio lugar a las primeras Unidades de Cuidados Intensivos y Respiratorios, en áreas donde estos pacientes se agrupaban y eran monitorizados y atendidos por personal entrenado. A partir de los años setenta se generalizan los Servicios de Medicina Intensiva (SMI) en la mayoría de hospitales.

En los años siguientes el diseño de nuevos instrumentos, como válvulas y procesadores permitió la mejoría de los cuidados respiratorios y la aparición de nuevas modalidades ventilatorias, como la ventilación mecánica intermitente (IMV), la ventilación mecánica sincronizada intermitente (SIMV), la ventilación por presión y la creación de la presión positiva al final de la espiración (PEEP).

La ventilación mecánica invasiva es hoy una técnica sofisticada, con múltiples posibilidades que permiten individualizar el tratamiento en función de los distintos problemas clínicos y las diversas necesidades de cada paciente.

Sin embargo, asociado a este tratamiento se han descrito también complicaciones importantes. La intubación orotraqueal en un paciente con grave compromiso respiratorio puede producir complicaciones hemodinámicas por el efecto mecánico de las presiones intratorácicas generadas por el ventilador. Además, existen complicaciones derivadas de la sedación, y la toxicidad por el oxígeno en dosis altas. Asimismo, la invasión de las vías respiratorias hace posible la entrada de gérmenes de flora convencional o multiresistentes en el sistema respiratorio del paciente; se producen neumonías asociadas a la ventilación mecánica (5–8). También la introducción de volúmenes de aire

excesivos para el sistema respiratorio, con aumento de las presiones del sistema respiratorio puede dar lugar a neumotórax y aumentar la mortalidad de los pacientes por barotrauma (9–11). A largo plazo se han identificado efectos sobre la función cognitiva y la salud mental (12).

1.2 La ventilación mecánica invasiva como un proceso

La Real Academia Española define proceso como un conjunto de fases sucesivas de un fenómeno natural o de una operación artificial. Desde un punto de vista de gestión (13), se define proceso como “un grupo de actividades relacionadas y secuenciales, que transforman unos *inputs* (material, mano de obra, capital, etc.), en unos *outputs* deseados (bienes o servicios), creando valor”.

Un proceso, por tanto, tiene un inicio y un fin definido. Es preciso entender la ventilación mecánica invasiva como un proceso, que empieza cuando un paciente es sometido a intubación orotraqueal y conexión a un ventilador mecánico para sostener o defender su función ventilatoria, en la acepción amplia del término. El proceso dura todo el tiempo que el paciente permanece intubado y conectado a la ventilación mecánica. Si el paciente se recupera de su enfermedad de base, entra en fase de separación del ventilador mecánico o *weaning*. El tiempo que pasa el paciente en fase de separación del ventilador mecánico corresponde al 40% aproximadamente del total del ingreso en el SMI (14–16) y corresponde al *weaning*. El proceso de la ventilación mecánica invasiva finaliza cuando la función ventilatoria puede ser mantenida por el

paciente de nuevo o bien cuando el paciente fallece conectado al ventilador mecánico.

Los problemas producidos por la ventilación mecánica y comentados en el apartado anterior, hacen necesario retirar al paciente del ventilador mecánico cuanto antes (17–21), es decir, obligan a iniciar tan pronto como sea posible el *weaning*.

1.3 La separación del paciente del ventilador o *weaning*

En la supervivencia del paciente sometido a VMI influyen eventos que pueden tener lugar a lo largo de todo el proceso de VMI, desde la intubación, siguiendo por el período en el que el paciente permanece conectado, el tiempo en que se produce el *weaning* y el tiempo después de la desconexión final.

La mortalidad del paciente en ventilación mecánica invasiva se ha relacionado con la facilidad o la dificultad con la que el paciente puede ser desconectado del ventilador.

Schonhofer (22) en una encuesta que incluyó a 38 centros en el 2006 con 2718 pacientes con desconexión de la ventilación mecánica calificada como prolongada o difícil en Alemania, comunica un porcentaje de pacientes fallecidos del 20,8% durante su estancia hospitalaria. Lone (23) encuentra una mortalidad del 40,3% en pacientes con dificultad de separación de la ventilación mecánica (24). El grupo WeanNet objetiva (25) una mortalidad del 14,9% de 6899 pacientes tratados en unidades especializadas de desconexión prolongada de la

ventilación mecánica. Así, acortar el tiempo de conexión a la ventilación es necesario para mejorar la morbilidad y la mortalidad (19) (26). Por otro lado, es sabido que los fallos en la extubación pueden empeorar la supervivencia (19) (27–29).

El primer paso para iniciar la separación del paciente de la ventilación mecánica, es someterlo a una prueba de cribado mediante la desconexión del ventilador mecánico durante un minuto. Se evalúa el cociente entre la frecuencia respiratoria, medida en respiraciones por minuto, y el volumen corriente (medido en litros) del paciente. Este cociente se denomina índice de respiración rápida superficial o índice de Tobin y Yang (30,31). Se considera prueba positiva cuando el cociente de Tobin y Yang es menor de 105 respiraciones / litro. La probabilidad de que la prueba sea positiva cuando la extubación tendrá éxito es del 90%. Esta probabilidad es la sensibilidad de la prueba de cribado. La probabilidad de que la prueba sea negativa cuando la extubación no tendrá éxito es del 64%. A esta probabilidad se le llama especificidad. Por tanto, la probabilidad de tener una prueba positiva cuando la extubación no tendrá éxito es del 36%.

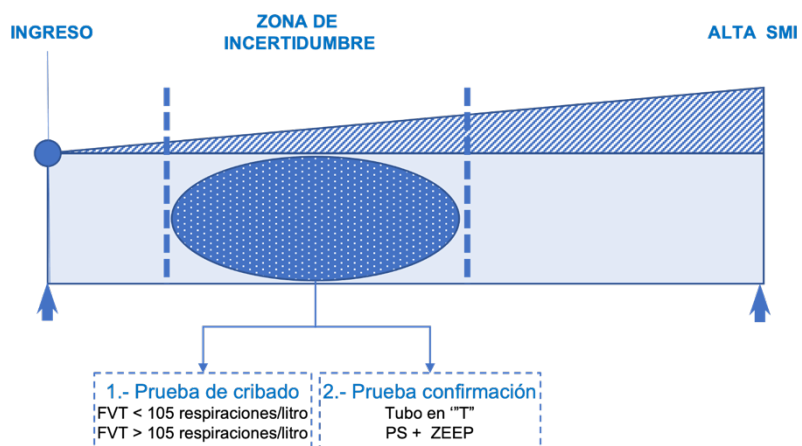
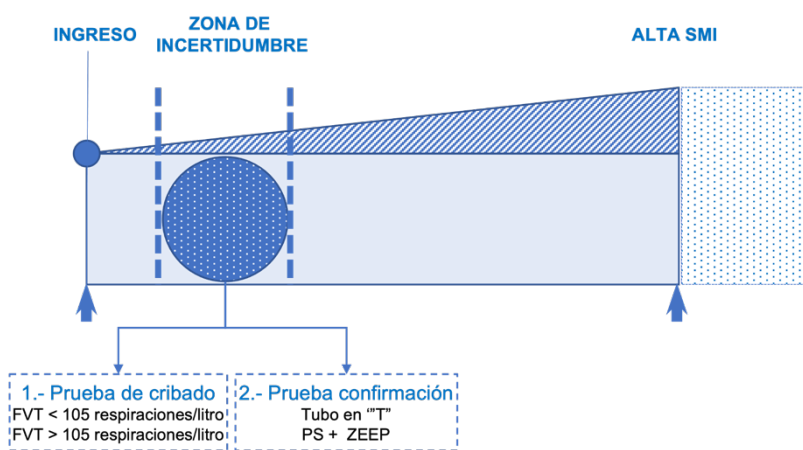
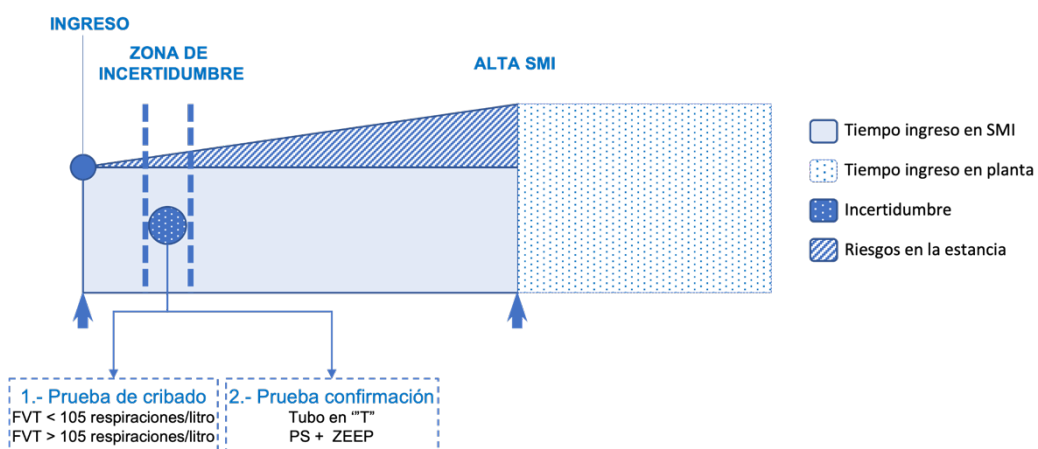
Esta prueba de cribado inicial es muy sensible y poco específica para detectar pacientes preparados para extubación y es necesario realizar una segunda prueba de confirmación. Con una prueba de cribado positiva se pasa a una prueba de confirmación mediante la desconexión del ventilador mecánico y aplicación de un flujo de oxígeno en “T”, con el tubo orotraqueal o la cánula traqueal, durante un periodo entre 30 y 120 minutos. Al finalizar este periodo de

tiempo se extuba al paciente si no presenta signos o síntomas de claudicación respiratoria, cardiovascular o neurológica. Se calcula que alrededor del 15% de los pacientes que pasan todas estas pruebas deben ser reintubados (32). La extubación del paciente es la tercera prueba consecutiva de predicción de extubación a la que se somete al paciente (17).

Idealmente, para maximizar el beneficio de una prueba de cribado, como la de Tobin-Yang, se debe iniciar cuando la probabilidad que el paciente se pueda extubar antes de realizar ninguna prueba sea muy baja, menor del 20%. Si la probabilidad pretest de éxito de extubación es alta no es necesario hacer ninguna prueba de predicción de éxito de extubación para retirar el tubo orotraqueal al paciente. Pero según Tobin (17) hay un retraso en la capacidad del clínico para identificar el inicio del proceso de separación del paciente del ventilador mecánico (33,34), y lo justifica mediante la investigación psicológica (35), prácticas heurísticas, y una falta de atención a la prevalencia de éxito de extubación en el medio concreto de trabajo (probabilidad pretest) (36–38).

Por tanto, el proceso de valoración y desconexión del ventilador o *weaning* es complejo, con múltiples factores que lo modulan que son propias del paciente y su enfermedad, pero también del equipo médico a cargo del paciente. Es un entorno de incertidumbre (figura 1) donde las intervenciones realizadas tendrán impacto en el éxito o el fracaso. Analizar este período, investigar qué intervenciones contribuyen a mejorar el éxito de la extubación y estandarizar la práctica clínica es una prioridad.

Figura 1. Proceso de separación del ventilador



1.4 Taxonomía de la separación del paciente del ventilador

Con el objetivo de sistematizar el proceso de *weaning*, en 2007 la conferencia de consenso sobre separación de la ventilación mecánica (39) propuso una división en tres grupos basados en el número, tiempo y resultados de las pruebas de respiración espontánea (definida como prueba de tubo en “T” o un nivel bajo de presión de soporte, menor o igual a 8 cm de agua), así como del resultado de la extubación. Esta clasificación no contempla a los pacientes que no se extuban y examina a los sujetos en los que se ha realizado una prueba de respiración espontánea en tubo en “T” o niveles bajos de presión de soporte (40).

El primer grupo, o grupo de extubación simple, son aquellos pacientes que se extuban en el primer intento sin dificultad. El segundo grupo, o grupo de extubación difícil, son pacientes que fallan en la desconexión inicial y necesitan hasta tres intentos de extubación o hasta siete días desde el primer intento de desconexión del ventilador mecánico. Finalmente, el tercer grupo o grupo de extubación prolongada fallan al menos tres intentos de extubación o necesitan más de siete días desde la primera prueba de desconexión.

El grupo de extubación simple representa hasta el 69% de los pacientes en proceso de separación del ventilador. Se indica que, en este grupo, la mortalidad en el SMI es alrededor del 5% y la mortalidad hospitalaria en torno al 12%. Los grupos de extubación difícil y prolongada representan hasta el 31% de los pacientes en desconexión del ventilador mecánica, y su mortalidad asciende hasta el 25%.

Béduneau (40) en 2017, propone una nueva clasificación en relación al tiempo transcurrido entre la primera prueba de desconexión y la extubación definitiva, cualquiera que haya sido el tipo de intento de extubación (planeada o no planeada), y sin contar las reducciones graduales de soporte previos. La denominó clasificación WIND (*Weaning outcome according to a New Definition*). Los grupos se definen como: grupo 0, sin ningún intento de desconexión del ventilador; grupo 1, menos de un día entre el primer intento y la extubación; grupo 2, entre 1 y 6 días transcurridos entre el primer intento y la extubación; grupo 3, 7 días o más entre el primer intento y la extubación. Este último grupo se dividió en dos subgrupos: 3a, desconexión prolongada con éxito después de 7 días o más desde el primer intento de extubación; 3b, desconexión prolongada sin éxito.

Con esta nueva propuesta, Béduneau incluyó 2729 pacientes en el estudio WIND, un trabajo prospectivo en pacientes intubados y con ventilación mecánica de 36 SMI. Se clasificó al 99% de los pacientes. De éstos, el 24% nunca empezaron la desconexión del ventilador (grupo 0), el 57% tardaban menos de 24 horas en ser extubados tras la primera prueba de separación (grupo 1); el 10% tardaban entre 1 y 6 días en ser extubados tras la primera prueba de separación del ventilador (grupo 2); y el 9% tardaban 7 días o más en ser extubados desde la primera prueba de separación del ventilador mecánico (grupo 3). La mortalidad de toda la cohorte fue del 28,5%; y la mortalidad por grupos fue del 5,8% en el grupo 1, del 16,5% en el grupo 2 y del 29,8% en el grupo 3.

Del total de pacientes, 1812 tenían un intento de desconexión de la ventilación mecánica, y no tenían órdenes de no resucitación. En el análisis multivariable, con regresión logística, los pacientes con menos edad, menor SOFA al ingreso (*Sequential Organ Failure Assessment*), menor tiempo de ventilación mecánica antes de la primera prueba de desconexión, y aquellos cuya causa de intubación era cirugía programada, se asociaban a una menor duración del tiempo de desconexión de la ventilación mecánica.

Estas dos taxonomías tienen el objetivo de evaluar a los pacientes en separación de la ventilación mecánica, incluidos aquellos que nunca la pudieron iniciar, y aproximar una mortalidad a cada grupo de pacientes.

1.5 Condiciones que complican la separación del ventilador

Existen condiciones que pueden complicar la separación de la ventilación mecánica, y que es preciso tener en cuenta en la toma de decisiones sobre cuál es el mejor momento para iniciar el proceso.

Algunas pueden estar presentes en el paciente antes del evento agudo que causó su ingreso en el SMI, como por ejemplo la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, una enfermedad neurológica o una cardiopatía. Durante la evolución de estas patologías se producen condiciones de desequilibrio entre la demanda metabólica y la reserva del paciente para asumir esta demanda. Otras, situaciones aparecen derivadas de la propia estancia en el SMI, como el exceso de sedación o la miopatía del paciente crítico con el mismo resultado.

A continuación, se exponen brevemente todas ellas, clasificadas como aquellas propias del paciente antes del evento agudo que causó el ingreso en el SMI, y aquellas cuya aparición tienen relación con el tiempo transcurrido durante el ingreso.

1.5.1 Relacionadas con la situación basal del paciente

1.5.1.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La EPOC se define como una enfermedad tratable que se caracteriza por una persistente y progresiva limitación al flujo aéreo y que se asocia a una inflamación crónica de las vías aéreas (41).

Las comorbilidades de los pacientes con EPOC inciden en las exacerbaciones de la enfermedad, la calidad de vida y su supervivencia (42). Los pacientes con EPOC sufren un marcado aumento de la carga inspiratoria debido al aumento de la carga mecánica que tienen que vencer para respirar. La carga mecánica aumentada se compone en primer lugar de la resistencia al flujo aéreo, en segundo lugar de la elastancia o sea la relación entre la presión generada en el sistema respiratorio con el volumen de aire generado y en tercer lugar de la autoPEEP que se define como la presión del sistema respiratorio que se tiene que vencer para generar volumen de aire en el sistema respiratorio (43).

La capacidad de acortamiento de sus músculos está reducida por la hiperinsuflación (43) y por un posible daño directo muscular; además de la liberación de mediadores inflamatorios. Muchos pacientes reclutan el músculo

esternocleidomastoideo y los músculos espiratorios. La limitación en el flujo aéreo limita a los músculos respiratorios al reducir el volumen pulmonar. Incluso en hipercapnia los pacientes no deprimen su centro respiratorio (44).

Los pacientes con EPOC se han beneficiado de la aplicación de la ventilación no invasiva que previene de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y mejora la mortalidad (45) (46).

1.5.1.2 Edad

El envejecimiento poblacional supone un reto para el sistema sanitario. En toda Europa, la proporción de personas ancianas está en rápido aumento. Se calcula que el grupo de edad mayor de 80 años pasará de ser del 4,7% el 2010 al 11% en el 2050 (47).

A medida que esta población crece, se espera que el número de ingresos de personas ancianas en los SMI aumente de manera progresiva. El envejecimiento tiene también implicaciones éticas, dado que en los aspectos de beneficencia y no maleficencia existe evidencia contradictoria sobre la relación entre vejez y peor pronóstico después de un ingreso en el SMI y conexión a ventilación mecánica. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada pueden tener peor evolución si no ingresan en el SMI (48) (49).

Edad y Separación del ventilador

La edad avanzada está asociada a cambios fisiológicos, como cambios musculares y esqueléticos, en la elasticidad, una reducción en el intercambio de

gases, disminución de la fuerza muscular respiratoria y de la resistencia de los músculos respiratorios, y una disminución del reflejo de la tos y la deglución (50). Todos estos cambios contribuyen a un riesgo superior de complicaciones respiratorias, y suponen una dificultad añadida para el proceso de separación del ventilador.

Sin embargo, además de la edad cronológica, hay muchos factores que pueden influir en el éxito de la separación de la ventilación mecánica. En una revisión sistemática realizada por Stieff (51), se hallaron varios predictores del weaning en personas ancianas, que incluían la presión inspiratoria máxima, el índice de respiración rápida y superficial, el balance de fluidos, la carga de comorbilidad, la gravedad de la enfermedad, los cambios enfisematosos y la albúmina sérica baja.

Comprender los factores que influyen en la separación de la ventilación mecánica y desarrollar protocolos específicos para ancianos, podría mejorar los resultados de la separación de la ventilación mecánica en estos pacientes.

Edad, fragilidad y mortalidad

Diversos trabajos han estudiado la relación entre edad y mortalidad en pacientes en ventilación mecánica invasiva. Una revisión sistemática realizada por Santa Cruz (52) de estudios publicados entre 1974 y 2015, tuvo como objetivo primario comparar la mortalidad entre dos grupos de edad, mayores y menores de 65 años. Los autores concluyeron que las personas mayores de 65 años tuvieron mayor mortalidad (*Odds Ratio* 1,80; IC95% (1.56-2.08); I² 71%).

El APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II reveló diferencias entre grupos (diferencia media de 3,07; IC95%; (2,52-3,61), I² 0%), mientras que ni la estancia en el SMI (diferencia media 1,27; IC95% (0,82-3,36), I² 82%), ni la duración de la estancia hospitalaria (diferencia media 1,29; IC95% (0,71-3,29), I² 0%) mostraron diferencias entre los dos grupos de edad. El análisis de subgrupos reveló una mayor mortalidad en las personas de mayor edad, en aquellos con SDRA (OR 1,76; IC95% (1,30-2,36), I² 0%) y en los pacientes de 70 a 80 años (OR 1,78; IC95% (1,51-2,10), I² 71%); y OR 1,96; IC95% (1,81-2,13), I² 0%, respectivamente). A pesar de que la calidad de la evidencia fue considerada baja, los autores concluyeron que la edad se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes en ventilación mecánica. Sin embargo, recientemente la evidencia científica relaciona la peor evolución en el SMI con la situación basal previa del paciente, sus comorbilidades y déficits previos, y no exclusivamente con la edad.

La fragilidad fue definida por primera vez en geriatría (53,54), como un síndrome que se caracteriza por una vulnerabilidad a los factores de estrés resultante de una acumulación de déficits fisiológicos en múltiples sistemas. Esta acumulación de déficits se traduce en un peor estado funcional y discapacidad de la persona. La fragilidad es por tanto una situación de riesgo para un empeoramiento de la salud tras la exposición a algún estresor fisiológico. Existen múltiples escalas geriátricas enfocadas a evaluar la fragilidad, y algunas de ellas han sido utilizadas en estudios en los SMI.

La fragilidad se ha relacionado con un aumento de la mortalidad en muchos ámbitos, también en los pacientes ingresados en SMI (54,55). Muscedere (56), en un metaanálisis encontró que la fragilidad se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria (Riesgo Relativo RR 1,71; IC95% (1,43–2,05); $p < 0,00001$; $I^2 = 32\%$) y mayor mortalidad al año (RR 1.53; IC95% (1,40–1,68); $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Halló una prevalencia de fragilidad en los SMI del 30%, IC95% (29 - 32), y concluyeron que los pacientes frágiles tenían menos probabilidad de ser dados de alta a domicilio que los no frágiles (RR 0,59; IC95% (0,49-0,71; $p < 0,00001$; $I^2 = 12\%$).

En la última década este enfoque se ha incorporado en los SMI de manera progresiva (57–59), y se considera que la evaluación de la fragilidad puede ayudar a los identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir malos resultados. Muchos autores consideran necesaria la valoración de la fragilidad en base a escalas geriátricas, como la Canadian Frailty Scale (CFS) junto con otras variables comunes, como son la edad, el sexo y determinan que debe incorporarse en la toma de decisiones (49,59,60). Es necesario seguir obteniendo evidencia científica sobre la evaluación clínica de fragilidad en los SMI, y desarrollar intervenciones dirigidas con objeto de preservar la independencia funcional, reducir la discapacidad y mejorar la supervivencia tras un ingreso en el SMI.

1.5.1.3 Obesidad

Predecir si un paciente obeso puede ser extubado con éxito es especialmente difícil. La obesidad disminuye la distensibilidad del sistema respiratorio, los volúmenes pulmonares inspiratorios y espiratorios, la capacidad residual funcional, la vía aérea superior y la fuerza muscular. Además, en los pacientes obesos, el consumo de oxígeno está aumentado (61,62). Mahul (63) midió el esfuerzo inspiratorio durante la separación del ventilador en una cohorte de pacientes obesos mórbidos y hallaron que el esfuerzo inspiratorio realizado en las pruebas de respiración espontánea con tubo en "T" y PSV 0 con PEEP 0 cmH₂O no eran diferente al esfuerzo inspiratorio y al trabajo respiratorio que hacían postextubación.

En este contexto, la aplicación de ventilación no invasiva profiláctica después de la extubación en los pacientes obesos disminuye el riesgo de fallo por fracaso respiratorio agudo en un 16%, así como la duración de la estancia en el SMI (64) (61).

La medición de la presión esofágica a través de sondas introducidas por la nariz evalúa la presión pleural. Esta presión es relevante para analizar la mecánica del sistema respiratorio, del pulmón y la caja torácica. Dado que la obesidad altera la mecánica pulmonar, Kacmarek (65) considera necesaria la valoración de los pacientes obesos durante la separación del ventilador mediante la medición de presiones esofágicas.

1.5.2 Relacionadas con el ingreso

Se han dedicado esfuerzos a estudiar y analizar las causas de los fallos de separación, con el objetivo de aumentar las probabilidades de éxito. A continuación, se resumen brevemente las causas identificadas en la literatura y las estrategias clínicas para combatirlas.

1.5.2.1 Prueba de desconexión

Tipo de prueba de desconexión

El tipo de prueba de respiración espontánea después de la prueba inicial de cribado podría influir en el éxito de la desconexión del ventilador. El tubo en "T" es la forma clásica de llevar a cabo esta prueba. Sin embargo, ha habido intentos de sustituirla por pruebas con presión de soporte mínima, con PEEP o sin PEEP.

Cabello (66) estudió 14 pacientes monitorizados con un catéter de termodilución y que habían fracasado previamente en una prueba de desconexión en tubo en "T". De forma aleatorizada realizó en todos los pacientes pruebas en presión de soporte, con y sin PEEP, y tubo en "T". Midió el esfuerzo inspiratorio y parámetros hemodinámicos, la mayor parte de los pacientes tuvieron éxito en presión de soporte con y sin PEEP, 11 de 14 y 8 de 14 pacientes, respectivamente. Por tanto, los autores concluyen que la prueba de respiración espontánea en presión de soporte podría ser útil en la prueba de desconexión del ventilador mecánico.

En cambio, Ladeira (67) incluyó 1208 pacientes de 9 estudios aleatorizados en un metaanálisis; valoró la evidencia como de baja calidad en cuanto a la comparación de la ventilación con presión de soporte con el tubo en "T" para la prueba de desconexión del paciente del ventilador mecánico. Concluyó que en los grupos evaluados no había diferencias en cuanto a éxito de desconexión del ventilador, mortalidad en el SMI, reintubación, tiempo de estancia y neumonía.

Otros autores, como Pellegrini (68) que llevó a cabo una revisión sistemática incluyendo 12 estudios con reparto aleatorio que engloban 2161 pacientes, calificaron la evidencia según GRADE (69) como de baja calidad y concluyeron que el procedimiento de la prueba de respiración espontánea no influía en el éxito de la desconexión del ventilador (RR 1,23; IC95% 0,94-1,61); ni en la mortalidad en el SMI (RR 1,11; IC95% 0,80-1,54); ni en el riesgo de reintubación (RR 1,21; IC95% 0,90-1,63). En un análisis de subgrupos los autores sugieren que la presión de soporte sin PEEP podría ser superior en pacientes en desconexión del ventilador simple de la clasificación de Boles (39), 1,44; IC95% (1,11-1,86). Para los pacientes en desconexión del ventilador prolongada, la pieza en "T" se asoció con una menor duración de la desconexión del ventilador: diferencia media ponderada -3,08 días; IC95% -5,24 a -0,92 días.

Subirà (70) en un estudio multicéntrico español comparó pacientes cuya prueba de desconexión fue tubo en "T" o presión de soporte. En este trabajo, los investigadores conocían la asignación de pacientes en los grupos de tratamiento, y el uso de ayuda mecánica respiratoria no invasiva a los pacientes en el grupo

de presión soporte fue mayor que en el de tubo en "T" (71). Los autores no observaron diferencias al comparar los dos métodos de desconexión.

Fossat (72) consideró que la prueba de respiración espontánea en tubo en "T" aumenta excesivamente el trabajo respiratorio del paciente. Planteó un trabajo en el que se comparan 106 pacientes aleatorizados en dos grupos, uno de ellos con prueba clásica de tubo en "T", y otro donde se hacía la prueba de respiración espontánea apoyada con un dispositivo que da oxígeno a alto flujo. No se observan diferencias en los pacientes extubados, pero los pacientes con el oxígeno a alto flujo presentaban menor probabilidad de reintubación. Los médicos a cargo de los pacientes podían administrar ventilación no invasiva según su criterio.

Decisión de extubar a paciente

Se ha observado también que la decisión de extubar al paciente, una vez que ha pasado la prueba de respiración espontánea, varía entre grupos de profesionales, y dentro de los grupos, existe también variación individual.

Cappati (73) en un estudio multicéntrico observacional incluyó a pacientes que estaban en disposición de realizar una prueba de respiración espontánea y midió el acuerdo entre dos observadores independientes sobre la capacidad del paciente de sostener la respiración espontánea, a pesar de haber protocolizado los criterios de fracaso. El índice kappa de Cohen (74) se distribuyó entre 0,46 para los médicos y 0,57 para los fisioterapeutas respiratorios, ambos calificados como acuerdo bajo y moderado (75) (76) (77).

El uso de protocolos de extubación podría ayudar a disminuir esta variabilidad, al proporcionar a los médicos unos criterios objetivos para iniciar la separación del ventilador (78), sin embargo, Krishnan (79) en un estudio prospectivo y controlado comparó los días de ventilación mecánica en dos grupos de pacientes. Un grupo de 154, con protocolos de weaning, y otro grupo 145, sometido a la práctica habitual con un número adecuado de personal médico dedicado a la separación del paciente del ventilador. Los extubados con éxito y los días de ventilación mecánica fueron similares en ambos grupos.

Blackwood (80) (81) en un metaanálisis incluyó 17 estudios con 2434 pacientes, encontró que había una menor duración del proceso de desconexión del ventilador mecánico, que correspondía a una reducción de un 70%, IC95% (27-88) en SMI con protocolos de retirada de la ventilación mecánica establecidos, comparados con los SMI que no los utilizan. Sin embargo, había una alta heterogeneidad entre estudios y la conclusión esta sometida a crítica.

1.5.2.2 Sedación y analgesia

La dosis de sedación y analgesia podría jugar un papel importante en los factores modificables de separación con éxito del ventilador mecánico.

Kress (82) en un estudio aleatorizado y controlado, reclutó 150 pacientes intubados y conectados a ventilación mecánica. Finalmente se distribuyeron 68 pacientes en el grupo intervención y 60 pacientes en el grupo control. Los autores decidieron detener la infusión de sedante de forma diaria en los pacientes del grupo de intervención. En el grupo control, la sedación se paraba a discreción

del médico responsable del paciente. La mediana de la duración de la ventilación mecánica del grupo intervención fue de 4,9 días. La misma mediana en el grupo control fue de 7,3 días; $p=0,004$. El *Hazard Ratio* de extubación del grupo de intervención respecto al grupo control fue de 1,9; IC95% (1,3-2,7); $p<0,001$. Por tanto, concluyeron que detener la infusión del sedante de forma diaria acorta el tiempo de ventilación mecánica.

Girard (83) llevó a cabo un estudio multicéntrico y aleatorizado, en el que la estrategia del grupo intervención fue detener la sedación y a continuación hacer una prueba de desconexión de forma diaria. Se reclutaron 336 pacientes. Se incluyeron 168 en el grupo intervención y 168 en el grupo control. De nuevo los autores concluyeron que la estrategia resulta útil, puesto que el *Hazard Ratio* de mortalidad durante un año del grupo intervención, respecto al grupo control, fue de 0,68 IC95% (0,5-0,92): $p=0,01$.

Burkhart (84) en un análisis secundario de un estudio monocentro aleatorizado en 113 pacientes postoperados de cirugía cardíaca atribuyó el delirio de los pacientes ingresados a la dosis de fentanilo por kilo de peso durante la operación y la duración de la ventilación mecánica. La aparición de delirio puede potencialmente aumentar los días de ventilación mecánica, y por tanto los autores concluyeron que dosis altas de fentanilo pueden relacionarse con más días de ventilación mecánica.

Mehta (85) en un análisis secundario de un estudio aleatorizado en 16 SMI médico quirúrgicas de Norte-América con 423 pacientes, objetivó un aumento en

las dosis de drogas sedantes y analgésicas durante la noche, y este aumento era un factor independiente para no reunir los criterios de la prueba de respiración espontánea, para el fallo de la prueba de respiración espontánea y de la decisión de no extubar al paciente a pesar de haber pasado una prueba de respiración espontánea. Es decir, los autores concluyeron que el uso de sedantes durante la noche influye en el retraso de la prueba de respiración.

De manera similar, Seymour (86) en un análisis secundario de un estudio en un único centro, en una cohorte prospectiva incluido en *The Awakening and Breathing Controlled randomized trial* comprobó que casi la mitad de los pacientes ventilados mecánicamente en los SMI reciben más dosis de sedación durante la noche, una práctica que se asociaba con fallos en la prueba de respiración espontánea, coma y delirio.

En resumen, la recomendación actual persigue conseguir las dosis más bajas de sedación y analgesia, especialmente durante la noche. Este objetivo se puede conseguir mediante la introducción de protocolos de sedación.

1.5.2.3 Depresión y delirio

Las características esenciales del delirio son las alteraciones de la conciencia, la atención, la cognición y la percepción. Se desarrolla en un periodo corto de tiempo (horas o días) y puede fluctuar durante el curso del día. En los pacientes críticos, puede desarrollarse de forma secundaria a múltiples causas precipitantes o predisponentes. Suele ser transitorio y reversible, pero en pacientes en el SMI puede asociarse a una disfunción cognitiva a largo plazo.

Su reconocimiento puede ser difícil y hay varios estudios que analizan su relación con un peor pronóstico.

Para identificar y medir la presencia de delirio existen distintas herramientas. La escala CAM-ICU (87) evalúa la presencia de delirio en el SMI. La escala RASS (88) mide el grado de sedación y de agitación psicomotriz de los pacientes ingresados en el SMI, y su uso está validado como instrumento clínico para dosificar la dosis de sedantes que se administran a los pacientes. Ely (89) establece que un paciente está delirando cuando puntúa entre -3 y 4 en la escala de RASS a la estimulación verbal y tiene una valoración positiva en la valoración CAM-ICU.

Por otro lado, la depresión parece tener también un papel en los fallos de desconexión. Jubran en un estudio prospectivo observacional, con una cohorte de 478 pacientes, en un hospital donde se trasladaban pacientes difíciles de extubar (90) evaluó la presencia de delirio y depresión. Encontró una proporción mayor de fallo de separación del ventilador en pacientes con depresión (61% vs. 33%, $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes fallecidos también fue mayor en la cohorte de pacientes con trastorno depresivo (24% vs 10%, $p < 0,001$). La presencia de depresión fue un factor independiente asociado a mortalidad (*Odds Ratio*, 4,3 IC95% (1,9-9,3); $p < 0,001$), no así la gravedad de los pacientes (APACHE II 1,06; IC95% (0,97-1,16); $p = 0,22$). Cuando examinó la presencia de delirio, encontró que la estancia hospitalaria fue más larga en pacientes con delirio, pero el porcentaje de pacientes fallecidos con y sin delirio fue muy parecido. Estos resultados contrastan con otros trabajos que estudian pacientes

graves ingresados en el SMI, en los que la mortalidad hospitalaria (91) (92) (93) y a los 6 meses del alta era mayor en el grupo de pacientes con delirio.

Lin (91) en un estudio de un único centro con 102 pacientes, mediante un análisis de regresión logística multivariable, calculó la *Odds Ratio* de mortalidad de los pacientes con delirio, respecto a los que no lo presentaban, y halló un claro incremento de riesgo de muerte asociado a la presencia de delirio *Odds Ratio* 13; IC95% (2,69-62,91).

En otro trabajo, Ouimet (92) evaluó 764 pacientes de un SMI canadiense. Los pacientes con delirio tenían más mortalidad en el SMI (20% vs 10%, $p < 0,005$) y en el hospital (31% vs 24%, $p < 0,005$). La *Odds Ratio* de mortalidad en los pacientes con delirio, respecto a los que no tenían delirio fue de 1,47; IC95% (1,15-1,89); $p < 0,001$. Este cálculo tenía en cuenta el efecto de la edad y la gravedad de los pacientes con la escala APACHE II.

También, Shehabi (93) en un análisis secundario de un estudio multicéntrico aleatorizado y doble ciego, con 68 SMI y 354 pacientes, comprobó que la mortalidad era menor en los pacientes sin delirio comparado con los que tenían delirio (15 de 126 (11,9%) vs 69 de 228 (30,3%); $p < 0,001$). La duración del delirio, además, estaba relacionada con la mortalidad.

Finalmente, Ely (89) en un estudio prospectivo con 224 pacientes, de los que el 81% desarrollaba delirio en algún momento de su estancia en SMI, observó que los pacientes con delirio tenían una mayor mortalidad a los 6 meses que los pacientes que no desarrollaban delirio (34% vs 15%, $p = 0,03$). Después de tener

en cuenta la edad, severidad de la enfermedad, coma, comorbilidad y uso de sedantes y analgésicos; el delirio en este trabajo fue un factor independiente de mortalidad a los seis meses, *Hazard Ratio* 3,2; IC95% (1,4-7,7); p=0,008.

En resumen, la presencia de delirio se ha asociado a peores resultados a corto y a largo plazo. La prevención e identificación temprana son necesarias. Se carece de estrategias eficaces y probadas para el tratamiento del delirio, aunque existen evidencias que apoya el uso de algunas intervenciones no farmacológicas (94).

1.5.2.4 Fallo cardíaco

La condición cardiovascular del paciente juega un papel importante en la separación del ventilador.

La presión enclavada pulmonar es una estimación indirecta de la presión de la aurícula izquierda (95). La presión en la aurícula izquierda se eleva en los episodios de fallo cardíaco (96). Así, Lemaire (97) estudió 15 pacientes con EPOC y enfermedad cardíaca que se estaban recuperando de una descompensación cardiopulmonar. Cuando colocaba a los pacientes en prueba de respiración espontánea (tubo en "T") la presión enclavada pulmonar subía (de 8 ± 5 a 25 ± 13 mmHg, $p < 0,001$) implicando un aumento de la presión de la aurícula izquierda coincidente con la prueba de respiración espontánea.

La saturación venosa mixta es un parámetro hemodinámico que evalúa el índice cardíaco y el transporte de oxígeno a los tejidos (98). Jubran (99)

monitorizó la saturación venosa mixta en 8 pacientes que fallaron una prueba de desconexión del ventilador y 11 pacientes que toleraron dicha prueba y fueron extubados con éxito. La saturación venosa mixta en ambos grupos antes de la prueba de desconexión no era diferente ($p=0,28$). Los pacientes que fallaron la prueba no eran capaces de aumentar su transporte de oxígeno, en parte por sobrecarga de ambos ventrículos.

De Meirelles (100) incluyó 10 estudios en un análisis sistemático. Los pacientes que desarrollaban fallo en la extubación tenían una mayor razón E/e' (ratio para la estimación de la precarga del ventrículo izquierdo hecha mediante ecocardiografía) (101), comparándolos con los que no lo desarrollaban. Sin embargo, no había diferencias en otros parámetros de fallo diastólico. Es preciso tener en cuenta que los 10 estudios eran muy heterogéneos ($I^2 = 87\%$; $p<0,001$) (102).

Otros trabajos han revisado la relación entre fracción de eyección y fallo de desconexión. Moschietto (103) en un estudio observacional prospectivo con 68 pacientes ventilados durante más de 48 horas (en los que excluyó sujetos con pobre ventana ecográfica, taquicárdicos y con patología valvular severa, entre otros), objetivó que los pacientes que fallaron la prueba de respiración espontánea tenían una relación más alta de la ratio E/e' comparados con los que tenían éxito. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo no se asoció a fallo de desconexión del ventilador mecánico. Sin embargo, este estudio no se validó con un grupo de pacientes independiente.

Thille (104), llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariable en un estudio prospectivo con 310 pacientes que se extubaron de forma programada. La *Odds Ratio* para reintubación en 7 días o menos del grupo con fracción de eyección menor o igual al 30%, respecto a los que tienen mayor fracción de eyección, fue de 5,23; IC95% (1,65-16,6); $p= 0,005$, concluyendo que la fracción de eyección baja se asocia a más riesgo de fallo de separación del ventilador.

Autores como Farghaly (105) argumentan que es difícil detectar fallo cardíaco por medios tradicionales durante la desconexión del paciente del ventilador mecánico, puesto que estos medios son operador dependiente, carecen de sensibilidad y muy a menudo son invasivos, hecho que modifica de nuevo los resultados.

Se ha intentado también encontrar correlación entre el NT-proBNP y el fallo de desconexión. Grasso (106) en un estudio piloto con 19 pacientes evaluó la utilidad del NT-proBNP, un péptido que aumenta sus niveles en sangre cuando se produce fallo ventricular izquierdo, durante la prueba de respiración espontánea. Los pacientes con disfunción cardíaca elevaban los niveles del NT-proBNP; y 24 horas después volvían a los valores que tenían antes de la prueba de respiración espontánea.

Mekontso (107) valoró la capacidad de predecir la desconexión del ventilador mecánico del BNP. El BNP valora sobrecarga de volumen (108) (109) (110). Se incluyeron 102 pacientes consecutivos. Mediante regresión logística identificaron altos valores de BNP como factor independiente para fallo de desconexión del

paciente del ventilador mecánico BNP, por 100 pg/mL, *Odds Ratio* de 1,90; IC95%, (1,40-2,62); $p < 0,001$). Los pacientes con niveles de BNP por encima de 275 pg/mL tenían un tiempo de desconexión del ventilador mecánico más prolongado. La proporción de pacientes muertos era más elevada en pacientes con niveles de BNP más altos. En este estudio se excluyó a los pacientes en fallo renal, traqueostomizados y con patología neuromuscular. Este trabajo sin embargo tiene varias limitaciones, dado que después de la aleatorización los investigadores conocían el grupo de tratamiento y no consta que tuvieran muestra de validación del modelo (111).

Zapata (112) comparó la capacidad de BNP y NT-proBNP para predecir fallo de weaning debido a fracaso cardiaco antes de una prueba de respiración espontánea. Incluyó 100 pacientes en ventilación mecánica durante más de 48 horas que además habían hecho una prueba de respiración espontánea; 32 fallaron la prueba, 20 debido a fallo cardiaco y 12 por fallo respiratorio. Los niveles de BNP y NT-proBNP fueron más altos en los que tenían fallo cardiaco comparados con los que tenían fallo respiratorio o los que tenían éxito en la prueba de respiración espontánea. Los niveles altos de BNP eran un mejor predictor de fallo de la prueba de respiración espontánea, antes de realizarla, debido a fracaso cardiaco ($p=0,01$). El incremento de niveles de BNP, antes y después de la prueba de respiración espontánea, diagnosticaba el fallo de la prueba debido a fracaso cardiaco ($p=0.009$).

Chien (113), en una muestra inicial de 52 pacientes intubados que se estaban restableciendo de un fallo respiratorio agudo, observó que los pacientes que

fallaban la extubación presentaban un porcentaje de elevación más alto de BNP, respecto al grupo que se extubaban con éxito. Una elevación menor del 20%, después de la prueba de respiración espontánea, obtenía un área bajo la curva ROC de 93%, con valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 91%, 88%, 97%, 70% respectivamente para predecir éxito de extubación. Estos resultados fueron validados en una cohorte independiente de 49 pacientes. Sin embargo, la capacidad del BNP y el NT-proBNP para diagnosticar fallo ventricular podría estar limitada en pacientes graves por diversos factores: edad, sexo femenino y disfunción renal (114).

Finalmente, Mekontso (115) en un estudio aleatorizado controlado y multicéntrico con 304 pacientes, comparó dos estrategias de separación del ventilador. El grupo intervención con furosemida y acetazolamida, guiado por los niveles de BNP; y el grupo control, con la decisión médica habitual. El tiempo hasta la extubación con éxito fue menor en el grupo intervención (58,6 horas; IQ [23,3 a 139,8] vs. 42,4; IQ [20,8 a 107,5] horas; $p=0,034$). No se detectaron diferencias de mortalidad entre los dos grupos, y los autores concluyen que esta estrategia puede acortar el tiempo hasta la extubación en un grupo seleccionado de pacientes.

1.5.2.5 Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

El Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo (116) (SDRA) está producido por un daño agudo inflamatorio en el pulmón que da lugar a un aumento de la

permeabilidad vascular pulmonar, aumento del peso pulmonar y pérdida de parénquima pulmonar aireado (117).

En 1994, se estableció un consenso sobre los criterios diagnósticos del SDRA (118). Unos años más tarde, en el 2000, se demuestra que la ventilación con volúmenes corrientes de 6-8 mL/Kg producen una menor mortalidad que los usados tradicionalmente de 10-15 mL/Kg (9).

En el año 2012, una conferencia de consenso modifica los criterios diagnósticos de la conferencia de 1994 (119), y en el 2013, Guerin (120) (121) comprueba la eficacia del tratamiento con decúbito prono en la mejora de la mortalidad.

Los criterios de gravedad de SDRA se definen en base a la alteración del intercambio de gases (117) (122).

Recientemente la pandemia por SARS-CoV-2 ha provocado un aumento exponencial en los pacientes afectos de SDRA. Comunicaciones europeas y americanas señalan que los pacientes con Covid-19 y SDRA necesitan de intubación orotraqueal y ventilación mecánica prolongadas (123). Los pacientes de más de 65 años y obesos con índice de masa corporal de más de 30 tenían más dificultades en la separación del ventilador mecánico (124). Los pacientes más ancianos presentan más mortalidad que los jóvenes (125). El SDRA es una de las principales causas de muerte en la infección por SARS-Cov-2.

En resumen, los pacientes con SDRA suelen tener una intubación más prolongada, sin embargo, Tobin (17) recomienda evaluar sistemáticamente la capacidad del paciente para tolerar una prueba de respiración espontánea.

1.5.2.6 Fallo neurológico

Los pacientes intubados a causa de una enfermedad neurológica manejan mal las secreciones respiratorias y esto supone una dificultad en la separación del ventilador.

Coplin (126) realizó un estudio observacional con 136 pacientes, en los que 99, el 77%, se extubaron dentro de las 48 horas posteriores a considerarlos preparados para ser extubados, y 37, el 27%, permanecieron intubados durante una mediana de 3 días (intervalo intercuartil entre 2 y 19 días). Los autores observaron que los pacientes con retraso en la extubación tenían más neumonías (38% vs 21%, $p < 0,05$), con una proporción similar de reintubaciones: 17 de 99 pacientes (17.2%) sin retraso en la extubación y 7 de 37 (18.9%) con retraso en la extubación ($p = 0,8$). La mortalidad fue mayor en el grupo con retraso en la extubación: 10 (27,0%) vs 12 (12,1%) en el grupo de ausencia de retraso, $p = 0,04$. No obstante este estudio, por ser observacional, carece de reparto aleatorio y los autores no realizaron un análisis de regresión para control de factores de confusión.

Khamiees (127) en un estudio prospectivo con 91 pacientes con distintas patologías, y mediante un modelo de regresión logística, identificó las

secreciones excesivas por el tubo endotraqueal y a la fuerza escasa para toser como factores predictores de fallo de extubación.

Wang (128) hizo un metaanálisis en pacientes neurológicos para evaluar predictores de fallo de extubación, incluyó 9 estudios con 928 pacientes de cohortes prospectivas y retrospectivas. Los predictores de fallo de extubación fueron: neumonía, atelectasias, la ventilación mecánica durante más de 24 horas y una escala de Glasgow entre 7-T y 9-T, *Odds Ratio* 4,96; IC95% (1,61-15,26); $p=0,005$), y la incapacidad de obedecer órdenes, *Odds Ratio* 2,07; IC95% (1,15-3,71); $p=0,02$).

Así, en pacientes neurológicos aunque superen una prueba de respiración espontánea no deben extubarse si tienen un exceso de secreciones o bien dificultades en la vía aérea superior (39). Sin embargo, el retraso en la retirada del tubo endotraqueal cuando el paciente cumple criterios de extubación puede aumentar las complicaciones.

1.5.2.7 Miopatía del paciente crítico

Los pacientes en ventilación mecánica pueden padecer miopatía que complica la separación del ventilador. De Jonghe (129) en un estudio multicéntrico de casos y controles, identificó factores de riesgo de miopatía en pacientes intubados: el sexo femenino, *Odds Ratio* 4,66; IC95% (1,19-18,30); $p=0,02$, el número de días con disfunción de dos órganos o más, *Odds Ratio* 1,28; IC95% (1,11-1,49); $p<0,001$, los días en ventilación mecánica, *Odds Ratio* 1,10; IC95%

(1,00-1,22); $p=0,049$ y la administración de corticoides, *Odds Ratio* 14,90; IC95% (3,20-69,80); $p<0,001$.

Además, los pacientes en ventilación mecánica pueden experimentar una disfunción diafragmática (130–136) y atrofia (137), que dificultan la desconexión del paciente del ventilador (133).

Así, Laghi (138) en un estudio con 19 pacientes, 11 en los que había fallado la desconexión del ventilador mecánico y 8 en los que había tenido éxito, comparó el cambio en la presión transdiafragmática en los dos grupos de pacientes, como medida de fatiga diafragmática. Concluyó que no había diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de pacientes. Sin embargo, el estudio carecía de potencia estadística para sacar conclusiones definitivas.

Dres (139) ingresó 330 pacientes no seleccionados en un periodo de 8 meses; 184 pacientes se ventilaron durante más de 24 horas, y 76 pacientes de estos se incluyeron para estudio. Los pacientes recibieron ventilación mecánica durante una mediana de 4 días. En el período de la primera prueba de respiración espontánea, 48 pacientes (63%, IC95% 52-73) tenían disfunción diafragmática. Los pacientes con disfunción diafragmática estaban incluidos más frecuentemente en los grupos de *weaning* prolongado y *weaning* difícil que en *weaning* simple según la clasificación de Boles (39). También, estos pacientes con disfunción diafragmática tenían más mortalidad en el SMI y hospitalaria (17% vs 10%, $p=0,02$).

Hermans (140) en un estudio con 227 individuos de una cohorte total de 445, comparó pacientes ingresados en el SMI mediante *propensity score* (141) (142)(143). Los pacientes sin debilidad muscular, en relación con los que la tenían, presentaban mayores tasas de supervivencia durante de la separación del ventilador (*Hazard Ratio* 0,709; IC95% (0,549-0,889); $p=0,009$); supervivencia de SMI (*Hazard Ratio* 0,698; IC95% (0,553-0,861); $p=0,008$) y alta hospitalaria (*Hazard Ratio* 0,680; IC95% (0,514-0,871); $p=0,007$). La mortalidad a un año también fue mayor en el grupo con debilidad muscular (30,6% vs. 17,2%; $p=0,015$).

En resumen, existen múltiples evidencias que la alteración muscular afecta a la desconexión del ventilador mecánico.

1.5.2.8 Traqueotomía

Un procedimiento habitual en los pacientes que fallan la separación del ventilador de forma prologada es la traqueostomía o traqueotomía. Frutos-Vivar (144) estimó la prevalencia y el pronóstico en una cohorte heterogénea de 5081 pacientes de un total de 361 SMI en 12 países. El 10,7% tenían una traqueotomía. Calcularon mortalidad mediante regresión logística; la práctica de la traqueotomía estaba relacionada con la supervivencia en el SMI (*Odds Ratio* 2,22; IC95% (1,72-2,86). La mortalidad hospitalaria fue la misma en el grupo con traqueotomía y en el de sin traqueotomía (39% vs 40%; $p=0,65$).

Jubran (145) aleatorizó 316 pacientes, en desconexión prolongada del ventilador mecánico en dos grupos, presión soporte y traqueotomía. El periodo

del estudio fue de 10 años. El método de aleatorización fue por bloques, previa estratificación, y mediante sobres cerrados. La mortalidad de ambos grupos a 6 y 12 meses fue equivalente. A 6 meses fue de 55,92% vs 51,25%; diferencia de 4,67%, IC95% (6,4-15,7), y a 12 meses, la mortalidad fue 66,45% vs 60,00%; diferencia de 6,45%; IC95% (4,2-17,1).

1.5.2.9 Métodos ventilatorios empleados

El modo ventilatorio empleado en los pacientes en separación del respirador podría influir en el fracaso del procedimiento. Brochard (34) comparó tres métodos ventilatorios, presión de soporte, SIMV y tubo en "T" en un estudio aleatorizado, mediante sobres cerrados y estratificado según el centro, la enfermedad del paciente y la presencia de traqueotomía. Los autores incluyeron 109 pacientes que no habían superado una prueba de tubo en "T" de 2 horas. No observaron diferencias en cuanto a la mortalidad entre los tres grupos de pacientes. La probabilidad de permanecer conectado a ventilación mecánica era menor en el grupo de presión de soporte, *log-rank* $p < 0,03$. El grupo de SIMV tenía más pacientes con EPOC. Este desequilibrio podría haber influido en el éxito de la presión de soporte. Desde entonces se han diseñado nuevas formas de llevar a cabo la separación del paciente del ventilador, automatizando el proceso y reduciendo la participación del médico en la decisión final de extubar al paciente. El sistema *SmartCare* (146) programa la ayuda que recibe el paciente para que mantenga unos parámetros de frecuencia respiratoria, volumen corriente y presión parcial de dióxido de carbono en un rango que, clínicamente, se considera zona de confort. Cuando permanece en esa zona de

seguridad durante un tiempo prefijado, el ventilador mecánico, de forma automática ejecuta una prueba de respiración espontánea, y si el paciente la tolera, la máquina devuelve un mensaje al terapeuta calificando al paciente como preparado para separar del ventilador. Finalmente es el médico el que decide llevar a cabo la extubación. Lellouche (147) en un estudio aleatorizado multicéntrico controlado y estratificado por centro y patología de base que incluía 144 pacientes, comparó la desconexión que se hacía con *SmartCare* contra la llevada a cabo mediante el protocolo habitual del centro en presión de soporte. El tiempo de desconexión del ventilador mecánico en la rama de desconexión automatizada fue menor: de 5 a 3 días de mediana ($p= 0,01$), la duración total de la ventilación mecánica fue de 12 a 7,5 días, ($p= 0,003$) y la mediana de estancia en el SMI fue de 15,5 a 12 días ($p= 0,02$). La proporción de reintubación a las 72 horas fue de un 16% (12 pacientes) en el grupo de desconexión automática y de 23% (16 pacientes) en el grupo de desconexión con la práctica habitual, $p= 0,4$. No se detectaron diferencias de sedación entre los dos grupos. Schadler (148) en un estudio prospectivo en un solo centro con pacientes intubados al menos 9 horas; aleatorizó 300 sujetos en dos grupos iguales: desconexión automática del ventilador mecánico versus desconexión del ventilador mecánico con protocolo escrito. No se observaron diferencias estadísticamente significativas. El subgrupo de pacientes con cirugía cardíaca tenía menor tiempo de ventilación en el conjunto de pacientes con desconexión automática, (24, rango (18–57) vs 35, rango (20–93) horas; $p=0,035$). Spieth (149) en una comparación entre los métodos convencionales y los nuevos métodos ventilatorios encontró una reducción del tiempo de desconexión del

ventilador del 32%. Burns en un metaanálisis (150) consideró 10 estudios con ventilación con *SmartCare*, dos de ellos con alto riesgo de sesgo, objetivó que los métodos de desconexión automáticos, comparados con los no automáticos, disminuyen el tiempo de empleado para la desconexión del ventilador (diferencia media -2.68 días, IC95%((-3,99) – (-1,37)) y el tiempo para la extubación con éxito (diferencia media -0,99 días, IC95% ((-1,89) – (-0,09)). Sin embargo, los autores califican el efecto estimado como impreciso. Rose (151) en un metaanálisis sobre el uso de sistemas de ventilación con retroalimentación como *ASV* y *SmartCare*, con 15 estudios aleatorizados y controlados concluyó que acortan el tiempo de desconexión del ventilado, aunque los estudios fueron heterogéneos.

1.5.2.10 Humidificación

La humidificación del gas inspirado es un requerimiento necesario en ventilación mecánica (152). Se necesitan dispositivos que proporcionen calor y humedad a las vías respiratorias. Sin embargo, estos instrumentos podrían interferir en la mecánica ventilatoria de los pacientes en separación del ventilador. Así, Manthous (153) midió la resistencia de los sistemas de intercambio de calor y humedad de aire inspirado en pacientes ventilados. La resistencia de estos dispositivos aumenta al doble del basal cuando se utilizaban durante más de 24 horas, y los autores especulan con la dificultad para la desconexión de la ventilación mecánica en pacientes con estos dispositivos. Campbell (67) evaluó el espacio muerto de los intercambiadores de humedad y calor en pacientes con respiración espontánea en presión de soporte. Concluye

que los pacientes tienen que aumentar su frecuencia respiratoria y volumen minuto para mantener constante su ventilación alveolar. Girault (154) en un estudio prospectivo aleatorizado y controlado, en 11 pacientes con EPOC y sometidos a intercambiadores de calor y humedad, con cuatro secuencias de presión de soporte objetivó un aumento del trabajo respiratorio y acidosis respiratoria, que no se podía compensar en los pacientes difíciles de separar del ventilador. La recomendación es utilizar intercambiadores de calor y humedad que reduzcan el espacio muerto.

1.6 Predictores del éxito de la separación

Los estudios de predicción de extubación están a menudo limitados por la metodología empleada. En muchos trabajos el número de pacientes no es suficiente para sacar conclusiones y la falta de ciego hace sobreestimar la capacidad de los índices para una predicción precisa (155). MacIntyre (14) y la *task force* (156) no recomiendan que la decisión del éxito o fracaso de una prueba de respiración espontánea se base únicamente en un parámetro de predicción. Tanios (157) sugiere también que tener en cuenta un solo parámetro podría retrasar la extubación del paciente.

Las medidas de trabajo respiratorio podrían ser útiles durante el test de respiración espontánea (158). Jubran (159) estudió el esfuerzo que realizan los pacientes que fracasan en la prueba de respiración espontánea. El esfuerzo de estos pacientes difiere del de los pacientes que tienen éxito. En estos últimos el producto presión-tiempo no cambia. Vallverdú (160) estudió 217 pacientes en

ventilación mecánica que reunían criterios de desconexión del ventilador mecánico en un población heterogénea. Mediante análisis discriminante de parámetros de mecánica respiratoria los autores predecían éxito de desconexión del ventilador. Conseguían una clasificación adecuada del 93% en pacientes con EPOC, 76% en pacientes con fallo respiratorio agudo y 74% en pacientes neurológicos. La proporción de pacientes reintubados fue de hasta el 15%. Estas predicciones no fueron validadas en una muestra externa. Kacmarek (65) en un grupo seleccionado de pacientes considera útiles las medidas de presiones esofágicas.

1.7 Mortalidad relacionada con el ingreso en el SMI

Según el *National Quality Forum and the Hospital Quality Alliance*, anualmente ingresan 4 millones de personas en los SMI de Estados Unidos, con una mortalidad comunicada de entre el 8 y el 19% (161).

En Reino Unido, aproximadamente 120.000 pacientes ingresan en los SMI de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte cada año; y el 77% sobreviven para salir del hospital (162). Otros estudios europeos comunican porcentajes de mortalidad mayores, entre el 20% y el 43% (163).

Esta variación de la mortalidad reportada se debe a muchos factores. En primer lugar, se asocia con el nivel asistencial del centro y del país que comunica los datos. Se relaciona también con la cohorte estudiada, los motivos que ocasionan el ingreso en el SMI, la procedencia de los pacientes (existe mayor mortalidad entre los procedentes de las plantas de hospitalización respecto a los

procedentes de urgencias o quirófano programado), la severidad (122), la edad y la fragilidad (48) (164), y las complicaciones durante el ingreso, entre otros. Esta variabilidad complica la interpretación y comparación de los resultados.

La mortalidad en la planta de hospitalización tras el alta del SMI es un parámetro de calidad (165). Se define como una mortalidad inesperada o evitable, y ha sido denominada en ocasiones mortalidad oculta. Esta mortalidad oscila entre el 6% y el 27% (165) (166). Está relacionada con factores que suceden durante la estancia en el SMI o después, y que incluye la fragilidad o peor reserva fisiológica antes del ingreso, la patología que causó el ingreso o el grado de dependencia de los cuidados de enfermería tras el alta del SMI. Algunos autores concluyen que la transferencia a unidades de cuidados intermedios de un grupo seleccionado de pacientes, tras el alta del SMI, contribuyen a mejorar esta mortalidad. En la definición de mortalidad oculta no suelen incluirse aquellos pacientes que son dados de alta del SMI con órdenes de no resucitación, y que fallecen de manera esperada en planta de hospitalización. La mortalidad oculta y el fallecimiento de los pacientes con órdenes de no resucitación son los responsables de las diferencias entre la mortalidad en el SMI y en el hospital que aparecen en los trabajos que evalúan la mortalidad de los pacientes sometidos a ventilación mecánica (167). Finalmente, los supervivientes de los SMI tienen también una longevidad reducida a largo plazo tras el alta hospitalaria, en comparación con la población general. La identificación de los parámetros al alta de los SMI que se asocian a los malos resultados a largo plazo puede resultar útil para orientar la planificación

del alta y las intervenciones dirigidas en un subgrupo de riesgo. Algunos trabajos identifican la edad y comorbilidad, la transfusión de concentrados de hemáties, la duración total de estancia en el SMI, la hipoproteinemia, la plaquetopenia y la anemia, o los biomarcadores elevados como el NT-ProBNP como factores asociados a un riesgo mayor de muerte al año tras el alta del SMI (168) (169).

1.8 Evaluación de la mortalidad, instrumentos estadísticos

Para evaluar la mortandad en el SMI es necesario calcular y comunicar la mortalidad de los pacientes. Además, se pretende evaluar la mortalidad estudiando los factores de riesgo (toda variable que aumenta la probabilidad de presentación de un efecto) y los factores confundidores (aquellos que generan una asociación espuria entre una exposición y un efecto).

En primer lugar, para calcular la mortalidad, pueden utilizarse el número de pacientes fallecidos, el porcentaje de pacientes fallecidos, la probabilidad de fallecer, la *odd* de fallecer, el riesgo de muerte, la tasa de mortalidad, el riesgo relativo de mortalidad (170) (171), las curvas de Kaplan-Meier (172), la *Odds Ratio* de mortalidad (173) (174), el *Hazard Ratio* de mortalidad (172) (171), metaanálisis de mortalidad (175), los días libres de ventilación mecánica (176) (177) entre otros. Todos ellos son sistemas distintos que aportan información distinta y complementaria.

En segundo lugar, para intentar eliminar el efecto de los factores confundidores y los sesgos de elección en los estudios experimentales, se asignan los pacientes a los grupos en consideración de forma aleatorizada. El procedimiento

más adecuado para la aleatorización es la forma total, esta asignación garantiza que todos los pacientes tienen la misma probabilidad de pertenecer al grupo control o tratamiento. La aleatorización por bloques, en la que se asignan el mismo número de pacientes al grupo control y de tratamiento disminuye el control de los factores de confusión. La aleatorización por medio de sobres cerrados no es un método adecuado de aleatorización. Otro problema que afecta al control de la confusión es el mantenimiento del ciego en los grupos control y de tratamiento por las características de nuestros pacientes.

En tercer lugar, para evaluar factores de riesgo y factores confundidores se utiliza regresión logística y regresión Cox, entre otras. Es muy importante señalar que todos estos conceptos no tienen el mismo significado, ni son intercambiables entre sí (171) (178–180).

La forma más sencilla para el médico clínico de entender y comunicar la mortalidad de los pacientes ingresados en el hospital es mediante el número de pacientes fallecidos, o el porcentaje de pacientes fallecidos en relación con el total de pacientes ingresados. Sin embargo, es conocido que estas definiciones tienen limitaciones. Por ejemplo, las magnitudes absolutas solo valen para el grupo al que se refieren y no admiten comparaciones entre grupos; los porcentajes de pacientes fallecidos no son útiles cuando el tiempo de seguimiento de los pacientes es variable; el alta del SMI o del hospital es un evento que varía en el tiempo y depende del criterio subjetivo del médico e incluso de la disponibilidad de recursos, entre otros.

Es preciso utilizar modelos matemáticos más elaborados para conseguir una aproximación más precisa de la realidad. La elección de un determinado diseño de estudio, ecuación o modelo estadístico para valorar mortalidad hospitalaria tiene influencia en la conclusión final (40) (117) (120,171) (178–180).

Schoenfeld (181) reivindica que el método de análisis para los estudios de mortalidad en el SMI debería ser las proporciones de los pacientes fallecidos, y que los estudios tendrían que emplear regresión logística (174), la prueba de Ji-cuadrado es un caso particular de regresión logística. Los métodos de supervivencia, como la regresión de Cox (172,182) o el análisis competitivo (172) no le parecen adecuados. Argumenta que, puesto que el tiempo de hospitalización en el SMI “no beneficia” al paciente, no se deberían realizar análisis estadísticos que incluyan el tiempo de estancia en el SMI. Este autor considera por tanto al SMI un espacio atemporal, y no contempla que los días transcurridos en el SMI pueden perjudicar al paciente, obviando el riesgo derivado de la estancia. Numerosos estudios calculan mortalidad con regresión logística e incluyen variables temporales en la ecuación (40,183–185).

Actualmente numerosos trabajos sobre tratamientos que influyen en la mortalidad de pacientes ingresados en el SMI no utilizan regresión logística sino que usan regresión de Cox y curvas de Kaplan-Meier, como Guerin (120) en el estudio sobre terapia de decúbito prono en pacientes con SDRA, y Grasselli (186) para evaluar mortalidad en pacientes con SDRA y Covid-19 porque consideran que sí es relevante el tiempo transcurrido. De esta manera, recientemente nuestro grupo (187), junto con otros investigadores catalanes,

comunica mortalidad en el SMI en una cohorte de pacientes covid con varios tipos de terapia de oxígeno administrada de forma no invasiva. En otras disciplinas, como los estudios que evalúan la eficacia de quimioterapia para pacientes oncológicas se utiliza desde hace años regresión de Cox y curvas de Kaplan-Meier (188), que evalúan el suceso contrario a estar vivo si el paciente estaba vivo el día anterior.

Finalmente, para valorar mortalidad en el SMI, se utiliza en ocasiones el concepto de días libres de ventilación mecánica (40,176,189), que se define como días de paciente vivo sin estar conectado a ventilación mecánica. Schoenfeld (176) concluye que puede ser una aproximación adecuada a la realidad de la mortalidad en el SMI con un menor tamaño de la muestra, sin embargo, Contentin (190) y Yeha (177) argumentan que esta estimación de mortalidad incluye una excesiva variación y no resulta útil para valorar mortalidad. Es evidente que el uso de los días libres de ventilación mecánica para evaluar mortalidad es un método muy impreciso, y que en caso de utilizarse deben tenerse en cuenta sus limitaciones.

En resumen, la valoración estadística de los conceptos de mortalidad y factores asociados es compleja. Someter el análisis de mortalidad hospitalaria a distintos modelos estadísticos pone a prueba la validez de las conclusiones alcanzadas mediante dichos modelos matemáticos. Los distintos instrumentos aportan información diversa con distintas limitaciones que es preciso tener en cuenta en la elaboración de las conclusiones.

2 Justificación

La ventilación mecánica invasiva (VMI) es una estrategia terapéutica útil en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, con capacidad demostrada de salvar vidas. Sin embargo, su uso se ha relacionado con eventos adversos. Las complicaciones de la VMI se han enlazado de manera directa con el tiempo de empleo. Acortar el tiempo de conexión a la VMI es necesario para mejorar la morbimortalidad.

El período de tiempo dedicado a la separación del paciente del ventilador o *weaning*, corresponde a un proceso complejo, a pesar de su relevancia, no está rigurosamente definido. Además, no están correctamente identificados los factores que tienen impacto en el éxito o en el fracaso. En cambio, es sabido que los fallos en la separación del paciente del ventilador se han asociado a un incremento de la morbilidad y la mortalidad.

El objetivo de este trabajo es el estudio del proceso de separación del paciente de la VMI, y de los factores que tienen impacto en la supervivencia. Aportar evidencia científica que permita generar conocimiento sobre este proceso puede contribuir a mejorar la práctica clínica e individualizar las decisiones sobre cómo y cuándo iniciar la separación del ventilador para obtener la mayor garantía de éxito.

3 Hipótesis

La definición de WIND clasifica los pacientes conectados a ventilación mecánica invasiva en 4 grupos en función del tiempo transcurrido entre la primera prueba de desconexión y la extubación exitosa. Según el estudio WIND, los grupos 1,2 y 3 tienen una mortalidad progresivamente mayor. Sin embargo, la clasificación de WIND no considera en el cálculo de mortalidad el tiempo que el paciente permanece en riesgo de fallecer.

Nuestra hipótesis es que al incluir en el cálculo estadístico el tiempo en riesgo de fallecer, la clasificación de WIND no discrimina grupos de mortalidad.

4 Objetivo

Principal: Estudiar la mortalidad en los grupos de WIND considerando el tiempo en riesgo de fallecer de los pacientes.

Secundario: Analizar el impacto de la edad, la gravedad medida en términos de SAPS 3 y los días de ventilación mecánica en el riesgo de fallecer.

5 Metodología

Para realizar el siguiente proyecto de tesis doctoral, se realizó un registro de todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva, durante distintos períodos. El registro, es un estudio de cohortes en un solo centro, analítico, prospectivo con inclusión consecutiva de pacientes en los que se realizó ventilación mecánica invasiva durante tres períodos distintos.

La primera cohorte corresponde a los pacientes ingresados entre el 1/4/2017 y el 31/12/2017 (datos publicados anexo 1). La segunda cohorte incluye la primera cohorte y los pacientes ingresados entre el 1/5/2019 y el 28/2/2020. Ambas son cohortes heterogéneas de pacientes.

La tercera cohorte corresponde a los pacientes ingresados entre el 1/3/2020 y el 31/12/2020 infectados por SARS-CoV-2 y en ventilación mecánica ingresados en el SMI. La primera ola pandémica (marzo y abril de 2020) ocasionó una ampliación de la capacidad de críticos, pasando de 32 camas de críticos de adultos, 12 de cuidados intensivos pediátricos y neonatales y 24 de Semicríticos, hasta la cifra máxima de 106 camas. El equipo médico fue multidisciplinar, liderado por el Servicio de Medicina Intensiva, con los Servicios de Anestesiología, Cardiología, Urgencias y Pediatría. En el mes de junio se desactivaron progresivamente estos equipos y las ampliaciones que conformaron el SMI. Todos los pacientes ingresados en las 106 camas se incluyen como pacientes ingresados en el SMI.

Criterios de inclusión y exclusión

Estudiamos a los pacientes de más de 18 años, más de 24 horas de intubación y ventilación mecánica invasiva. Todos los pacientes recibían ventilación mecánica con intubación orotraqueal al inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes no intubados o que solo recibieron ventilación no invasiva.

Tamaño de la muestra

Se anticipaba recoger 10 pacientes por efecto analizado. Se estimaba analizar un total de 3 variables por grupo (hay 4 grupos en la clasificación WIND), con una pérdida estimada del 15%. Se prevé a una muestra de 250 pacientes. En el momento de iniciar el estudio, el número de ingresos anuales en el SMI era alrededor de 550 pacientes al año, de los que aproximadamente el 80% corresponden a pacientes intubados y ventilados mecánicamente. La aparición de la pandemia por SARS-CoV-2 ocasionó una ampliación del Servicio de Medicina Intensiva con mayor número de ingresos.

Recogida de información

Se recogieron en una base de datos (Access 2010, Microsoft) variables personales y de enfermedad de base de los pacientes, día de ingreso en el hospital y en el SMI, día de intubación y día de primera prueba de desconexión del ventilador, día de extubación, escalas de gravedad (SAPS-3), tipo de prueba de desconexión del ventilador (tubo en T), día de colocación de la traqueostomía, día de salida del SMI, día de alta del hospital.

Comité de Ética

El estudio fue aprobado por el comité de ética del IIB Sant Pau, con el código IIB Sant Pau-FAC-2016-89. Se pidió el consentimiento informado mediante una hoja informativa para obtener datos de los pacientes, puesto que el estudio no tenía ninguna intervención.

Análisis estadístico

Se utilizó Stata 16 como paquete estadístico (StataCorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA. Copyright 1985-2019 StataCorp LLC.). Se llevó a cabo un análisis descriptivo (mediana, intervalo intercuartil e intervalos de confianza al 95% según corresponda). Para estudiar mortalidad, se utilizó el riesgo de muerte o incidencia acumulada (cociente entre el número de muertos y el total de pacientes evaluados, de forma global y por grupos del WIND) (191). Este riesgo es un porcentaje de mortalidad. Tasa de mortalidad (191)/(192) (cociente entre número de muertos y el total de días que todos los pacientes han estado en riesgo de muerte). La tasa se da como muertos por 100 pacientes en 10 días. Para valorar diferencias entre riesgos y la diferencia entre tasas se utilizó la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel en ambos casos. Se construyó una curva de supervivencia con todos los pacientes que han tenido una prueba de respiración espontánea, y una curva para cada grupo del WIND. Se comparan las curvas con la prueba de Mantel-Haenszel (*logrank*). Además, se plantea un modelo explicativo (192),(193), no predictivo, de mortalidad de la muestra

recogida. Para ello se utiliza regresión logística, análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier, y regresión de Cox (172).

La regresión logística y de Cox se calcula inicialmente solo con los grupos del estudio WIND, es decir, sin ajustar por variables que podrían modificar la relación de mortalidad entre grupos, y posteriormente se añaden variables que modifican la magnitud del efecto inicial de mortalidad, este es el efecto ajustado. Si el efecto ajustado respecto del efecto sin ajustar se modifica más de un 10% se incluye en la ecuación de regresión (194). También se incluyen efectos que clínicamente se consideran relevantes, aunque no cumplan el criterio anterior. Establecidos los modelos estadísticos se hace un diagnóstico de los supuestos de todos ellos. La proporcionalidad del modelo de regresión de Cox se comprobó mediante residuales de Schoenfeld escalados (195) y a la inspección de las curvas de Kaplan-Meier.

La representación visual de la supervivencia en el SMI o en el hospital durante un tiempo determinado, y por tanto de la mortalidad como suceso contrario, se realiza a través de curvas de Kaplan-Meier que permiten una visión de la realidad más exacta que la comunicación de porcentajes de pacientes fallecidos sin relación temporal y establece una probabilidad de fallecer en un tiempo determinado.

6 Resultados

6.1 Cohorte 1

La cohorte estudiada comprende 266 pacientes consecutivos (156 varones y 110 mujeres) recopilados en un periodo de 9 meses. Del total de pacientes, 97 tenían insuficiencia respiratoria, 88 eran neurológicos, 27 patología séptica, 21 postoperados, 20 politraumáticos; 13 con otros síndromes. La mediana de la edad fue de 64,5 años, intervalo intercuartílico (54-74). La mediana del SAPS 3 fue de 65; intervalo intercuartílico (54-75). El resto de datos para toda la cohorte se muestran en la Tabla 1.

En el total de la muestra (n=266), 53 pacientes murieron en el SMI (20%), IC95%, (16-25%), y se observó una tasa mortalidad de 15 fallecidos por cada 100 pacientes durante 10 días, IC95% (11-20). El total de pacientes que fallecieron en todo el ingreso hospitalario fue de 74 de 266 (28%), IC95%, (23-33%) y se observó una tasa de mortalidad de 10 fallecidos por cada 100 pacientes durante 10 días, IC95% (8-12). Para el total de la población (n=266) los días de estancia en el SMI y los días de ventilación mecánica fueron de 9 y 7 días de mediana respectivamente (7 y 5 para los vivos y 6 y 4 para los fallecidos). El SAPS 3 fue de 63 puntos de mediana para los pacientes vivos, y 75 puntos para los fallecidos.

Del total de la cohorte de 266 pacientes, 40 pacientes pertenecían al grupo 0 de la clasificación WIND, 15%, IC95% (11-20%); 166 pertenecían al grupo 1,

62%, IC95% (56-68%); 38 pertenecían al grupo 2, 14%, IC95% (11-19%); y 22 pertenecían al grupo 3, 8%, IC95% (6-12%).

La mediana e intervalo intercuartil de los días previos de ventilación mecánica antes de la primera prueba de desconexión de la ventilación, en el grupo 1 de WIND fueron de 5 días, [2-10]; en el grupo 2 fueron de 7 días y [3-12]; y en el grupo 3 fueron de 10 días [5-14]. En cuanto al porcentaje crudo de mortalidad, se objetivan diferencias significativas entre los grupos 1 a 3 de la clasificación WIND en el SMI y en el hospital (tabla 1). Sin embargo, la tasa de mortalidad entre los grupos 1 a 3 de la clasificación WIND, en el SMI y en el hospital, es distinta entre grupos, pero no alcanza la significación estadística (Tabla 1).

Excluido el grupo 0 (n=40) en el que no se llegó a poner a los pacientes en desconexión del ventilador, y analizando conjuntamente los pacientes que fueron incluidos en los grupos 1, 2 y 3 (n=226), el porcentaje de pacientes fallecidos en el SMI fue del 8,4% (19/226), IC95%, (5-13%) siendo la tasa de mortalidad de 6 fallecidos por cada 100 pacientes durante 10 días, IC95% (4-10). El total de pacientes que fallecieron en todo el ingreso hospitalario fue de 38 de 226, (17%) IC95% (13-22%) y se observó una tasa de mortalidad de 5 fallecidos de cada 100 pacientes durante 10 días, IC95% (4-8).

La mediana e intervalo intercuartil de los días entre la intubación y la traqueostomía fue de 26 días (19-40). La limitación del esfuerzo terapéutico se aplicó a 13 de 19 pacientes que previamente habían sido sometidos a una prueba de desconexión de la ventilación durante su estancia en el SMI. El motivo

de los traslados fuera del SMI fue la mejoría clínica y la no necesidad ni de vigilancia ni de tratamientos intensivos o invasivos. Los pacientes que reingresaron en el SMI fueron 13 sobre un total de la muestra de 266 pacientes (5%, IC95% (3-8%)). De los 13 pacientes reingresados en el SMI, 11 fueron reintubados. De estos 13 pacientes, 6 (46%) fallecieron en el episodio hospitalario.

La Tabla 2 muestra los datos de edad, SAPS 3, duración de ingreso y días de ventilación para el total de la cohorte, separada en vivos y muertos.

La

Tabla 3 muestra los resultados de mortalidad en el SMI usando análisis con regresión logística y en la Tabla 4 se comunica mortalidad en el SMI con regresión de Cox. En la

Tabla 3 se comunica el resultado del modelo de regresión logística sin ajustar de los grupos 3 versus 1 del WIND, y ajustado por SAPS 3, días de estancia y días de ventilación mecánica. Las diferencias de mortalidad son estadísticamente significativas. En la Tabla 4 se analizan los mismos datos, pero con regresión de Cox, y en este caso no se observan diferencias de mortalidad estadísticamente significativas.

La Tabla 5 muestra los resultados de mortalidad en el hospital usando regresión logística y en la Tabla 6 se comunica mortalidad en el hospital usando regresión de Cox. En la Tabla 5 se expresa el resultado del modelo de regresión

logística, sin ajustar de grupos 3 vs 1 del WIND y ajustado por SAPS 3, días de estancia y días de ventilación mecánica. Había diferencias de mortalidad en el modelo no ajustado, sin embargo, esta diferencia desaparece al ajustar el modelo con las variables mencionadas más arriba. En la Tabla 6 se analizan los mismos datos, pero con regresión de Cox, no observándose diferencias entre los grupos 3 vs 1 del WIND, tanto en el modelo ajustado como en el no ajustado.

En las figuras de Figura 2 a Figura 6 se describe, mediante curvas de Kaplan-Meier, la evolución de la mortalidad en el SMI y en el hospital, de forma global y por grupos de la clasificación

Tabla 1. Características y evolución de los pacientes (cohorte 1)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p**	Grupo 0
Pacientes	166	38	22		40
Edad (años)^a	62 [52-73]	63 [54-76]	70 [60-77]		68 [60-76]
SAPS 3^a	64 [54-72]	61 [52-73]	67 [55-84]		70 [62-82]
Estancia SMI (días)^a	7,5 [4,5-13,5]	13,5 [9,5-21,5]	23 [17,5-32,5]		5 [3-14]
Días de VM^a	5 [2-10]	10 [6-15]	19 [12-24]		6 [3-12]
1SBT- Alta SMI (días)^a	2,5 [1,5-5,5]	6,5 [3,5-8,5]	14 [11,5-17,5]		-
Muertos SMI	8	3	8		34
Mortalidad SMI (%)^b	5 (3-9)	8 (3-21)	36 (20-56)	<0,001	85 (71-93)
Tasa mortalidad SMI	11 (5-21)	10 (2-30)	18 (8-35)	0.32	85 (59-118)
Estancia Hosp. (días)^a	20 [10-39]	23 [18-40]	39 [26-57]		8 [3-24]
1SBT-Alta Hosp.(días)^a	14 [8-30]	18 [10-33]	31 [18-42]		-
Muertos Hospital	25	4	9		36
Mortalidad Hosp (%)^b	15 (10-21)	11(4-24)	41 (23-61)	0.03	90 (77-96)
Tasa Mortalidad Hosp.	7 (4-10)	5 (1-12)	11 (5-21)	0.34	46 (33-65)

^aMediana e intervalo intercuartil. ^bMedia e intervalo de confianza 95%. **SMI**: Servicio Medicina Intensiva. **VM**: Ventilación mecánica. **Hosp**: período de estancia hospitalaria total. **1SBT- Alta**: Días entre primera prueba de respiración espontánea y el alta. **Riesgo muerte**: cociente de fallecidos entre total de pacientes, en porcentaje. **Tasa Mortalidad**: muertes por 100 pacientes en 100 días.

Tabla 2. Variables relevantes en pacientes vivos y muertos (cohorte 1)

	Vivos SMI	Muertos SMI
Pacientes*	213	53
Edad^a	63 [52-73]	69 [60-76]
SAPS 3^a	63 [54-72]	75 [65-84]
Estancia SMI^a	9 [5-16]	12 [52-73]
Días de VM^a (días)	6 [3-11]	12 [5-25]

*Total de pacientes. ^aMediana e intervalo intercuartil

	Vivos Hospital	Muertos Hospital
Pacientes*	192	74
Edad^a	62 [51-73]	69 [60-77]
Estancia Hosp^a (días)	21 [12-40]	18 [6-33]

*Total de pacientes. ^aMediana e intervalo intercuartil.

Tabla 3. Análisis de la mortalidad en el SMI. Regresión logística (cohorte 1).

	Odds Ratio	p	IC95%	
WIND 2 vs 1	1,584	0,529	0,378	6,642
WIND 3 vs 1	4,775	0,021	1,260	18,101
SAPS 3	1,037	0,038	1,002	1,074
Estancia SMI	0,976	0,390	0,923	1,032
Días VM	1,103	0,001	1,039	1,171

SMI: Servicio Medicina Intensiva. **VM:** Ventilación mecánica

Odds Ratio no ajustada WIND 3 vs 1: 11,3 IC95% (3,7-34,7); p<0,001

Tabla 4. Análisis de la mortalidad en el SMI. Regresión de Cox (cohorte 1)

	Hazard Ratio	p	IC95%	
WIND 2 vs 1	1,005	0,995	0,254	3,967
WIND 3 vs 1	1,064	0,920	0,319	3,550
SAPS 3	1,026	0,101	0,995	1,059
Estancia SMI	0,905	<0,001	0,857	0,955
Días VM	1,093	0,001	1,038	1,152

SMI: Servicio Medicina Intensiva. **VM:** Ventilación mecánica

Hazard Ratio no ajustada WIND 3 vs 1: 1,2 IC95% (0,4-3,6); p=0,728

Tabla 5. Análisis de la mortalidad en el hospital. Regresión logística (cohorte 1)

	Odds Ratio	p	IC95%	
WIND 2 vs 1	0,550	0,328	0,166	1,821
WIND 3 vs 1	1,652	0,414	0,495	5,512
SAPS 3	1,051	<0,001	1,023	1,080
Estancia SMI	1,007	0,829	0,948	1,069
Días VM	1,057	0,093	0,991	1,127

SMI: Servicio de Medicina Intensiva. **VM:** Ventilación mecánica

Odds Ratio ajustada WIND 3 vs 1: 4,0; IC95% (1,5-10,8); p=0,007

Tabla 6. Análisis de la mortalidad en el hospital. Regresión de Cox (cohorte 1)

	Hazard Ratio	p	IC95%	
WIND 2 vs 1	0,783	0,655	0,268	2,291
WIND 3 vs 1	1,373	0,491	0,558	3,382
SAPS 3	1,040	<0,001	1,019	1,062
Estancia SMI	0,968	0,016	0,943	0,994
Días VM	1,037	0,010	1,009	1,066

SMI: Servicio de Medicina Intensiva. **VM:** Ventilación mecánica

Hazard Ratio ajustada WIND 3 vs 1: 1,6; IC95% (0,7-3,4); p=0,233

Figura 2. Curva de supervivencia en el SMI del conjunto 1,2,3 de WIND (cohorte 1)

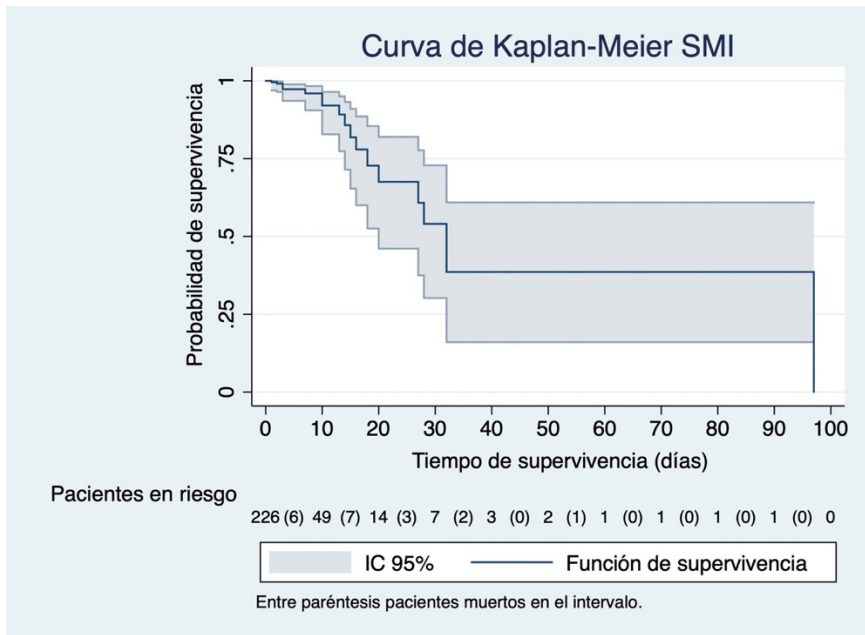
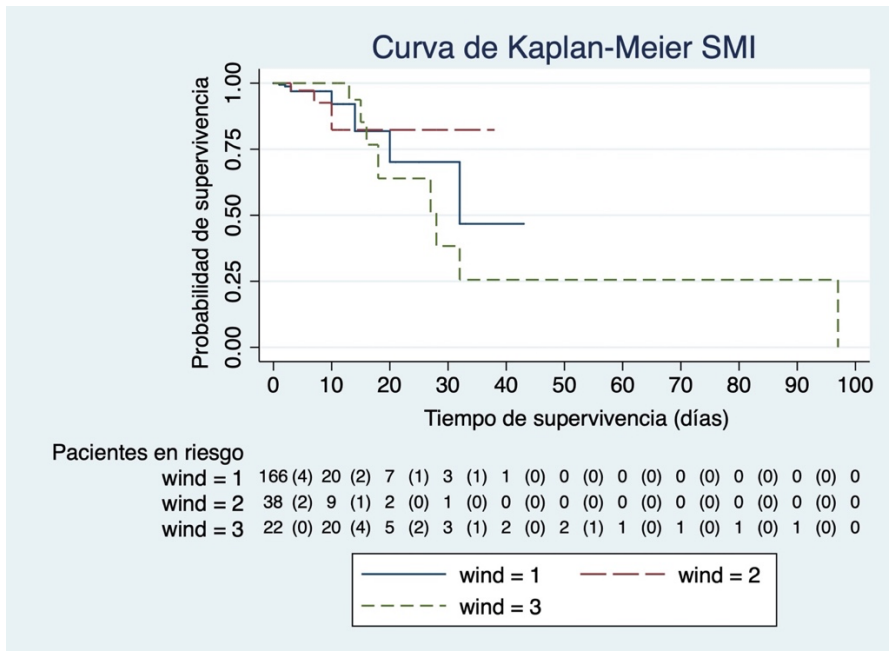


Figura 3. Curva de supervivencia en el SMI para los grupos 1, 2 y 3 (cohorte 1)



Prueba de Mantel-Haenszel ("Logrank"); p=0,92

Figura 4. Curva de supervivencia en el hospital (cohorte 1)

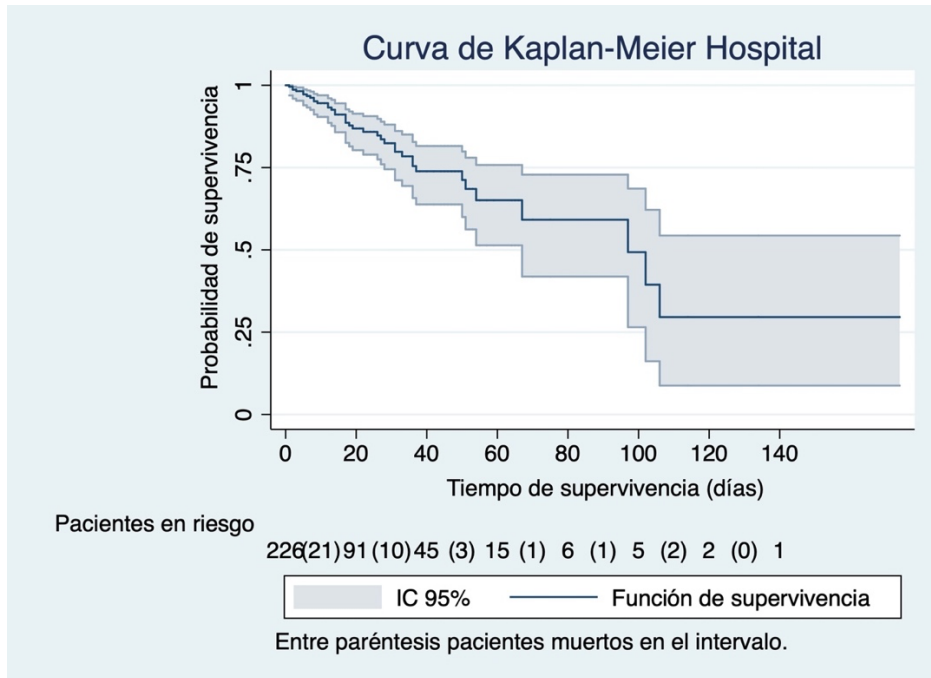
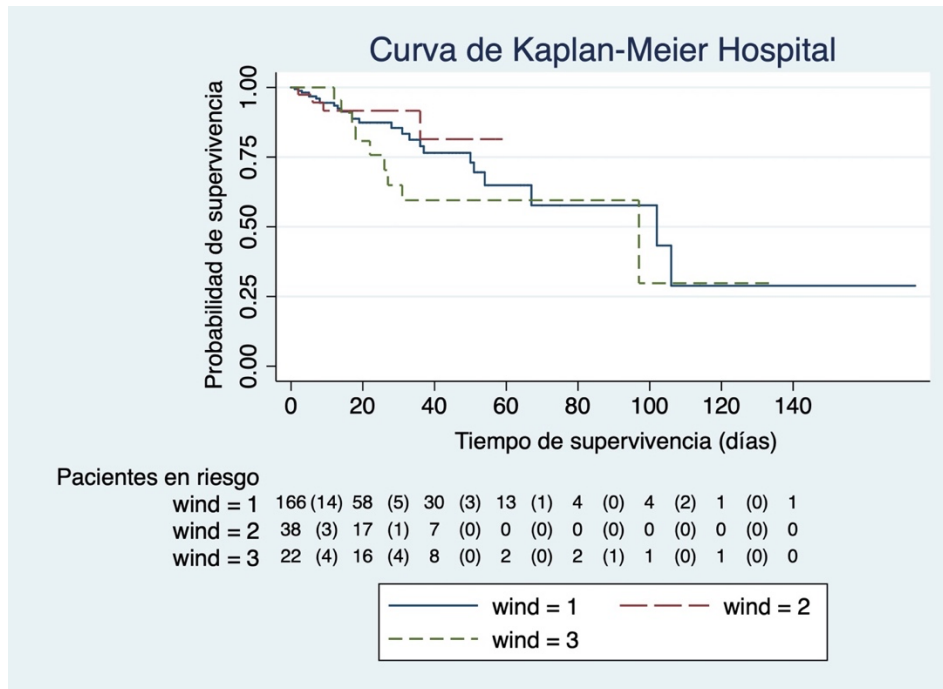
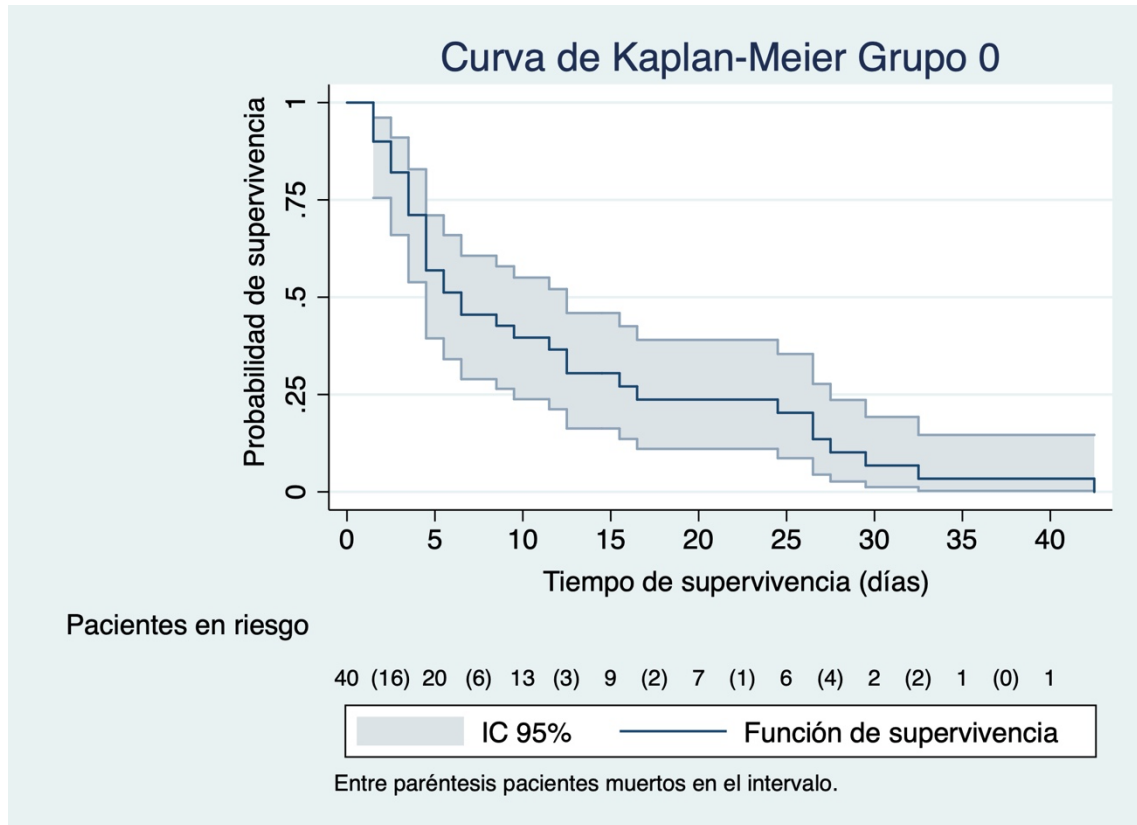


Figura 5. Curva de supervivencia en el hospital por grupos de WIND (cohorte 1)



Entre paréntesis, los pacientes muertos en el intervalo correspondiente.
 La prueba de Mantel-Haenszel (“Logrank”); $p=0,33$.

Figura 6. Curva de supervivencia del grupo 0 (cohorte 1)



6.2 Cohorte 2

La cohorte estudiada comprende 509 pacientes consecutivos que necesitaron ventilación mecánica invasiva. Del total de pacientes, 112 (22%) tenían insuficiencia respiratoria, 87 (17%) eran neurológicos, 50 (10%) tenían enfermedad séptica, 23 (5%) eran postoperados, 27 (5%) politraumáticos, 30 (6%) oncológicos y el resto tenían otros síndromes como causa principal de ingreso. Los datos de la cohorte se muestran en la Tabla 7.

De los 509 pacientes, 250 fueron varones (49%). La mediana de edad fue de 66 años, intervalo intercuartil (54-76). La mediana del SAPS 3 fue de 65, intervalo intercuartil (55-74). La mediana de días de ingreso en el SMI fue de 9 días, intervalo intercuartil (5-16) y la mediana de días de ventilación mecánica fue de 5 días intervalo intercuartil (2-11).

De los 509, 116 pacientes fallecieron en el SMI, 23%, IC95% (19-27). La tasa de mortalidad en el SMI fue de 19 muertos por cada 100 pacientes cada 10 días, IC95% (16-23).

En la clasificación por grupos de WIND, 102 pacientes pertenecían al grupo 0 de WIND, 20% IC95% (17-24); 278 al grupo 1, 55% IC95% (50-59); 80 al grupo 2, 16% IC95% (13-19); 49 al grupo 3, 10% IC95%, (7-12). El porcentaje de fallecidos en el SMI fue de 79% en el grupo 0 (IC95% 71-86); de 6% en el grupo 1 (IC95% 4-10); de 9% en el grupo 2 IC95% (4-17); de 20% en el grupo 3 IC95% (11-34). Entre el porcentaje de fallecidos de los grupos 1, 2 y 3 de WIND hubo

diferencias estadísticamente significativas. Las tasas de mortalidad en el SMI fueron en el grupo 0 de 81 fallecidos por cada 100 pacientes cada 10 días, IC95% (64-101); en el grupo 1 de 6, IC95% (4-11); en el grupo 2 de 6, IC95% (2-13) y grupo 3 de 8, IC95% (4-15). No se observaron diferencias en la tasa de mortalidad entre los grupos 1, 2 y 3 de WIND.

La Tabla 8 muestra el análisis de mortalidad en el SMI, con regresión logística y de Cox. Con regresión logística se hallaron diferencias en la mortalidad no ajustada entre los grupos WIND 3 vs 1 (*Odds Ratio* 3,7; IC95% (1,6-8,6) $p < 0,01$) y no se encontraron diferencias entre los grupos WIND 2 vs 1 (*Odds Ratio* 1,4; IC95% (0,5-8,6); $p > 0,05$). Con regresión de Cox no se hallaron diferencias en la mortalidad no ajustada entre los grupos WIND 3 vs 1 (*Hazard Ratio* 0,8; IC95% (0,4-1,9); $p > 0,05$) ni entre los grupos WIND 2 vs 1 (*Hazard Ratio* 0,9; IC95% (0,4-2,1); $p > 0,05$).

En la Figura 7 se presenta la supervivencia de todos los pacientes mediante la curva Kaplan-Meier, excepto 4 pacientes considerados como valores atípicos. La Figura 8 corresponde a los pacientes separados por grupos de WIND. No observamos diferencias significativas entre los grupos 1, 2 y 3 de WIND en la supervivencia.

Para estudiar el impacto de las variables clínicas que se consideraron relevantes (edad, días de ventilación mecánica y gravedad de los pacientes medida mediante el SAPS 3), se realizó un análisis ajustado de mortalidad en el SMI con regresión logística y regresión de Cox.

Con regresión logística se asociaron a un incremento del riesgo: primero, los días de ventilación mecánica (*Odds Ratio* 1,05; IC95% (1,02-1,8); $p < 0,01$; segundo, la edad: *Odds Ratio* por aumento de un año de edad 1,03 IC95% (1,001-1,07) $p < 0,05$ y *Odds Ratio* por incremento de 10 años de edad 1,35 IC95% (1,001-1,84) $p < 0,05$; tercero, la gravedad (SAPS 3): *Odds Ratio* 1,04 IC95% (1,01-1,07) $p < 0,001$.

Con regresión de Cox, únicamente se asoció a un incremento del riesgo la edad. El *Hazard Ratio* por incremento de un año de edad es de 1,04 IC95% (1,01-1,07; $p < 0,05$) y el *Hazard Ratio* por incremento de 10 años de edad es de 1,44 IC95% (1,07-1,9; $p < 0,05$). No se hallaron diferencias entre los grupos en función de los días de ventilación mecánica: *Hazard Ratio* 0,97 IC95% (0,94-1,01) $p > 0,05$; ni la gravedad (SAPS 3): *Hazard Ratio* 1,02 IC95% (0,99-1,04); $p > 0,05$.

Tabla 7. Características y evolución de los pacientes (cohorte 2)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P	Grupo 0
Pacientes	278	80	49		102
Edad (años)^a	63 [52-74]	68 [55-76]	69 [55-78]		68 [59-77]
SAPS 3^a	64[54-72]	63[52-73]	64[56-76]		69[60-81]
1SBT-Alta SMI (días)^a	3 [2-5]	7 [4-10]	14 [10-18]		
Días de VM^a	4 [2-8]	8 [4-14]	13 [8-21]		5 [2-12]
Estancia SMI (días)^a	7 [4-13]	13 [8-19]	21 [15-28]		6 [3-14]
Muertos SMI	18	7	10		81
1SBT-Alta Hosp (días)^a	13[6-27]	17 [11-32]	27 [18-42]		
Estancia Hosp (días)^a	18 [10-33]	24 [17-39]	32 [25-56]		8 [3-17]
Muertos Hospital	49	9	13		85
Porcentaje fallecidos^b	6 (4-10)	9 (4-17)	20 (11-34)	p<0,05	79 (71-86)
Tasa mortalidad SMI	6 (4-11)	6 (2-13)	8 (4-15)	p>0,05	81 (64-101)
Riesgo muerte Hosp^b	18 (14-23)	11 (6-20)	27 (16-40)	p>0,05	83 (75-89)
Tasa mortalidad Hosp	7 (5-9)	4 (2-7)	6 (3-11)	p>0,05	49 (39-61)

^aMediana e intervalo intercuartil. ^bMedia e intervalo de confianza 95%.

SMI: período de estancia en el Servicio Medicina Intensiva. **VM:** Ventilación mecánica. **Hosp:** período de estancia hospitalaria total. **1SBT- Alta:** Días entre primera prueba de respiración espontánea y el alta. **Riesgo muerte:** cociente de fallecidos entre total de pacientes, en porcentaje. **Tasa Mortalidad:** muertes por 100 pacientes en 100 días.

Tabla 8. Análisis de la mortalidad en el SMI (cohorte 2)

	Odds Ratio	IC95%	Hazard Ratio	IC95%
WIND 3 vs WIND 1	2,0	(0,7-5,1)	0,6	(0,25-1,42)
WIND 2 vs WIND 1	1,2	(0,5-3,2)	0,75	(0,31-1,84)
Días de ventilación mecánica	1,05**	(1,02-1,8)	0,97	(0,94-1,01)
Edad (por 1 año de aumento)	1,03*	(1,001-1,07)	1,04*	(1,01-1,07)
Edad (por 10 año de aumento)	1,35*	(1,001-1,84)	1,44**	(1,07-1,9)
SAPS 3	1,04**	(1,01-1,07)	1,02	(0,99-1,04)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Odds Ratio no ajustada WIND 3 vs 1: 3,7** IC95% (1,6-8,6); *Odds Ratio* no ajustada WIND 2 vs WIND 1: 1,4 IC95% (0,5-8,6)

Hazard Ratio no ajustada WIND 3 vs 1: 0,8 IC95% (0,4-1,9); *Hazard Ratio* no ajustada WIND 2 vs WIND 1: 0,9 IC95% (0,4-2,1)

Figura 7. Curva de supervivencia, todos los pacientes (cohorte 2)

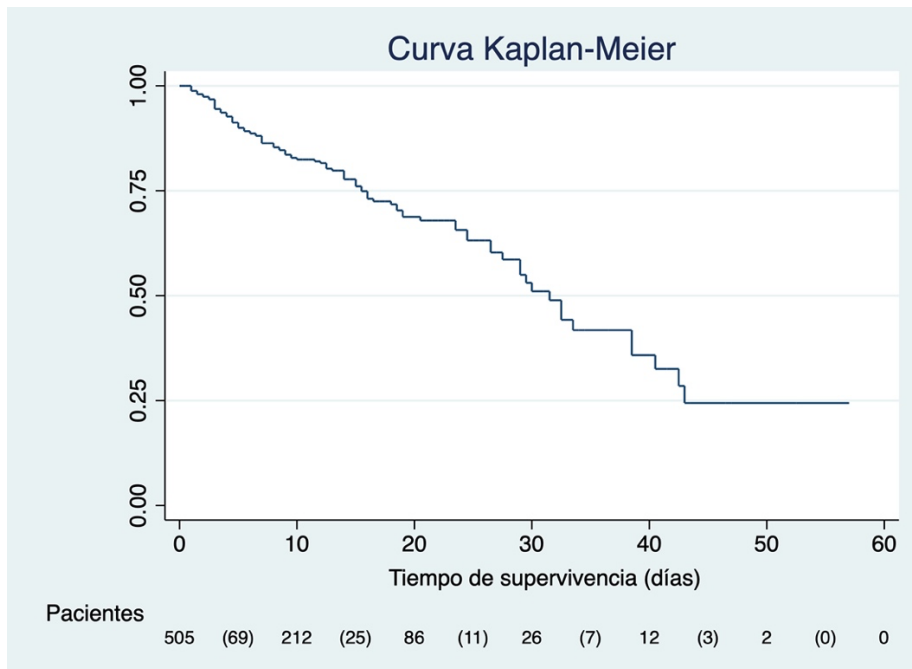
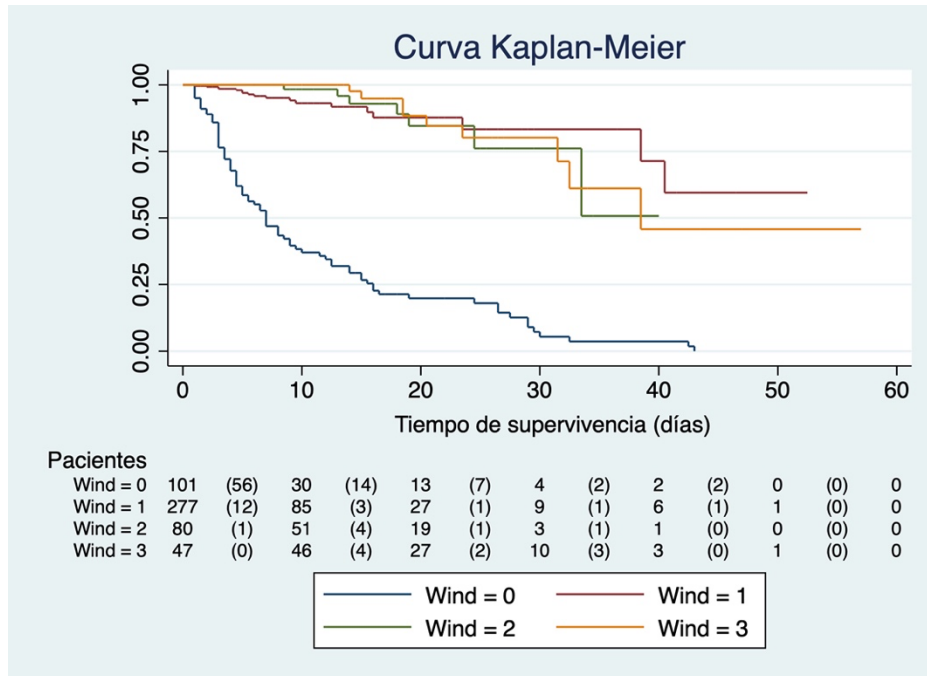


Figura 8. Curva de supervivencia por grupos de WIND (cohorte 2)



6.3 Cohorte 3

Durante el período de estudio (1/3/2020 a 31/12/2020), el Servicio de Urgencias (SU) atendió 5.126 pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2. De éstos 3.051 pacientes requirieron ingreso hospitalario. En la figura 9 se describe la frecuencia de ingresos diarios por covid-19 en el SMI. La cohorte total ingresada en el SMI en este período, conectados o no a VM, fue de 294 pacientes. De éstos, fallecieron durante el ingreso hospitalario 85 pacientes (29%), intervalo de confianza al 95% IC95% (24-34). La tasa de mortalidad hospitalaria fue de 12 fallecidos por 100 pacientes cada 10 días de ingreso en el hospital, IC95%, (1-15).

En la Tabla 9 se muestran los 219 pacientes que necesitaron conexión a VM, 143 fueron varones (65%). La mediana de edad fue de 66 años, intervalo intercuartílico (60-73). La mediana del SAPS 3 fue de 57, intervalo intercuartílico (48-65). Se realizaron 27 traqueostomías. Los pacientes que necesitaron ECMO fueron 12. En la clasificación por grupos de WIND, 76 pacientes pertenecían al grupo 0 de WIND, 35% IC95% (29-41); 90 al grupo 1, 41% IC95% (35-48); 17 al grupo 2, 8% IC95% (5-12); 36 al grupo 3, 16% IC95%, (12-22). La mediana de días de ingreso en el SMI de los pacientes que necesitaron conexión a VM fue de 15 días; intervalo intercuartílico (9-24). La mediana de días de VM fue de 11; intervalo intercuartílico (6-23). Todos los pacientes con ECMO se clasificaron como WIND 0.

De los 219 pacientes conectados a VM, 74 fallecieron en el SMI (34%), IC95%, (28-40). La tasa de mortalidad fue de 19 fallecidos por cada 100 pacientes y 10 días, IC95% (15-24). Dos pacientes más fallecieron durante el resto de estancia hospitalaria. Excluido el grupo 0, en el que no se llegó a poner a los pacientes en separación del ventilador, el porcentaje de pacientes fallecidos en el SMI fue del 7%, IC95%, (4-12%).

Se examinó el efecto de variables clínicas (sexo, días de VM, edad, gravedad de los pacientes medida mediante el SAPS 3) sobre la mortalidad en el SMI y en el hospital, mediante regresión logística y de Cox. La Tabla 10 y la Tabla 11 muestran el efecto de la edad sobre la mortalidad hospitalaria: *Odds Ratio* por incremento de un año de edad es de 1,15 IC95% (1,04-1,28; $p < 0,01$) y *Hazard Ratio* por incremento de un año de edad es de 1,13 IC95% (1,03-1,25; $p < 0,05$); *Odds Ratio* por incremento de 10 años de edad es de 4,15 IC95% (1,4-11,5; $p < 0,01$) y *Hazard Ratio* por incremento de 10 años de edad es de 3,4 IC95% (1,3-9,0; $p < 0,05$). Para analizar el riesgo de muerte relacionado con la edad, se categorizaron los pacientes en tres grupos. Los límites de edad se establecieron en menores de 61 años, entre 61 y 73 años y mayores de 73 años, el segmento de edad elegido corresponde al intervalo intercuartílico de la muestra de los pacientes intubados y en VM. El intervalo intercuartílico corresponde al 50% del total de la muestra. En la Figura 10 se describe la evolución de la mortalidad en el SMI de forma global, por grupos de edad (Figura 11) y por grupos de la clasificación WIND (Figura 12). En la

Figura 10 se muestra que la probabilidad de fallecer a los 14 días de ingreso de todos los pacientes intubados y conectados a VM en el SMI fue del 20%, IC95% (14-26); a los 30 días de ingreso en el SMI fue del 51%, IC95% (42-61). La Figura 11 corresponde muestra la probabilidad de fallecer por grupos de edad. Se observa que existe relación estadística entre mortalidad y edad ($\text{logrank} < 0,01$). Así, en el día 14 de ingreso en el SMI la mortalidad es, en el grupo menor de 61 años de 2% % IC95% (0-13); en el grupo de 61 a 73 años es de 20% IC95% (13-30) y en el grupo de mayor edad es del 37% IC95% (25-54).

Finalmente, la Figura 12 muestra que la probabilidad a 30 días de fallecer fue de 33% en el grupo 1 de WIND, IC95% (12-73), de 0% en el grupo 2 y 5% en el grupo 3 IC95% (1-28). En el grupo 0 en los que la gravedad hizo que no se pudiera hacer prueba de desconexión, la probabilidad de fallecer fue del 98% a los 30 días IC95% (90-99).

Tabla 9. Características y evolución de los pacientes (cohorte 3)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P 1 vs 3	Grupo 0
Pacientes	90	17	36		76
Edad (años)^a	63 [52-72]	70 [62-76]	67 [64-76]		72 [65-74]
SAPS 3^a	56[46-62]	52[47-61]	56[49-63]		61[50-70]
1SBT-Alta SMI (días)^a	2 [1-3]	5 [4-8]	15 [11-18]		
Días de VM^a	8 [5-13]	13 [7-19]	28 [23-37]		13 [9-18]
Estancia SMI (días)^a	10 [7-16]	15 [11-24]	32 [29-41]		15 [9-20]
Muertos SMI	7	0	3		64
1SBT-Alta Hosp (días)^a	10[6-14]	15 [11-21]	32 [28-42]		
Estancia Hosp (días)^a	20 [15-26]	24 [21-38]	54 [44-68]		18 [12-22]
Muertos Hospital	9	0	3		64
Riesgo muerte SMI^b	7,8 (3,8-15,2)	0	7,9 (2,7-20,8)	>0,05	
Tasa mortalidad SMI	7 (2-13)	0	2(0,1-6)	>0,05	
Riesgo muerte Hosp^b	10 (5,4-18)	0	7,9 (2,7-20,8)	>0,05	
Tasa mortalidad Hosp	4 (2-7)	0	1 (0,1-3)	=0,08	

^aMediana e intervalo intercuartil. ^bMedia e intervalo de confianza 95%.

SMI: período de estancia en el Servicio Medicina Intensiva. **VM:** Ventilación mecánica. **Hosp:** período de estancia hospitalaria total. **1SBT- Alta:** Días entre primera prueba de respiración espontánea y el alta. **Riesgo muerte:** cociente de fallecidos entre total de pacientes, en porcentaje. **Tasa Mortalidad:** muertes por 100 pacientes en 100 días.

Tabla 10. Análisis de la mortalidad en el SMI (cohorte 3)

	OR	IC95%	HR	IC95%
WIND 3 vs WIND 1	0,27	(0,03-2,76)	0,10	(0,01-1,1)
Sexo varón	1,36	(0,29-6,37)	0,88	(0,20-3,95)
Días de ventilación	1,05	(0,99-1,13)	0,94	(0,85-1,03)
Edad (por 1 año de aumento)	1,14*	(1,02-1,27)	1,11	(0,99-1,24)
Edad (por 10 año de	3,67*	(1,20-	2,87	(0,93-8,90)
SAPS 3	1,00	(0,99-1,01)	1,00	(0,99-1,01)

Odds Ratio no ajustada WIND 3 vs WIND 1; 1,08 IC95% (0,26-4,42).

Hazard Ratio no ajustada WIND 3 vs WIND 1; 0,08* IC95% (0,01-0,68).

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 11. Análisis de la mortalidad en el hospital (cohorte 3)

	OR	IC95%	HR	IC95%
WIND 3 vs WIND 1	0,15	(0,01-	0,11*	(0,01-
Sexo varón	2,00	(0,45-8,91)	1,69	(0,44-6,48)
Días de ventilación	1,04	(0,98-1,11)	1,00	(0,95-1,07)
Edad (por 1 año de aumento)	1,15**	(1,04-1,28)	1,13*	(1,03-1,25)
Edad (por 10 año de aumento)	4,1**	(1,4-11,5)	3,4*	(1,3-9,0)
SAPS 3	0,99	(0,99-1,01)	1,00	(0,99-1,01)

Odds Ratio no ajustada WIND 3 vs WIND 1; 0,82 IC95% (0,21-3,21).

Hazard Ratio no ajustada WIND 3 vs WIND 1; 0,24 IC95% (0,06-1,02).

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Figura 9. Histograma de ingresos diarios en el SMI (cohorte 3)

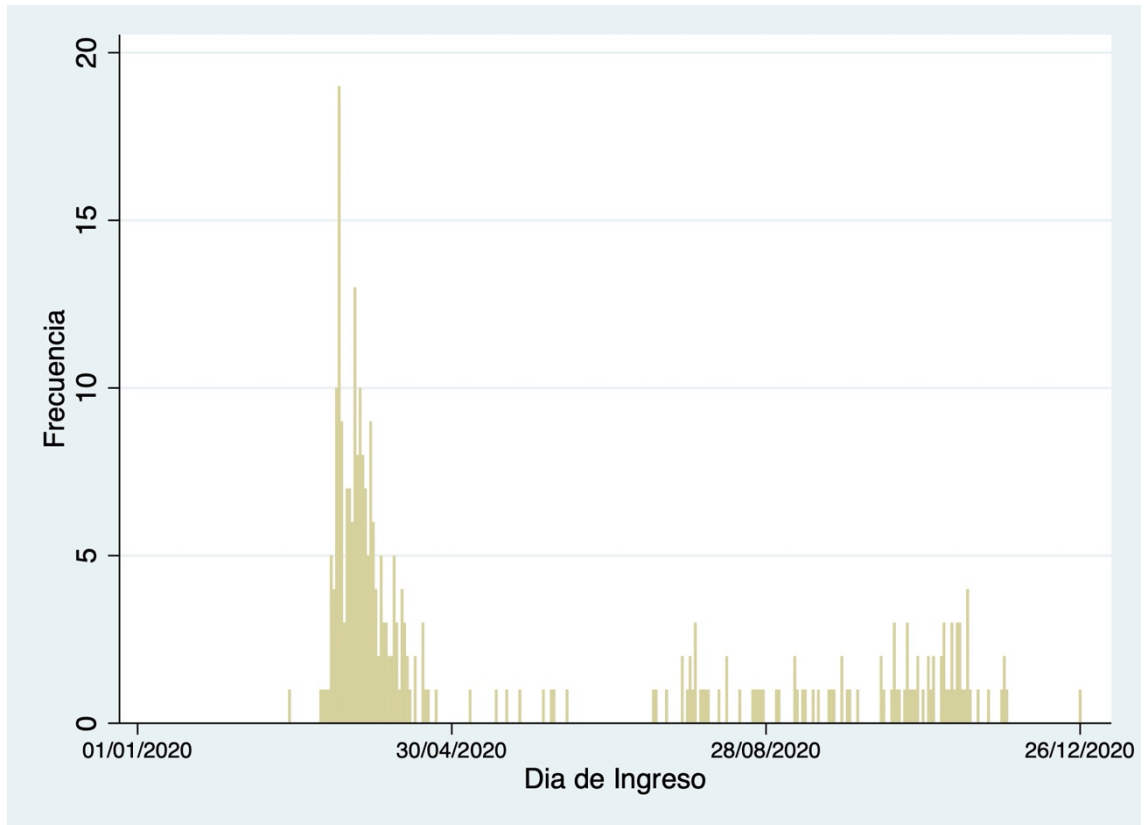
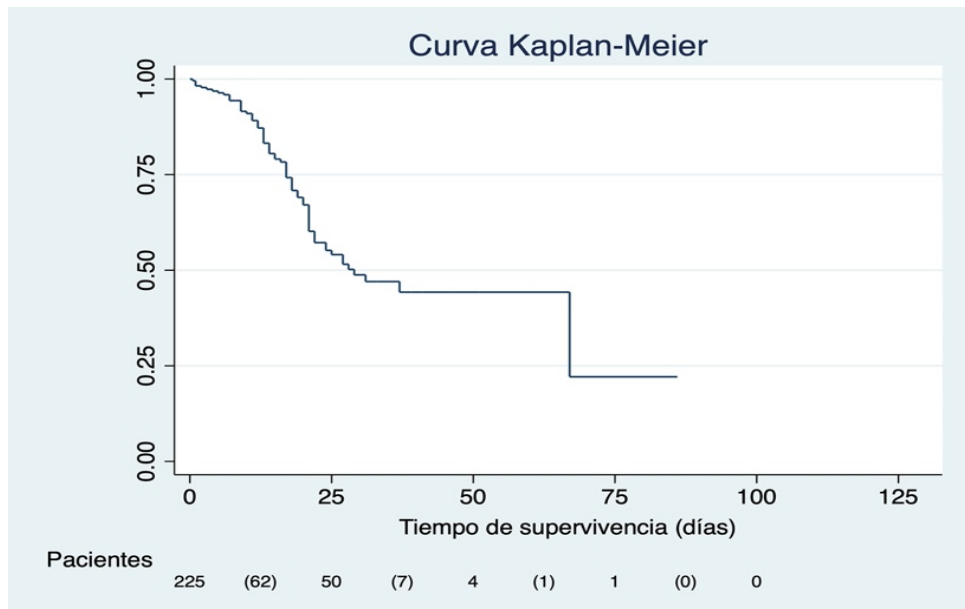
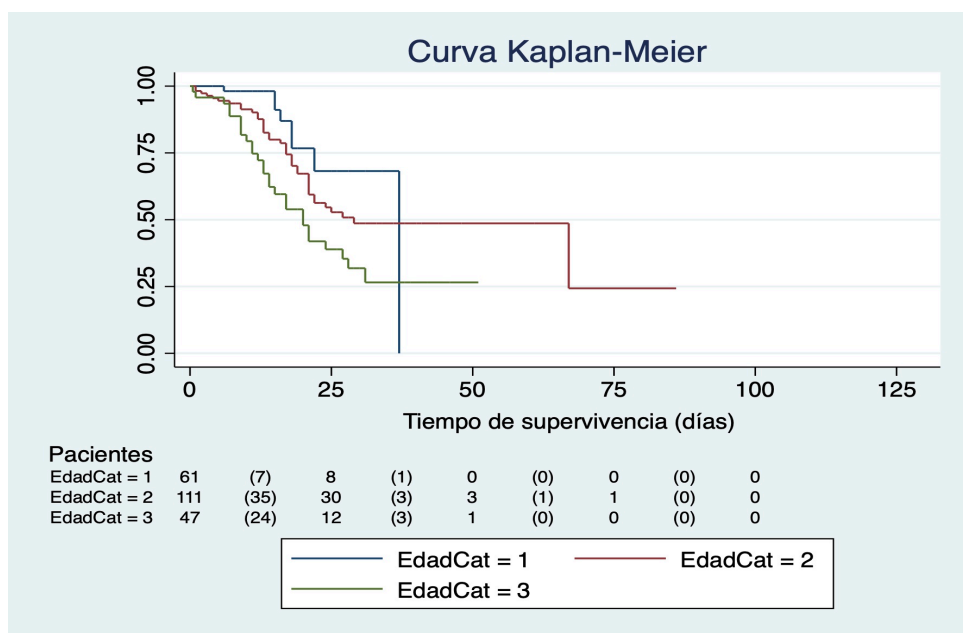


Figura 10. Curvas de supervivencia en el SMI (cohorte 3)



Total de pacientes

Figura 11. Curvas de supervivencia por grupos de edad (cohorte 3)

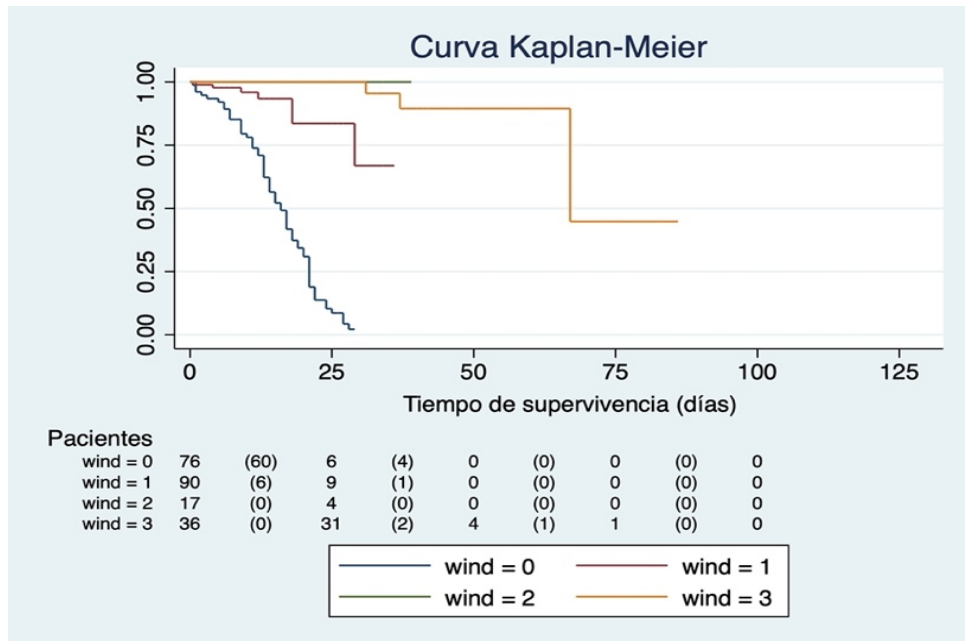


EdadCat=1: Menor de 61 años.

EdadCat=2: Entre 61 y 73 años.

EdadCat=3: Mayor de 73 años.

Figura 12. Curvas de supervivencia por grupos de WIND (cohorte 3)



7 Discusión

La ventilación mecánica invasiva es una importante herramienta en el tratamiento de los pacientes en situación de insuficiencia respiratoria, que ha demostrado sobradamente su capacidad para salvar vidas. Hoy en día es una técnica sofisticada, con múltiples posibilidades que permiten individualizar el tratamiento en función de los distintos problemas clínicos y las diversas necesidades de cada paciente. Sin embargo, asociado a este tratamiento se han descrito también complicaciones importantes.

En la supervivencia del paciente sometido a VMI influyen eventos que pueden tener lugar a lo largo de todo el proceso de VMI. La mortalidad del paciente en VMI se ha relacionado con la facilidad o la dificultad con la que el paciente puede ser desconectado del ventilador (39) (40).

Con el objetivo de sistematizar el proceso de *weaning*, en 2007 la conferencia de consenso sobre separación de la ventilación mecánica (39) propuso una división en tres grupos basados en el número, tiempo y resultados de las pruebas de respiración espontánea (definida como prueba de tubo en "T" o un nivel bajo de presión de soporte, menor o igual a 8 cm de agua), y en el resultado de la extubación. Esta clasificación no contempla a los pacientes que no se extuban y solo examina a los sujetos en los que se ha realizado una prueba de respiración espontánea en tubo en "T" o niveles bajos de presión de soporte (40).

Béduneau (40) en 2017, propuso en la nueva clasificación WIND, dividir los pacientes en grupos distintos en relación al tiempo transcurrido entre la primera prueba de separación del ventilador y la extubación definitiva, cualquiera que haya sido el tipo de intento de extubación (planeada o no planeada), y sin contar las reducciones graduales previas de soporte. Los grupos se definen como: grupo 0, sin ningún intento de separación del ventilador; grupo 1, menos de un día entre el primer intento y la extubación; grupo 2, entre 1 y 6 días transcurridos entre el primer intento y la extubación; grupo 3, 7 o más días entre el primer intento y la extubación.

Con esta nueva propuesta, Béduneau incluyó 2729 pacientes en un estudio multinacional prospectivo en pacientes intubados y con ventilación mecánica de 36 SMI. Se clasificó al 99% de los pacientes (40). De éstos, 24% nunca empezaron la separación del ventilador (grupo 0); el 57% se extubaron en menos de 24 horas desde la primera prueba de separación (grupo 1); el 10% se extubaron entre 1 día y 6 días tras la primera prueba de separación (grupo 2); el 9% tardaron 7 días o más en ser extubados tras la primera prueba de separación del ventilador (grupo 3). La mortalidad de toda la cohorte fue del 28,5%; y la mortalidad por grupos fue del 86% en el grupo 0; del 5,8% en el grupo 1; del 16,5% en el grupo 2 y del 29,8% en el grupo 3. Los autores concluyen que la clasificación de WIND da lugar a grupos de pacientes con trayectorias clínicas distintas, y diferencias significativas en su mortalidad. En este trabajo para evaluar la mortalidad, se utilizó el cálculo de porcentaje de fallecidos y regresión logística.

El proceso de valoración y desconexión del ventilador o *weaning* es complejo, con múltiples factores que lo modulan que son propios del paciente y su enfermedad (41) (44) (126), y del equipo médico a cargo del paciente (17) (73). Analizar este período, investigar qué intervenciones contribuyen a mejorar el éxito de la extubación y estandarizar la práctica clínica es una prioridad puesto que los fallos en la extubación se han asociado a mayor mortalidad.

El cálculo de mortalidad en los SMI tiene el objetivo de establecer qué factores clínicos se relacionan con la supervivencia. Es también un cálculo complejo, en el que influyen factores del paciente y de las distintas intervenciones realizadas. Existen importantes aspectos metodológicos que son relevantes para el cálculo de mortalidad (167) (171). En primer lugar, para evaluar mortalidad, la descripción de porcentajes de pacientes fallecidos da lugar a un cálculo impreciso de la mortalidad. La tasa de mortalidad es un cálculo más riguroso. Por otro lado, incorporar estadísticos de regresión permite analizar factores de riesgo y factores confundidores, hecho determinante en la evaluación. Pero entre los distintos modelos estadísticos de regresión existen diferencias que es preciso tener en cuenta. Tal como García Garmendia explica en su revisión (171), los estimadores que genera la regresión logística son *Odds Ratio*. Éstos son una estimación del incremento de riesgo de un desenlace independiente del tiempo. Así, cuando se utiliza regresión logística para estudiar mortalidad cruda o ajustada, no se tiene en cuenta el tiempo en que el paciente está en riesgo de fallecer, a diferencia de los análisis efectuados con la regresión de Cox. Los estimadores que generan el modelo de regresión de Cox se denominan tasas de

riesgo (*Hazard Ratio*), y su interpretación es en cuánto se incrementa la tasa instantánea de riesgo cuando la variable se incrementa en una unidad (171) (172). La regresión de Cox permite establecer la asociación entre variables independientes y la supervivencia. Así, la *Hazard Ratio* es un incremento de riesgo en función de la unidad de tiempo, y por eso, los resultados de la *Odds Ratio* y la *Hazard Ratio* no son intercambiables.

Por todo ello, en el análisis de mortalidad en pacientes sometidos a ventilación mecánica, consideramos imprescindible incluir el tiempo en riesgo de fallecer en el cálculo estadístico, como hacen numerosos autores, dentro (120) (187) (196) (197) y fuera del SMI (198–200) cuando utilizan regresión de Cox.

Puesto que la clasificación de WIND propuesta por Béduneau no considera en el cálculo de mortalidad el tiempo que el paciente permanece en riesgo de fallecer, creemos que es posible que el cálculo estadístico utilizado haya sesgado los resultados. Nuestra hipótesis es, que al incluir en el cálculo estadístico el tiempo en riesgo de fallecer, la clasificación de WIND no discrimina distintos grupos de mortalidad.

Nuestro objetivo principal fue estudiar las diferencias en la mortalidad entre los distintos grupos de WIND. Nuestro objetivo secundario, fue analizar el impacto de la edad, la gravedad medida en términos de SAPS 3 y los días de ventilación mecánica en el riesgo de fallecer.

Para ello estudiamos en tres cohortes consecutivas la mortalidad con distintos métodos estadísticos. En todas ellas, en primer lugar, se utilizaron porcentajes de fallecidos y regresión logística. En segundo lugar, se optimizó el análisis estadístico usando tasas de fallecidos, análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

En la cohorte 1, estudio que fue publicado en Medicina Intensiva (anexo 1) se analizó en primer lugar el porcentaje bruto de mortalidad en el SMI y en el hospital, observándose diferencias significativas entre los grupos 3 y 1 de WIND, tal como se hizo en el estudio original. Sin embargo, al incluir el tiempo en riesgo de fallecer mediante el uso de la tasa de mortalidad, se observó que las diferencias entre grupos no alcanzan significación estadística. Los resultados del estudio original no pudieron ser validados en nuestra cohorte, y pudimos comprobar que no existían diferencias en la tasa de mortalidad entre los tres grupos en los que se realizó la prueba de desconexión.

En segundo lugar, se estudió la mortalidad en el SMI y en el hospital, de forma global y por grupos de WIND con curvas de Kaplan-Meier, y tampoco se encontraron diferencias de mortalidad entre los tres grupos de WIND con prueba de respiración espontánea.

También se estudió la mortalidad no ajustada en el SMI y en el hospital. Cuando se utilizó regresión logística, se obtuvieron diferencias estadísticas entre el grupo 3 y 1 de WIND, reproduciendo los resultados del estudio WIND original. Sin embargo, al incluir el tiempo de riesgo de fallecer en el cálculo con regresión

de Cox, se observó que no existen diferencias significativas en la mortalidad no ajustada. Por tanto, una tercera herramienta permite asegurar que no existen diferencias en la mortalidad no ajustada en los grupos de WIND.

Asimismo, se realizó un análisis de mortalidad ajustada en el SMI y en el hospital. Las variables consideradas fueron el SAPS 3, los días de ventilación mecánica y los días de estancia en el SMI. Al utilizar regresión de Cox, el efecto de las dos últimas variables en el SMI era estadísticamente significativo, y todas ellas en el caso del hospital.

En la cohorte 2, en primer lugar, se observa que el porcentaje de fallecidos en el SMI fue de 23%. La tasa de mortalidad de toda la cohorte fue de 19 fallecidos por cada 100 pacientes y 10 días de ingreso, IC95% (16-23). Como primer resultado relevante, no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad entre los grupos 1, 2 y 3 de WIND.

En segundo lugar, estudiamos la mortalidad no ajustada con regresión logística, de la misma manera que se hizo en el estudio WIND, y se hallaron diferencias en la mortalidad entre los grupos, tal como concluyen los autores del estudio original. Sin embargo, cuando empleamos curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox, no se obtuvieron diferencias en la mortalidad ajustada.

En tercer lugar, en el análisis de los factores que contribuyen a la mortalidad, comprobamos que únicamente la edad fue un predictor independiente de riesgo. El cálculo de la mortalidad en relación a la edad no aumenta de forma constante,

de tal forma que por cada año de aumento de edad, los pacientes sometidos a VM tienen una probabilidad de fallecer que se multiplica por 1,04; y por cada 10 años de aumento de edad, la probabilidad de fallecer se multiplica por 1,44. El hecho que la edad esté relacionada con la mortalidad en el paciente en VM es un dato ya informado en la literatura, aunque el riesgo de muerte por cada 10 años de aumento de edad de los pacientes es un dato no comunicado hasta el momento. Es una información relevante, y útil en la toma de decisiones, aunque no debe contemplarse aisladamente. Tal como proponen Peñuelas et al (39), debe valorarse el contexto de comorbilidad y fragilidad de cada paciente, y no solo la edad. Por último, en esta cohorte ni la severidad ni los días de ventilación mecánica influyen en la mortalidad.

En la cohorte 3, formada por una población exclusiva de pacientes con infección por SARS-CoV-2, se observa en primer lugar que la mortalidad hospitalaria de los pacientes con covid sometidos a VM fue de 29%, con una tasa de mortalidad de 12 fallecidos por 100 pacientes cada 10 días de ingreso. Nuestros datos de mortalidad son mejores a los publicados en un estudio multicéntrico que incluye 16 unidades de críticos de nuestro país, y que reportan una mortalidad hospitalaria del 40,5% y también mejor que estudios similares realizados en otros países (29).

En segundo lugar, determinamos que la edad fue un predictor independiente de riesgo. Por cada año de aumento de edad, los pacientes covid sometidos a VM tienen una probabilidad 1,13 mayor de fallecer; y por cada 10 años de

aumento de edad, la probabilidad es 3,4 mayor de fallecer. El hecho de que la edad de los pacientes sea un factor independiente para explicar mortalidad es característico del SDRA por covid-19, de publicación reciente, y diferente de lo que sucede en SDRA de otras causas. Pero el riesgo de muerte por cada 10 años de aumento de edad de los pacientes es un dato no comunicado hasta el momento en la literatura. Es un dato muy relevante, y útil en la toma de decisiones aunque no debe contemplarse aisladamente, y tal como proponen Peñuelas et al (30), debe valorarse en términos de fragilidad y no solo la edad.

En tercer lugar, estudiamos el impacto de la clasificación WIND en esta cohorte. Cuando clasificamos los pacientes según criterios WIND, nuestra mortalidad en el SMI fue mayor en el grupo 1, a diferencia de lo que sucede en el trabajo original. Tampoco observamos diferencias en la mortalidad en el SMI entre los grupos WIND atribuibles al sexo, la gravedad, o los días de ventilación mecánica.

En el estudio original WIND, los pacientes incluidos estaban intubados por distintas etiologías, de causa médica (75%) y quirúrgica. No se define cuántos tenían SDRA ni recibieron ECMO, y los días de VM fueron inferiores a los de nuestro trabajo. Creemos pues que las diferencias tan importantes en el tipo de población estudiada justifican que los resultados de nuestro trabajo sean divergentes, sugiriendo que la clasificación de WIND, creada para una población diversa de pacientes intubados en un SMI, no sea útil en una población monográfica de pacientes con SDRA por covid-19.

En resumen, en ninguno de las tres cohortes pudimos demostrar diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de WIND que habían tenido una prueba de separación del ventilador. Con nuestros datos, concluimos a través de tres herramientas estadísticas distintas utilizadas en tres cohortes distintas, que la clasificación de WIND en los pacientes con una prueba de separación del ventilador no permite discriminar grupos de pacientes con diferente mortalidad. Por otra parte, en una revisión de la literatura, no hemos encontrado trabajos que utilicen la clasificación WIND en la práctica clínica o que evalúen sus resultados en otras cohortes, y en este sentido, nuestro trabajo es original.

Consideramos que la clasificación en grupos WIND de los pacientes ventilados aporta valor a la práctica clínica; es capaz de sistematizar el complejo proceso del weaning de manera sencilla, y a diferencia de clasificaciones anteriores, permite incluir a todos los pacientes en ventilación mecánica, incluso aquellos que no pueden extubarse. Sin embargo, opinamos que el porcentaje bruto de mortalidad la regresión logística que utilizan los autores del WIND para estudiar las diferencias en la mortalidad tienen limitaciones, porque no incluyen el tiempo en riesgo de fallecer de los pacientes. Este hecho, en un proceso de duración prolongada y variable entre los grupos considerados, puede impactar en los resultados, produciendo un sesgo.

Como objetivo secundario hemos evaluado el impacto de la edad, la gravedad medida en términos de SAPS 3 y los días de ventilación mecánica en el riesgo de fallecer; datos que se analizaron en las cohortes 2 y 3.

Observamos que solo la edad mostró ser un factor que tiene efecto en la mortalidad. En la cohorte 2 pudimos observar que la edad es un factor de riesgo determinante en la mortalidad de los pacientes que precisan ventilación mecánica, puesto que el riesgo de fallecer por cada año de aumento de edad se multiplicó por 1,04 y por cada 10 años de edad se multiplicó por 1,44. En la cohorte 3, exclusiva de pacientes con SDRA y covid-19, y observamos que la edad tuvo aún mayor impacto: el riesgo de fallecer por cada año de aumento de edad fue de 1,13 y por cada 10 años de edad fue de 3,4. Nuestros datos son concordantes con la literatura (52) (185), aunque tienen el valor añadido de cuantificar el riesgo de muerte por unidad y por década de año de edad. Nuestro resultado es aún mas relevante en el contexto de envejecimiento demográfico actual, que comporta un cambio progresivo en los perfiles de los pacientes ingresados en los SMI.

En cuanto a la severidad, en ninguno de los trabajos se identificó relación con la mortalidad en el SMI. Es conocido que las escalas pronósticas más utilizadas como *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)*, *Simplified Acute Physiology Score (SAPS)* y *Mortality Prediction Models (MPM)* no son capaces de predecir de forma real la mortalidad en el SMI, sino que solo evalúan mortalidad hospitalaria (201–205). Nuestros datos son pues concordantes con la literatura.

En cuanto a los días de duración de la ventilación mecánica, en la cohorte 2 y 3 no observamos una relación entre los días de ventilación mecánica y

mortalidad, aunque sí observamos una relación de poca magnitud en la cohorte. Es conocido que existe una asociación entre ventilación mecánica prolongada (mayor de 7-14 días) y mortalidad, con porcentajes de mortalidad entre el 40% al 60% al año en distintas cohortes de pacientes con ventilación mecánica prolongada, en función del tiempo transcurrido (183) (206,207). En nuestro estudio la mediana de días en ventilación mecánica fue de 7 días en la cohorte 1, de 5 días en la cohorte 2, y de 11 días en la cohorte 3, con pocos pacientes en ventilación mecánica prolongada, hecho que probablemente justifica los resultados.

Nuestros trabajos tienen algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de estudios realizados en un único centro. En segundo lugar, no hemos recogido datos sobre sedación ni de gasometría arterial. En tercer lugar, no hemos valorado la fragilidad, ni clínicamente ni con escalas. La edad se asocia a comorbilidad y fragilidad y ambas tienen posiblemente un papel en nuestros resultados. Sin embargo, las fortalezas son una muestra amplia de pacientes, manejados con protocolos homogéneos, seguidos durante toda la estancia en el SMI, a diferencia de otros estudios que calculan mortalidad a 30 o 60 días. Por otro lado, hemos realizado un cálculo preciso de la mortalidad y de la valoración de riesgo y hemos podido determinar el riesgo de muerte por cada 10 años de aumento en la edad de los pacientes, dato que no está comunicado en la literatura hasta el momento.

En conclusión, la clasificación WIND, que tiene el valor de sistematizar los pacientes en weaning, no es útil para establecer la probabilidad de fallecer tras la primera prueba de desconexión de ventilador. La edad es un factor de riesgo determinante en la mortalidad de los pacientes que precisan ventilación mecánica y tiene más influencia en la subpoblación de los pacientes covid-19. En nuestra cohorte heterogénea de pacientes en ventilación mecánica, puede establecerse el riesgo de fallecer por cada año de aumento de edad se multiplica por 1,04 y por cada 10 años de edad se multiplica por 1,44; en una cohorte homogénea de pacientes con SDRA e infección por SARS-CoV-2, el riesgo de fallecer por cada año de aumento de edad se multiplica por 1,13 y por cada 10 años de edad se multiplica por 3,4. Este hecho es relevante para la toma de decisiones, aunque es preciso insistir en que la edad no debe contemplarse aisladamente, sino que debe evaluarse en cada caso el contexto de comorbilidad y fragilidad del paciente. Nuestros resultados apuntan que es imprescindible seguir investigando para discriminar qué factores asociados a la edad tienen impacto en la mortalidad y que intervenciones son más útiles para obtener los mejores resultados.

8 Conclusiones

1.- La clasificación de WIND para pacientes en proceso de desconexión de la ventilación mecánica, que se basa en el tiempo transcurrido entre la primera prueba de respiración espontánea y la extubación exitosa, no discrimina grupos de pacientes con diferente mortalidad.

2.- En el análisis de variables relevantes asociadas a mortalidad, solo la edad fue un factor predictor. Ni los días de ventilación mecánica ni la severidad se asociaron a mayor mortalidad como variables independientes.

3.- La edad fue un potente predictor tanto en las cohortes heterogéneas de pacientes en ventilación mecánica ingresados en el SMI en dos períodos distintos, como en la cohorte homogénea de pacientes con SDRA e infección por SARS-Cov-2.

4.- Podemos establecer que el riesgo de fallecer, en una cohorte heterogénea de pacientes ventilados se multiplica 1,04 por cada año de edad, y por cada 10 años de edad se multiplica por 1,44; y que en una cohorte exclusiva de pacientes covid-19 ventilados, se multiplica por 1,13 por cada año de edad y por 3,4 por cada 10 años de edad.

9 Líneas de futuro

El proceso de *weaning* es complejo, y a pesar de su relevancia y los esfuerzos realizados hasta el momento, los factores que tienen impacto en el éxito o fracaso no están correctamente identificados todavía.

El interés reside en la clara correlación que existe entre el fracaso de *weaning* y la mortalidad en el SMI. Conocer estos factores, permitiría desarrollar estrategias terapéuticas para mejorar los resultados, hecho de gran valor para disminuir la mortalidad de los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Es necesario estandarizar la evaluación de mortalidad en el SMI, consensuando las variables y los métodos estadísticos que deben ser utilizados para obtener una medida fiel de la realidad, así los futuros trabajos y sus conclusiones puedan ser comparables y reproducibles.

Por otro lado, la complejidad de los pacientes que ingresan en los SMI es creciente. El cambio demográfico comporta que los pacientes ingresados son progresivamente, de mayor edad, y con más frecuencia presentan comorbilidades o fragilidad. Por otro lado, los avances tecnológicos y farmacoterapéuticos añaden también complejidad a los perfiles de pacientes ingresados.

Por todo lo anterior, analizar los factores que tienen impacto en el proceso de *weaning* y en la supervivencia en el SMI, es de una gran dificultad.

Hasta el momento actual, para el estudio de estos factores, hemos utilizado variables clásicas, como la edad, los días de ventilación mecánica o escalas de gravedad como SAPS3.

Nuestro trabajo abre líneas claras de futuro. En primer lugar, parece necesario incorporar, de manera sistemática una evaluación de fragilidad estandarizada de los pacientes que ingresan en el SMI. Posiblemente debería tenerse en cuenta la fragilidad previa al evento agudo que causó el ingreso hospitalario, puesto que la fragilidad, en determinadas fases, es reversible. Pero también la fragilidad previa al ingreso en el SMI, en aquellos pacientes que llegan al SMI tras un ingreso hospitalario prolongado, puesto que también es conocido que existen fases irreversibles de fragilidad. Saber qué impacto tiene la fragilidad en el proceso de *weaning* y en la mortalidad, conocer cuál es el mejor instrumento de medida y en qué momento debe ser aplicado, puede contribuir a guiar distintos abordajes terapéuticos.

La valoración de las comorbilidades, y los distintos grados de severidad, tienen también posiblemente relevancia en la mortalidad. Establecer y unificar una sistemática clara de medida del tipo y grado de comorbilidad, contribuiría a poder establecer riesgos derivados en cada perfil de pacientes y establecer el impacto de su relación con la mortalidad.

Finalmente, la mecánica respiratoria y las presiones a las que el paciente está sometido tienen un papel muy importante en el pronóstico, las posibles complicaciones y, por tanto, en la supervivencia. Hoy en día, seguimos utilizando

medidas muy rudimentarias, con datos puntuales y parciales que no representan la realidad a la que el paciente está sometido durante la ventilación mecánica. El desarrollo de los nuevos respiradores y procesadores debería permitir hallar nuevas variables a medir, que con sofisticados sistemas de computación pudieran establecer una nueva medida estandarizada del impacto que en el paciente supone la ventilación mecánica. Esas variables condicionarían nuevos sistemas de valoración clínica que guiarían el manejo del ventilador para conseguir los mejores resultados con los menores riesgos. Incorporar inteligencia artificial que permitiera corregir los parámetros ventilatorios en función de esos nuevos criterios definidos es otra posibilidad. Esta línea de investigación, que debería ser una realidad en el momento actual de desarrollo tecnológico, abre nuevos escenarios en el manejo de la ventilación mecánica del siglo XXI.

10 Bibliografía

1. Vesalius A. De humani corporis fabrica, Lib. VII Cap. XIX: De vivorum sectione nonnulla, Basle. Oporinus. 1543. p658 p.
2. Hunter J. Proposals for the recovery of people apparently drowned. Philos Trans R Soc London. 1776;66:412.
3. Drinker P, McKhann CF. The use of a new apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. JAMA. 1929;92:168–1660.
4. Drinker P, Shaw LA. An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. J Clin Invest. 1929;7(2):229–47.
5. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(7):867–903.
6. Mekontso Dessap A, Katsahian S, Roche-Campo F, Varet H, Kouatchet A, Tomicic V, et al. Ventilator-associated pneumonia during weaning from mechanical ventilation: role of fluid management. Chest. 2014;146(1):58–65.
7. Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Med. 2020;46(5):888–906.
8. Modi AR, Kovacs CS. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: Diagnosis, management, and prevention. Cleve Clin J Med. 2020;87(10):633–9.

9. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–8.
10. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care.* 2017 Jul;21(1):183.
11. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest.* 2015 Jun;147(6):1671–80.
12. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(9):1382–400.
13. XIX Edición del Master de Gestión Hospitalaria y de Servicios Sanitarios de la Universidad de Barcelona. 2018.
14. MacIntyre N. Discontinuing mechanical ventilatory support. *Chest.* 2007;132(3):1049–56.
15. Needham DM, Bronskill SE, Calinawan JR, Sibbald WJ, Pronovost PJ, Laupacis A. Projected incidence of mechanical ventilation in Ontario to 2026: Preparing for the aging baby boomers. *Crit Care Med.* 2005;33(3):574–9.

16. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation - A 28-day international study. *Jama-Journal Am Med Assoc.* 2002;287(3):345-55.
17. Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med.* 2006;32:32.
18. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1986-96.
19. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA.* 1996;275:866-9.
20. Richard C, JL. T. Weaning failure from cardiovascular origin. *Intensive Care Med.* 2005;31:1605-7.
21. Bien MY, Hseu SS, Yien HW, Kuo BI, Lin YT, Wang JH, et al. Breathing pattern variability: a weaning predictor in postoperative patients recovering from systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 2004;30:241-7.
22. Schonhofer B, Pfeifer M, Kohler D. [Protracted respiratory insufficiency - epidemiology and network on respiratory weaning after prolonged

- ventilation]. *Pneumologie*. 2010;64(9):595–9.
23. Lone NI, Walsh TS. Prolonged mechanical ventilation in critically ill patients: epidemiology, outcomes and modelling the potential cost consequences of establishing a regional weaning unit. *Crit Care*. 2011;15(2):R102.
 24. Penuelas O, Thille AW, Esteban A. Discontinuation of ventilatory support: new solutions to old dilemmas. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(1):74–81.
 25. WeanNet Study G. [WeanNet: The network of weaning units of the DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) - results to epidemiology and outcome in patients with prolonged weaning]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2016;141(18):e166-72.
 26. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1864–9.
 27. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):489–93.
 28. Estiarte M, Puig G, Penuelas J. Large delay in flowering in continental versus coastal populations of a Mediterranean shrub, *Globularia alypum*. *Int J Biometeorol*. 2011;55(6):855–65.

29. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26(5):502–9.
30. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM, Semmes BJ, Mador MJ, Allen SJ, et al. The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(6):1111–8.
31. 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(21):1445–50.
32. Esteban AA, Alía II, Tobin MJ, Gil AA, Gordo FF, Vallverdú II, 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.* 1999;159(2):512–8.
33. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverde I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;332(6):345–50.
34. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, 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(4):896–903.

35. Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. *Science* (80-). 1974;185:1124–31.
36. Bayes T. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Biometrika*. 1973;45:295–315.
37. Bayes T, Price R. An Essay towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances By the Late Rev. Mr. Bayes. *Philos Trans*. 1763;
38. Delgado Rodriguez M, Llorca Diaz J, Doménech Massons JM. Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos. 6ª. Barcelona: Signo; 2015.
39. 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.
40. Béduneau 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 15;195(6):772–83.
41. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014 Mar;35(1):1–6.
42. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obs Pulmon Dis*. 2014;9:871–88.
43. Rossi A, Ganassini A, Polese G, Grassi V. Pulmonary hyperinflation and ventilator-dependent patients. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1663–74.

44. Tobin MJ, Laghi F, Brochard L. Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure. *J Appl Physiol.* 2009;107(3):962-70.
45. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2002 Apr;19(4):712-21.
46. Hess DR. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care.* 2013 Jun;58(6):950-72.
47. Eurostat. Demography report. 2010.
48. Nielsson MS, Christiansen CF, Johansen MB, Rasmussen BS, Tønnesen E, Nørgaard M. Mortality in elderly ICU patients: A cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(1):19-26.
49. Escudero-Acha Leizaola OLNCMG-AIG-CAP. Age as a limiting factor of admission to an intensive care unit | La edad como factor limitante del ingreso en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2020;45:47-9.
50. Alvis Bret D HC. Physiology Considerations in the Geriatric Patient. *Anesth Clin.* 2015;33(3):447-56.
51. Stieff K V., Lim F, Chen L. Factors influencing weaning older adults from mechanical ventilation: An integrative review. *Crit Care Nurs Q.* 2017;40(2):165-77.

52. Santa Cruz R, Villarejo F, Figueroa A, Cortés-Jofré M, Gagliardi J, Navarrete M. Mortality in Critically Ill Elderly Individuals Receiving Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2019 Apr;64(4):473–83.
53. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
54. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). *Intensive Care Med*. 2017 Dec;43(12):1820–8.
55. Gordo F. , Castro C., Torrejón I, Bartolomé S, Coca F. AA. Situación funcional como factor independiente asociado con el mal pronóstico de pacientes ancianos ingresados en Cuidados Intensivos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;53(4):213–6.
56. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017 Aug;43(8):1105–22.
57. Singer JP, Lederer DJ, Baldwin MR. Frailty in pulmonary and critical care medicine. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1394–404.
58. Pintado MC, Villa P, Luján J, Trascasa M, Molina R, González-García N, et al.

- Mortalidad y estado funcional al año de pacientes ancianos con ingreso prolongado en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2016;40(5):289–97.
59. López Cuenca S, Oteiza López L, Lázaro Martín N, Irazabal Jaimes MM, Ibarz Villamayor M, Artigas A, et al. Fragilidad en pacientes mayores de 65 años ingresados en cuidados intensivos (FRAIL-ICU). *Med Intensiva*. 2019;43(7):395–401.
60. Subramaniam A, Anstey C, Curtis JR, Ashwin S, Ponnappa Reddy M, Aliberti MJR, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Frailty Admitted to ICU With Coronavirus Disease 2019: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 2022;4(1):e0616.
61. De Jong A, Chanques G, Jaber S. Mechanical ventilation in obese ICU patients: From intubation to extubation. *Crit Care*. 2017;21(1):1–8.
62. De Jong A, Wrigge H, Hedenstierna G, Gattinoni L, Chiumello D, Frat JP, et al. How to ventilate obese patients in the ICU. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2423–35.
63. Mahul M, Jung B, Galia F, Molinari N, de Jong A, Coisel Y, et al. Spontaneous breathing trial and post-extubation work of breathing in morbidly obese critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20(1).
64. El-Solh AA, Aquilina A, Pineda L, Dhanvantri V, Grant B, Bouquin P.

- Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients. *Eur Respir J.* 2006;28(3):588–95.
65. Kacmarek RM, Wanderley H V, Villar J, Berra L. Weaning patients with obesity from ventilatory support. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(3):311–9.
66. Cabello B, Thille AW, Roche-Campo F, Brochard L, Gomez FJ, Mancebo J. Physiological comparison of three spontaneous breathing trials in difficult-to-wean patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(7):1171–9.
67. Campbell RS, Davis K. J, Johannigman JA, Branson RD. The effects of passive humidifier dead space on respiratory variables in paralyzed and spontaneously breathing patients. *Respir Care.* 2000;45(3):306–12.
68. Pellegrini JA, Moraes RB, Maccari JG, de Oliveira RP, Savi A, Ribeiro RA, et al. Spontaneous Breathing Trials With T-Piece or Pressure Support Ventilation. *Respir Care.* 2016;61(12):1693–703.
69. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311–6.
70. Subirà C, Hernandez G, Vazquez A, Rodriguez-Garcia R, Gonzalez-Castro A, Garcia C, et al. Effect of Pressure Support vs T-Piece Ventilation Strategies During Spontaneous Breathing Trials on Successful Extubation Among Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.*

2019;321(22):2175–82.

71. Mancebo J, Goligher E, Brochard L. Spontaneous Breathing Trials and Successful Extubation. *JAMA*. 2019;322(17):1716–7.
72. Fossat G, Nay M-A, Jacquier S, Desmalles E, Boulain T. High-flow oxygen during spontaneous breathing trial for patients at high risk of weaning failure. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):916–7.
73. Cappati KR, Tonella RM, Damascena AS, Pereira CA, Caruso P. Interobserver agreement rate of the spontaneous breathing trial. *J Crit Care*. 2013;28(1):62–8.
74. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20:37–46.
75. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman and Hall; 1991.
76. Cicchetti D V, Sparrow SS. Developing criteria for establishing interrater reliability of specific items: Applications to assessment of adaptive behavior. *Am J Ment Def*. 1981;86:127–37.
77. Byrt T. How good is that agreement? *Epidemiology*. 1996;7(5):561.
78. Ely EW. Challenges encountered in changing physicians' practice styles: the ventilator weaning experience. *Intensive Care Med*. 1998 Jun;24(6):539–41.

79. Krishnan JA, Moore D, Robeson C, Rand CS, Fessler HE. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(6):673–8.
80. Blackwood B, Alderdice F, Burns KE, Cardwell CR, Lavery GG, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;65(5):CD006904.
81. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD006904.
82. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1471–7.
83. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9607):126–34.
84. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, et al. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after

- cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):555–9.
85. Mehta S, Meade M, Burry L, Mallick R, Katsios C, Fergusson D, et al. Variation in diurnal sedation in mechanically ventilated patients who are managed with a sedation protocol alone or a sedation protocol and daily interruption. *Crit Care.* 2016;20(1):233.
86. Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T, Hudson LD, Thompson JL, Shintani AK, et al. Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2788–96.
87. Ely EW, Bernard GR, Speroff T, Gautam S, Dittus R, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *J Am Med Assoc.* 2001;286(21):2703–10.
88. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal P V., Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;15(166):1338–44.
89. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama-Journal Am Med Assoc.* 2004;291(14):1753–62.

90. Jubran A, Lawm G, Kelly J, Duffner LA, Gungor G, Collins EG, et al. Depressive disorders during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2010;36(5):828–35.
91. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2254–9.
92. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):66–73.
93. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010;38(12):2311–8.
94. Reznik ME, Slooter AJC. Delirium Management in the ICU. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(11):59.
95. Jolliet P, Chevrolet JC. [Measurement of pulmonary artery occlusion (wedge) pressure using the Swan-Ganz catheter: various pitfalls]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1992 Sep;122(38):1394–401.
96. O'Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Aug;128(2):319–26.

97. 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.
98. Hartog C, Bloos F. Venous oxygen saturation. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Dec;28(4):419-28.
99. 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.
100. de Meirelles Almeida CA, Nedel WL, Morais VD, Boniatti MM, de Almeida-Filho OC. Diastolic dysfunction as a predictor of weaning failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2016;34:135-41.
101. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-33.
102. Higgins J, Thompson S, Deeks J, al et. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327:557-60.
103. Moschietto S, Doyen D, Grech L, Dellamonica J, Hyvernats H, Bernardin G. Transthoracic Echocardiography with Doppler Tissue Imaging predicts weaning failure from mechanical ventilation: evolution of the left ventricle relaxation rate during a spontaneous breathing trial is the key factor in

weaning outcome. *Crit Care*. 2012;16(3):R81.

104. Thille AW, Boissier F, Ben Ghezala H, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C. Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study. *Crit Care Med*. 2015;43(3):613–20.
105. Farghaly S, Galal M, Hasan AA, Nafady A. Brain natriuretic peptide as a predictor of weaning from mechanical ventilation in patients with respiratory illness. *Aust Crit Care*. 2015;28(3):116–21.
106. Grasso S, Leone A, De Michele M, Anaclerio R, Cafarelli A, Ancona G, et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2007;35(1):96–105.
107. Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1529–36.
108. Chazot C, Rozes M, Vo-Van C, Deleaval P, Hurot JM, Lorriaux C, et al. Brain Natriuretic Peptide Is a Marker of Fluid Overload in Incident Hemodialysis Patients. *CardioRenal Med*. 2017;7(3):218–26.
109. Suárez JC, López P, Mancebo J, Zapata L. Diastolic dysfunction in the critically ill patient. *Med Intensiva*. 2016 Nov;40(8):499–510.

110. Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res.* 2001;51(3):442–9.
111. Russell JA. Biomarker (BNP)-guided weaning from mechanical ventilation: time for a paradigm shift? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1202–4.
112. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbese AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):477–85.
113. Chien JY, Lin MS, Huang YC, Chien YF, Yu CJ, Yang PC. Changes in B-type natriuretic peptide improve weaning outcome predicted by spontaneous breathing trial. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1421–6.
114. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(11):2611–8.
115. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A, Tomicic V, Beduneau G, Sonnevile R, et al. Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1256–63.
116. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in

adults. *Lancet*. 1967;12(2):7511.

117. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb;315(8):788–800.
118. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818–24.
119. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun;307(23):2526–33.
120. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159–68.
121. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, Taccone P, Mancebo J, Polli F, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(10):E381-90.
122. Auriemma CL, Zhuo H, Delucchi K, Deiss T, Liu T, Jauregui A, et al. Acute

respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1222–31.

123. Hur K, Price CPE, Gray EL, Gulati RK, Maksimoski M, Racette SD, et al. Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):170–8.
124. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):188–98.
125. Guillon A, Laurent E, Godillon L, Kimmoun A, Grammatico-Guillon L. Long-term mortality of elderly patients after intensive care unit admission for COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021;47(6):710–2.
126. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1530–6.
127. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest.* 2001;120(4):1262–70.
128. Wang S, Zhang L, Huang K, Lin Z, Qiao W, Pan S. Predictors of extubation failure in neurocritical patients identified by a systematic review and meta-

analysis. PLoS One. 2014;9(12):e112198.

129. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit - A prospective multicenter study. *Jama-Journal Am Med Assoc.* 2002;288(22):2859-67.
130. Pourriat JL, Lamberto C, Hoang PH, Fournier JL, Vasseur B. Diaphragmatic fatigue and breathing pattern during weaning from mechanical ventilation in COPD patients. *Chest.* 1986;90(5):703-7.
131. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(2):213-9.
132. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):364-71.
133. Kim WY, Suh HJ, Hong S-B, Koh Y, Lim C-M. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2627-30.
134. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):336-41.

135. Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol.* 2002;92(6):2585-95.
136. Zergeroglu MA, McKenzie MJ, Shanely RA, Van Gammeren D, DeRuisseau KC, Powers SK. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm. *J Appl Physiol.* 2003;95(3):1116-24.
137. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(9):1080-8.
138. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):120-7.
139. Dres M, Dube BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation From Mechanical Ventilation in Medical ICU Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):57-66.
140. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(4):410-20.

141. D'Agostino R. B. J. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998;17(19):2265–81.
142. Heinze G, Juni P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. *Eur Hear J.* 2011;32(14):1704–8.
143. Freemantle N, Marston L, Walters K, Wood J, Reynolds MR, Petersen I. Making inferences on treatment effects from real world data: propensity scores, confounding by indication, and other perils for the unwary in observational research. *BMJ.* 2013;347(Nov 11):f6409.
144. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, Anzueto A, Nightingale P, Gonzalez M, et al. Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. *Crit Care Med.* 2005;33(2):290–8.
145. Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, Collins EG, Lanuza DM, Hoffman LA, et al. Effect of pressure support vs unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a randomized trial. *JAMA.* 2013;309(7):671–7.
146. Rose L, Presneill JJ, Johnston L, Cade JF. A randomised, controlled trial of conventional versus automated weaning from mechanical ventilation using SmartCare (TM)/PS. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1788–95.
147. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A

- multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):894–900.
148. Schadler D, Engel C, Elke G, Pulletz S, Haake N, Frerichs I, et al. Automatic control of pressure support for ventilator weaning in surgical intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):637–44.
149. Kiss T, Guldner A, Bluth T, Uhlig C, Spieth PM, Markstaller K, et al. Rationale and study design of ViPS - variable pressure support for weaning from mechanical ventilation: study protocol for an international multicenter randomized controlled open trial. *Trials.* 2013;14:363.
150. Burns KE, Lellouche F, Nisenbaum R, Lessard MR, Friedrich JO. Automated weaning and SBT systems versus non-automated weaning strategies for weaning time in invasively ventilated critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD008638.
151. Rose L, Schultz MJ, Cardwell CR, Jouviet P, McAuley DF, Blackwood B, et al. Automated versus non-automated weaning for reducing the duration of mechanical ventilation for critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun;6(6):CD009235.
152. Branson RD. Humidification of respired gases during mechanical ventilation: mechanical considerations. *Respir Care Clin N Am.* 2006;12(2):253–61.
153. Manthous CA, Schmidt GA. Resistive pressure of a condenser humidifier in

- mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1994;22(11):1792–5.
154. Girault C, Breton L, Richard JC, Tamion F, Vandelet P, Aboab J, et al. Mechanical effects of airway humidification devices in difficult to wean patients. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1306–11.
 155. Meade MO, Guyatt GH, Cook DJ. Weaning from mechanical ventilation: the evidence from clinical research. *Respir Care.* 2001;46(12):1407–8.
 156. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. *Chest.* 2001;120(6):375S-395S.
 157. Tanios MA, Nevins ML, Hendra KP, Cardinal P, Allan JE, Naumova EN, et al. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2530–5.
 158. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):520–31.
 159. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):906–15.
 160. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical

characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1855–62.

161. University of California San Francisco. ICU Outcome Risk-Adjustment Models by the National Quality Forum and the Hospital Quality Alliance [Internet]. Available from: <https://healthpolicy.ucsf.edu/icu-outcomes>
162. Khan I, Ridley S. Intensive care: Who benefits? *J Intensive Care Soc.* 2014;15(4):297–303.
163. AKKOC I, YUCETAS E, ISITEMIZ I, TOPTAS M, TAS A, SEN O, et al. Mortality Rate In Intensive Care Units of Tertiary Health Institutions and Identifying Risk Factors: Analysis of 3945 Patients. *Bezmialem Sci.* 2017;5(3):116–20.
164. Goldhill DR, Sumner A. Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med.* 1998 Aug;26(8):1337–45.
165. Fernandez R, Baigorri F, Navarro G, Artigas A. A modified McCabe score for stratification of patients after intensive care unit discharge: The Sabadell score. *Crit Care.* 2006;10(6):1–6.
166. Campbell AJ, Cook JA, Adey G, Cuthbertson BH. Predicting death and readmission after intensive care discharge. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):656–62.

167. Santos Rodriguez JA, Mancebo Cortés J. Estudio de mortalidad de pacientes en desconexión progresiva del ventilador. *Med Intensiva*. 2020;44(8).
168. Gayat E, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Damoiseil C, et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors: Results from the FROG-ICU study. *Crit Care*. 2018;22(1):1-10.
169. Mukhopadhyay A, Tai BC, See KC, Ng WY, Lim TK, Onsiong S, et al. Risk factors for hospital and long-Term mortality of critically ill elderly patients admitted to an intensive care unit. *Biomed Res Int*. 2014;2014:960575.
170. Domenéch J. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 2. Descripción de datos categóricos. 14th ed. Barcelona: Signo; 2013.
171. Garcia-Garmendia JL, Maroto F. Interpretación de resultados estadísticos. 2018;42(6):370-9.
172. Doménech JM, Navarro JB. Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox. 7ª. Barcelona: Signo; 2014.
173. Doménech Massons JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 9. Comparación de dos proporciones. Medidas de asociación y de efecto. Doménech Massons JM, editor. Barcelona: Signo; 2013.
174. Doménech Massons JM, Navarro JB. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. 7ª. Barcelona: Signo; 2014.

175. Delgado M. Revisión sistemática de estudios: Metaanálisis. 4º ed. Barcelona: Signo; 2014.
176. Schoenfeld DA, Bernard GR. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1772-7.
177. Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7).
178. Case LD, Kimmick G, Paskett ED, Lohman K, Tucker R. Interpreting Measures of Treatment Effect in Cancer Clinical Trials. *Oncologist*. 2002;7(3):181-7.
179. Tapia Granados JA. Odds and odds ratio: an odd confusion. *Epidemiology*. 1995 Sep;6(5):571-2.
180. Persoskie A, Ferrer RA. A Most Odd Ratio:: Interpreting and Describing Odds Ratios. *Am J Prev Med*. 2017 Feb;52(2):224-8.
181. Schoenfeld D. Survival methods, including those using competing risk analysis, are not appropriate for intensive care unit outcome studies. *Crit Care*. 2006;10(1):103.
182. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Roy Stat Soc Ser*. 1972;34:187-220.

183. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguia C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):430–7.
184. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia.* 2021;76(6):748–58.
185. Peñuelas O, del Campo-Albendea L, de Aledo ALG, Añón JM, Rodríguez-Solís C, Mancebo J, et al. Long-term survival of mechanically ventilated patients with severe COVID-19: an observational cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1).
186. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345–55.
187. Garcia W, Care C, David P, Garcia W, Mas A, Isern CG, et al. Non - invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID - 19 patients admitted to the ICU : a multicenter observational retrospective study. *Crit Care.* 2022;1–13.
188. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall

- Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514–24.
189. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267–76.
190. Contentin L, Ehrmann S, Giraudeau B. Heterogeneity in the definition of mechanical ventilation duration and ventilator-free days. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):998–1002.
191. Doménech JM, Domenéch J. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 2. Descripción de datos categóricos. 14th ed. Doménech J, editor. Barcelona: Signo; 2013.
192. Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Rosenberg E. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston: Cengage Learning; 2014.
193. Lederer D, Bell S, Brandson R, Chalmers J, Marshall R, Maslove D, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;1:22–8.
194. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounders-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993;138:923–36.

195. Grambsch P.M. Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81:515–26.
196. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020;396(10257):1071–8.
197. Riera J, Alcántara S, Bonilla C, Fortuna P, Blandino Ortiz A, Vaz A, et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *Eur Respir J*. 2021;
198. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16).
199. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(10).
200. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–16.
201. Abizanda R, Padrón A, Vidal B, Mas S, Belenguer A, Madero J, et al. Estimación pronóstica en enfermos críticos. Validación de un nuevo y muy sencillo sistema de estimación pronóstica de supervivencia en pacientes ingresados

- en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2006;30(3):101–8.
202. Sánchez-Casado M, Hostigüela-Martín VA, Raigal-Caño A, Labajo L, Gómez-Tello V, Alonso-Gómez G, et al. Escalas pronósticas en la disfunción multiorgánica: Estudio de cohortes. *Med Intensiva*. 2016;40(3):145–53.
203. Alvear Vega S, Canteros Gatíca J. Evaluación del desempeño del APACHE II y SAPS III, en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Salud Pública*. 2018;20(3):373–7.
204. Mungan İ, Bektaş Ş, Çavuş MA, Sarı S, Turan S. The predictive power of SAPS-3 and SOFA scores and their relations with patient outcomes in the surgical intensive care unit. *Turkish J Surg*. 2019;35(2):124–30.
205. Fernandez R, Ventura L, Macharete C, Catalan I, Cano S, Alcoverro J-M, et al. Severity scores should incorporate limitations on life support for predicting mortality | Las puntuaciones de intensidad deberían incorporar las limitaciones del soporte vital para predecir la mortalidad. *Med Intensiva*. 2019;43(8):509–10.
206. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care*. 2012;57(6):848.
207. Hough CL, Caldwell ES, Cox CE, Douglas IS, Kahn JM, White DB, et al. Development and Validation of a Mortality Prediction Model for Patients Receiving 14 Days of Mechanical Ventilation. *Crit Care Med*. 2015

Nov;43(11):2339-45.

11 Anexos

11.1 Publicaciones

11.1.1Artículo 1

**Estudio de mortalidad de pacientes en desconexión
progresiva del ventilador**

J.A. Santos Rodríguez y J. Mancebo Cortés

Medicina intensiva 2020;44(8):485-492

Factor de impacto JCR 2020: 2,491 (SJR: 0,336)

Categoría: Critical Care and Intensive Care Medicine 23/36: 3er cuartil



ORIGINAL

Estudio de mortalidad de pacientes en desconexión progresiva del ventilador



J.A. Santos Rodríguez* y J. Mancebo Cortés

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 7 de febrero de 2019; aceptado el 9 de julio de 2019
Disponibile en Internet el 29 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Desenlaces;
Desconexión de la ventilación mecánica;
Regresión logística;
Regresión de Cox

Resumen

Objetivo: Explicar la mortalidad de pacientes con ventilación mecánica invasiva en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI) y en el hospital.

Diseño: Prospectivo de cohortes. Duración: 9 meses.

Ámbito: SMI.

Pacientes: En ventilación mecánica en el SMI, desde la intubación hasta el alta del hospital.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés: Fecha de ingreso, día de la primera prueba de desconexión de la ventilación, días de ventilación mecánica, día de extubación final, días de estancia en el SMI y en el hospital, día de muerte o traslado del SMI, SAPS-3, clasificación del estudio WIND, día de muerte o alta del hospital.

Resultados: De 266 pacientes, 40 eran del grupo 0 de la clasificación WIND (15%; IC 95% 11-20%); 166 del grupo 1 (62%; IC 95% 56-68%); 38 del grupo 2 (14%; IC 95% 11-19%); y 22 del grupo 3 (8%; IC 95% 6-12%). Usando regresión logística, el grupo 3 tiene la más alta probabilidad de muerte en el hospital: grupo 3 vs. 1 (*odds ratio* 4,0; IC 95% 1,5-10,8; $p=0,007$). Sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad del grupo 3 vs. 1 empleando el método de regresión de Cox (*hazard ratio* 1,6; IC 95% 0,7-3,4; $p=ns$).

Conclusión: En nuestro estudio, y teniendo en cuenta el tiempo de exposición, la mortalidad es la misma entre los 3 diferentes grupos de pacientes que se han sometido a una prueba de desconexión de la ventilación.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Outcomes;
Weaning from mechanical

Mortality study in patients at weaning from mechanical ventilation

Abstract

Objective: To explain mortality in the ICU and in hospital among patients subjected to invasive mechanical ventilation.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsantos@santpau.cat (J.A. Santos Rodríguez).

ventilation;
Logistic regression;
Cox regression

Design: A prospective, 9-month observational cohort study was carried out.

Setting: A Department of Intensive Care Medicine.

Patients: Consecutive patients requiring invasive mechanical ventilation were followed-up on until hospital discharge or death.

Interventions: None.

Interest variables: Date of admission, day of first spontaneous breathing test, length of mechanical ventilation, final extubation date, days in ICU, days in hospital or discharge from ICU, SAPS-3 score, WIND study classification, day of death, hospital discharge.

Results: There were 266 patients: 40 in group 0 of the WIND classification (15%; 95% CI 11-20%); 166 in group 1 (62%; 95% CI 56-68%); 38 in group 2 (14%; 95% CI 11-19%); and 22 in group 3 (8%; 95% CI 6-12%). Logistic regression analysis showed group 3 to have the highest hospital mortality (group 3 vs. group 1; odds ratio 4.0; 95% CI 1.5-10.8; $P = .007$). However, Cox regression analysis showed no significant differences (hazard ratio group 3 vs. group 1, 1.6; 95% CI 0.7-3.4; $P = ns$).

Conclusion: In our study, considering exposure time, the probability of mortality was the same among the 3 different groups of patients with at least one spontaneous breathing test.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La ventilación mecánica es una técnica habitual en los servicios de Medicina Intensiva (SMI), utilizada para el soporte vital de los pacientes^{1,2}. Su uso puede afectar a los pacientes, en relación directa con el tiempo de empleo, entre otras causas³⁻⁵. Acortar el tiempo de conexión a la ventilación mecánica es necesario para mejorar la morbimortalidad. Por otro lado, es sabido que los fallos en la extubación pueden empeorar la supervivencia⁶. El análisis de supervivencia (con el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox)⁷ y el modelo de regresión logística (RL)^{8,9} se han utilizado discrecionalmente para evaluar mortalidad y sus factores modificadores, en el SMI y en el hospital.

El cómputo de la mortalidad, sin embargo, depende del modelo estadístico empleado. Los cálculos más precisos corresponden a estudios de seguimiento (análisis de supervivencia y regresión de Cox) en los que los sujetos se siguen durante un periodo de tiempo determinado, que puede ser distinto para cada sujeto. Se anota el tiempo transcurrido desde un suceso inicial hasta un suceso terminal, o hasta el final del seguimiento si no ocurre el evento terminal (en cuyo caso se etiqueta de evento incompleto o censurado)¹⁰. Otro modelo estadístico utilizado para calcular la mortalidad es la RL, sin embargo, no tiene en cuenta el tiempo hasta el evento considerado. La RL solo valora la existencia o no del suceso terminal (por ejemplo, la muerte) y trata todos los eventos como completos; este modelo está muy extendido en la literatura médica, aunque es más impreciso que la regresión de Cox cuando se utiliza en estudios de seguimiento¹¹.

La desconexión de la ventilación mecánica es una parte importante de la evolución de los pacientes en los SMI. Boles et al.¹² propusieron en el año 2007 una clasificación de los pacientes en desconexión de la ventilación mecánica; sin embargo, había una parte importante de sujetos que no se podían catalogar según esta clasificación. En 2017, el estudio

WIND¹³ propone una nueva taxonomía de pacientes en desconexión del ventilador según el tiempo transcurrido entre la primera prueba de desconexión de la ventilación y la extubación, y añade un nuevo grupo para los pacientes que no han realizado ningún intento de desconexión (grupo 0).

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar en nuestros pacientes, de forma global y por categorías WIND, tanto la mortalidad en el SMI como en el ingreso hospitalario, usando 2 modelos estadísticos distintos. Uno de ellos tiene en cuenta el tiempo de seguimiento (análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier con regresión de Cox) y otro la RL, que es el empleado en el estudio WIND.

Pacientes y métodos

Sujetos de estudio

Hemos incluido en el estudio a todos los pacientes ingresados y conectados a ventilación mecánica. Se considera todo el episodio único de ingreso en el hospital, desde el ingreso en el SMI hasta la salida del hospital; el paciente podría haber sido trasladado a una Unidad de Cuidados Intermedios o bien a la sala de hospitalización y reingresar al SMI. Hemos seguido a los pacientes hasta el alta del SMI ¿en el caso de muerte o traslado a otro centro? o alta del hospital. Se aplican los criterios habituales para definir el éxito de la prueba de la desconexión de la ventilación mecánica^{14,15,16}. Esta primera prueba de desconexión se realiza siempre con tubo en «T». Se define como éxito de extubación cuando un paciente permanece extubado durante una semana seguida, como se hace en el estudio WIND¹³. Este criterio también se aplica a los pacientes con traqueostomía ¿desconectado de la ventilación mecánica más de una semana o alta del SMI?. La desconexión de la ventilación mecánica en los pacientes con traqueostomía y en aquellos que fracasan en un primer intento de desconexión se llevó a cabo mediante la reducción gradual de la presión de soporte o bien desde

ventilación asistida por volumen y desconexiones del respirador con pieza en «T» de duración progresivamente más larga, según la tolerancia clínica del estudio^{15,16}. Nuestros pacientes fueron todos clasificados según las definiciones más recientes¹³. Esta clasificación incluye 4 grupos: grupo 0, pacientes sin ningún intento de desconexión; grupo 1, el tiempo entre la primera prueba de desconexión y la extubación es de menos de un día; grupo 2, el tiempo entre la primera prueba de desconexión y la extubación es de entre un día y 6 días, y grupo 3, el tiempo entre la primera prueba de desconexión y la extubación es de 7 días o más.

Criterios de inclusión y exclusión

Estudiamos a los pacientes de más de 18 años, más de 24 h de intubación y ventilación mecánica invasiva. Todos los pacientes estaban sometidos a intubación orotraqueal al inicio del estudio. Se excluyeron los pacientes no intubados o que solo recibieron ventilación no invasiva.

Tamaño de la muestra

Se anticipaba recoger 10 pacientes por efecto analizado. Se estimaba analizar un total de 3 variables por grupo (hay 4 grupos en la clasificación WIND), con una pérdida estimada del 15%. Se preveía una muestra de 250 pacientes. El número de ingresos anuales en el SMI se sitúa alrededor de 550 pacientes al año, de los que alrededor del 80% corresponden a pacientes intubados y ventilados mecánicamente.

Recogida de información

Se recogió en una base de datos (Access 2010, Microsoft) variables personales y de enfermedad de base de los pacientes, día de ingreso en el hospital y en el SMI, día de intubación y día de primera prueba de desconexión del ventilador, día de extubación, escalas de gravedad (SAPS-3), tipo de prueba de desconexión del ventilador (tubo en «T»), día de colocación de la traqueostomía, día de salida del SMI, día de alta del hospital.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Sant Pau. Se pidió el consentimiento mediante una hoja informativa para obtener datos de los pacientes, puesto que el estudio no tenía ninguna intervención.

Análisis estadístico

Se utilizó Stata 15 como paquete estadístico (Copyright 1985-2017, StataCorp LLC, StataCorp LP, College Station, TX, EE. UU.). Se llevó a cabo un análisis descriptivo (mediana, rango intercuartil e intervalos de confianza [IC] al 95%, según corresponda). Para estudiar la mortalidad se utilizó el riesgo de muerte-incidencia acumulada¹⁷ ¿cociente entre el número de muertos y el total de pacientes evaluados en un tiempo determinado?, de forma global y por grupos del WIND. Este riesgo es un porcentaje de mortalidad. La tasa de mortalidad^{9,17} se calculó como el cociente entre el número de muertos y el total de días que todos los pacientes han estado en riesgo de muerte. Un paciente está en riesgo de morir mientras está en el SMI o en el hospital,

por tanto, los días de riesgo de muerte incluyen los días de estancia en el SMI o el total de días de estancia en el hospital. La tasa se da como número de muertos por cada 100 pacientes y durante 10 días para hacerla más comprensible clínicamente. Para valorar las diferencias entre riesgos y la diferencia entre tasas se utilizó la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel en ambos casos. Se construyó una curva de supervivencia con todos los pacientes que han tenido una prueba de desconexión de la ventilación, y una curva para cada grupo del WIND. Se comparan las curvas con la prueba de Mantel-Haenszel (logrank). Además, se plantea un modelo explicativo^{9,18} ¿no predictivo? de mortalidad de la muestra recogida. Para ello se utiliza RL, análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier y regresión de Cox¹⁰.

La RL y de Cox se calculan inicialmente sin ajustar, y posteriormente se añaden variables que modifican la magnitud del efecto inicial de mortalidad más de un 10%¹⁹, o que clínicamente se consideran relevantes: el SAPS-3 como índice de gravedad, la estancia en el SMI y los días de ventilación mecánica. Establecidos los modelos estadísticos, se hace un diagnóstico de los supuestos de todos ellos. Además, se lleva a cabo un análisis de colinealidad para las variables independientes consideradas, con medidas de tolerancia y factor de incremento de la variancia disponibles en el paquete estadístico Stata 15. La proporcionalidad del modelo de regresión de Cox se comprobó mediante residuales de Schoenfeld escalados²⁰ y la inspección de las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

La cohorte estudiada comprende 266 pacientes consecutivos (156 varones y 110 mujeres) recopilados en un periodo de 9 meses. Del total de pacientes, 97 tenían insuficiencia respiratoria, 88 eran neurológicos, 27 tenían enfermedad séptica, 21 eran postoperados, 20 politraumáticos y 13 tenían otros síndromes. La mediana de la edad fue de 64,5 años (rango intercuartil 54-74). La mediana del SAPS-3 fue de 65; intervalo intercuartil (54-75). El resto de los datos para toda la cohorte se muestran en la [tabla 1](#). En el total de la muestra (n=266), 53 pacientes murieron en el SMI (20%; IC 95% 16-25%), y se observó una tasa mortalidad de 15 fallecidos por cada 100 pacientes durante 10 días (IC 95% 11-20). El total de los pacientes que fallecieron en todo el ingreso hospitalario fue de 74 de 266 (28%; IC 95% 23-33%) y se observó una tasa de mortalidad de 10 fallecidos por cada 100 pacientes durante 10 días (IC 95% 8-12). Para el total de la población (n=266) los días de estancia en el SMI y los días de ventilación mecánica fueron de 9 y 7 días de mediana, respectivamente (7 y 5 para los vivos y 6 y 4 para los fallecidos). El SAPS-3 fue de 63 puntos de mediana para los pacientes vivos y de 75 puntos para los fallecidos.

Del total de la cohorte de 266 pacientes, 40 pacientes pertenecían al grupo 0 de la clasificación WIND (15%; IC 95% 11-20%); 166 pertenecían al grupo 1 (62%; IC 95% 56-68%); 38 pertenecían al grupo 2 (14%; IC 95% 11-19%); y 22 pertenecían al grupo 3 (8%; IC 95% 6-12%).

La mediana y el rango intercuartil de los días previos de ventilación mecánica antes de la primera prueba de desconexión de la ventilación, en el grupo 1 de WIND fueron de 5 días (2-10); en el grupo 2 fueron de 7 días (3-12), y en el

Tabla 1 Características y evolución de los pacientes

	Total	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p ^a
Pacientes, n	266	40	166	38	22	
Edad en años, mediana (rango intercuartil)	64,5 (54-75)	68 (60-76)	62 (52-73)	63 (54-76)	70 (60-77)	
SAPS-3, mediana (rango intercuartil)	65 (54-75)	70 (62-82)	64 (54-72)	61 (52-73)	67 (55-84)	
Predicción de mortalidad SAPS-3 (%), mediana (rango intercuartil)	46 (24-66)	57 (40-76)	44 (24-60)	38 (20-62)	50 (26-79)	
Estancia SMI en días, mediana (rango intercuartil)	9 (9-17)	5 (3-14)	7,5 (4,5-13,5)	13,5 (9,5-21,5)	23 (17,5-32,5)	
DVM, mediana (rango intercuartil)	7 (3-13)	6 (3-12)	5 (2-10)	10 (6-15)	19 (12-24)	
SBT-alta SMI, mediana (rango intercuartil)	4 (2-8)	-	2,5 (1,5-5,5)	6,5 (3,5-8,5)	14 (11,5-17,5)	
Traqueostomías, n (%)	15 (100)	-	9 (5)	4 (11)	2 (9)	
Muertos SMI, n	53	34	8	3	8	
Porcentaje de mortalidad SMI, media (IC 95%)	20 (16-25)	85 (71-93)	5 (3-9)	8 (3-21)	36 (20-56)	< 0,001
Tasa mortalidad SMI, muertes por 100 pacientes en 10 días	15 (12-20)	85 (59-118)	11 (5-21)	10 (2-30)	18 (8-35)	0,32
Estancia hospital en días, mediana (rango intercuartil)	20 (10-39)	8 (3-24)	20 (10-39)	23 (18-40)	39 (26-57)	
SBT-alta hospital	16 (8-33)	-	14 (8-30)	18 (10-33)	31 (18-42)	
Muertos hospital, n	74	36	25	4	9	
Porcentaje de mortalidad hospital, media (IC 95%)	28 (23-34)	90 (77-96)	15 (10-21)	11 (4-24)	41 (23-61)	0,03
Tasa mortalidad hospital (dg), muertes por 100 pacientes en 10 días	10 (8-12)	46 (33-65)	7 (4-10)	5 (1-12)	11 (5-21)	0,34

DVM: días de ventilación mecánica; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; SBT-alta hospital: días entre primera prueba de respiración espontánea y el alta del hospital; SBT-alta SMI: días entre la primera prueba de respiración espontánea y el alta del Servicio de Medicina Intensiva.

^a Significación estadística entre los grupos 1, 2 y 3.

grupo 3 fueron de 10 días (5-14). En cuanto al porcentaje bruto de mortalidad, se objetivan diferencias significativas entre los grupos 1 y 3 de la clasificación WIND en el SMI y en el hospital (tabla 1). Sin embargo, la tasa de mortalidad entre los grupos 1 y 3 de la clasificación WIND, en el SMI y en el hospital, es distinta entre grupos, pero no alcanza la significación estadística (tabla 1).

Excluido el grupo 0 (n = 40), en el que no se llegó a poner a los pacientes en desconexión del ventilador, y analizando conjuntamente los pacientes que fueron incluidos en los grupos 1, 2 y 3 (n = 226), el porcentaje de pacientes fallecidos en el SMI fue del 8,4% (19/226; IC 95% 5-13%), siendo la tasa de mortalidad de 6 fallecidos por cada 100 pacientes durante 10 días (IC 95% 4-10). El total de los pacientes que fallecieron en todo el ingreso hospitalario fue de 38 de 226 (17%; IC 95% 13-22%) y se observó una tasa de mortalidad de 5 fallecidos de cada 100 pacientes durante 10 días (IC 95% 4-8).

La mediana y el rango intercuartil de los días entre la intubación y la traqueostomía fue de 26 días (19-40). La limitación del esfuerzo terapéutico se aplicó a 13 de 19 pacientes que previamente habían sido sometidos a una prueba de desconexión de la ventilación durante su estancia en el SMI. El motivo de los traslados fuera del SMI fue la mejoría clínica y la no necesidad ni de vigilancia ni de tratamientos intensivos o invasivos. Los pacientes que

Tabla 2 Variables relevantes en pacientes vivos y muertos

	Vivos SMI	Muertos SMI
Pacientes, n	213	53
Edad, mediana (RIC)	63 (52-73)	69 (60-76)
SAPS-3, mediana (RIC)	63 (54-72)	75 (65-84)
Estancia SMI, mediana (RIC)	9 (5-16)	12 (52-73)
DVM, mediana (RIC)	6 (3-11)	12 (5-25)
	Vivos hospital	Muertos hospital
Pacientes, n	192	74
Edad, mediana (RIC)	62 (51-73)	69 (60-77)
Estancia hospital, mediana (RIC)	21 (12-40)	18 (6-33)

DVM: días de ventilación mecánica; RIC: rango intercuartil; SMI: Servicio de Medicina Intensiva.

reingresaron en el SMI fueron 13 sobre un total de la muestra de 266 pacientes (5%; IC 95% 3-8%). De los 13 pacientes reingresados en el SMI, 11 fueron reintubados. De estos 13 pacientes, 6 (46%) fallecieron en el episodio hospitalario.

La tabla 2 muestra los datos de edad, el SAPS-3, la duración del ingreso y los días de ventilación para el total de la cohorte, separada en vivos y muertos.

Tabla 3 a Regresión logística sin ajustar en el SMI, *odds ratio* grupos WIND 3 vs. 1: 11,3; IC 95% (3,7-34,7); $p < 0,001$. Regresión logística ajustada en el SMI

Exitus	Odds ratio	p	IC 95%	
WIND 2 vs. 1	1,584	0,529	0,378	6,642
3 vs. 1	4,775	0,021	1,260	18,101
SAPS-3	1,037	0,038	1,002	1,074
EstSMI	0,976	0,390	0,923	1,032
DVM	1,103	0,001	1,039	1,171
Cons	0,002	0,000	0,000	0,027

Cons: constante; DVM: días de ventilación mecánica; EstSMI: días de estancia en el Servicio de Medicina Intensiva; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 3 b Regresión de Cox sin ajustar en el SMI, *hazard ratio* grupos WIND 3 vs. 1: 1,2; IC 95% (0,4-3,6); $p = 0,728$. Regresión de Cox ajustada en el SMI

Exitus	Hazard ratio	p	IC 95%	
WIND 2 vs. 1	1,005	0,995	0,254	3,967
3 vs. 1	1,064	0,920	0,319	3,550
SAPS-3	1,026	0,101	0,995	1,059
EstSMI	0,905	< 0,001	0,857	0,955
DVM	1,093	0,001	1,038	1,152

DVM: días de ventilación mecánica; EstSMI: días de estancia en el Servicio de Medicina Intensiva; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 4 a Regresión logística sin ajustar en el hospital. *Odds ratio* grupos WIND 3 vs. 1: 4,0; IC 95% 1,5-10,8; $p = 0,007$. Regresión logística ajustada en el hospital

Exitus	Odds ratio	p	IC 95%	
WIND 2 vs. 1	0,550	0,328	0,166	1,821
3 vs. 1	1,652	0,414	0,495	5,512
SAPS-3	1,051	< 0,001	1,023	1,080
EstSMI	1,007	0,829	0,948	1,069
DVM	1,057	0,093	0,991	1,127
Cons	0,003	< 0,001	0,000	0,024

Cons: constante; DVM: días de ventilación mecánica; EstSMI: días de estancia en el Servicio de Medicina Intensiva; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Las **tablas 3 y 4** muestran los resultados de mortalidad en el SMI usando análisis con RL (tabla 3) y de Cox (tabla 4). En la **tabla 3 a** se comunica el resultado del modelo de RL (*odds ratio*) sin ajustar del grupo 3 vs. 1 del WIND, y ajustado por el SAPS-3, los días de estancia y los días de ventilación mecánica. Las diferencias de mortalidad son estadísticamente significativas. En la **tabla 3 b** se analizan los mismos datos, pero con la regresión de Cox, y en este caso no se observan diferencias de mortalidad estadísticamente significativas.

Las **tablas 4** muestran los resultados de mortalidad en el hospital usando RL (tabla 5) y de Cox (tabla 6), respectivamente. En la **tabla 4 a** se expresa el resultado del modelo de RL (*odds ratio*) sin ajustar del grupo 3 vs. 1 del WIND, y ajustado por el SAPS-3, los días de estancia y los días de ventilación mecánica. Había diferencias de mortalidad en el modelo no ajustado, sin embargo, esta diferencia

Tabla 4 b Regresión de Cox sin ajustar en el hospital, *hazard ratio* grupos WIND 3 vs. 1: 1,6; IC 95% 0,7-3,4; $p = 0,233$. Regresión de Cox ajustada en el hospital

Exitus	Hazard ratio	p	IC 95%	
WIND 2 vs. 1	0,783	0,655	0,268	2,291
3 vs. 1	1,373	0,491	0,558	3,382
SAPS-3	1,040	< 0,001	1,019	1,062
EstSMI	0,968	0,016	0,943	0,994
DVM	1,037	0,010	1,009	1,066

DVM: días de ventilación mecánica; EstSMI: días de estancia en el Servicio de Medicina Intensiva; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

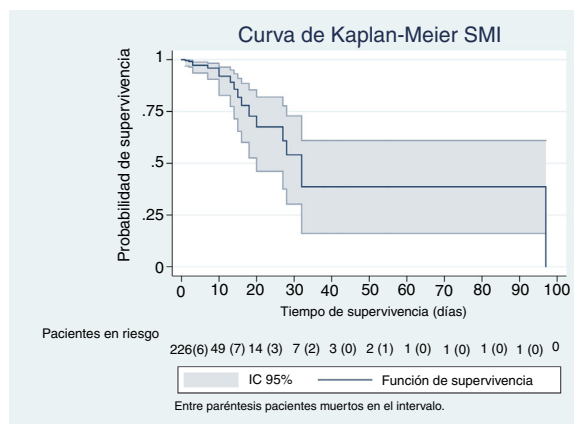


Figura 1 Curva de supervivencia en el Servicio de Medicina Intensiva para todos los pacientes que realizaron una prueba de desconexión de la ventilación.

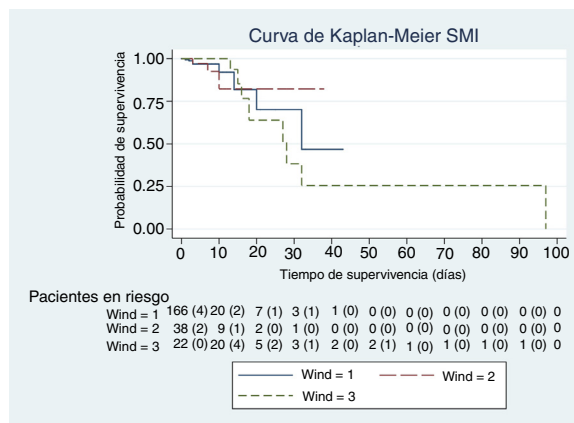


Figura 2 Curva de supervivencia en el Servicio de Medicina Intensiva para los grupos 1, 2 y 3. Prueba de Mantel-Haenszel (*logrank*); $p = 0,92$.

desaparece al ajustar el modelo con las variables mencionadas antes. En la **tabla 4 b** se analizan los mismos datos, pero con regresión de Cox, no observándose diferencias entre los grupos 3 y 1 del WIND, ni en el modelo ajustado ni en el no ajustado.

En las **figuras de 1 a 5** se describe, mediante las curvas de Kaplan-Meier, la evolución de la mortalidad en el SMI y en el hospital, de forma global y por grupos de la clasificación WIND.

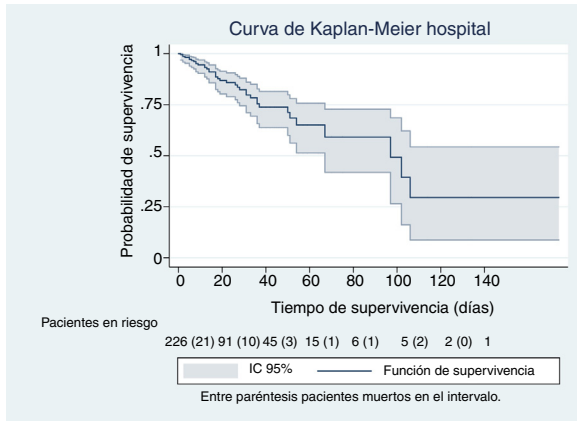


Figura 3 Curva de supervivencia en el hospital.

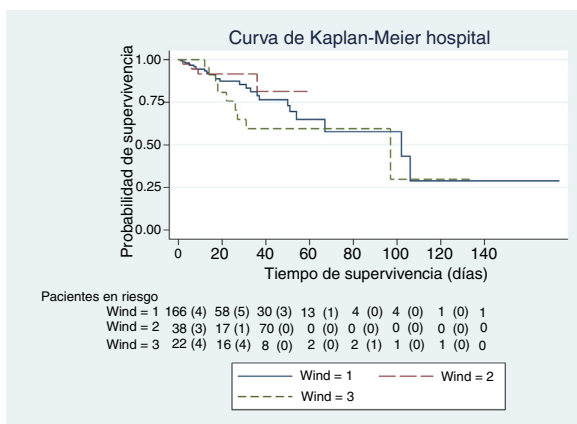


Figura 4 Curva de supervivencia en el hospital según los grupos de WIND. Entre paréntesis, los pacientes muertos en el intervalo correspondiente. Prueba de Mantel-Haenszel (logrank); $p = 0,33$.

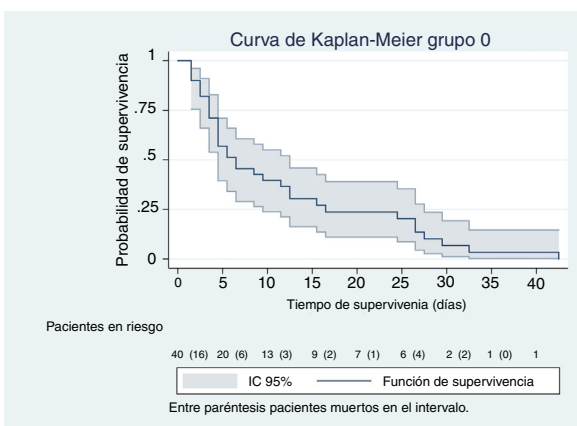


Figura 5 Curva de supervivencia del grupo 0.

Discusión

Con nuestra muestra no observamos diferencias en la mortalidad de los pacientes que habían tenido una prueba de desconexión de la ventilación al clasificarlos según el estudio WIND y compararlos mediante tasas de mortalidad, análisis de supervivencia con método de Kaplan-Meier y regresión de

Cox. Estos modelos tienen todos ellos en cuenta el tiempo de seguimiento. Al ajustar la ecuación de regresión de Cox con la puntuación de SAPS-3, los días de estancia y los días de ventilación mecánica, el efecto de las 2 últimas variables era estadísticamente significativo en el SMI, y todas ellas en el caso del hospital. El índice SAPS-3 predice la mortalidad hospitalaria, no del SMI; el efecto beneficioso de la estancia en el SMI es de poca magnitud, al aumentarlo en una unidad de un día; sin embargo, es estadísticamente significativo (tablas 3 b y 4 b) y podría tener relevancia clínica al aumentar los días de estancia. Puede que ello sea debido a los cuidados ofrecidos mientras los pacientes no entran en limitación de esfuerzo terapéutico. Es conocido el efecto deletéreo de la acumulación de días de ventilación mecánica¹³. En nuestro estudio, este efecto es también significativo, pero de poca magnitud cuando la ventilación aumenta en un solo día (tablas 3 b y 4 b). Sin embargo, el efecto deletéreo de la ventilación, lógicamente, se incrementa a medida que aumenta la duración de la ventilación mecánica (riesgo acumulativo).

Con la misma muestra había diferencias en la mortalidad al emplear un modelo con porcentajes de mortalidad y de RL, en el SMI y en el hospital. Puesto que la RL no tiene en cuenta el tiempo de seguimiento, las diferencias de mortalidad entre grupos usando este método eran de una magnitud considerablemente mayor que con la regresión de Cox (Tablas 3 a 4). Sin embargo, el uso de porcentajes de mortalidad y de RL podría dar estimaciones poco precisas o sesgadas^{21,11}. En realidad, el modelo de RL^{8,22,23} es adecuado cuando se indaga un efecto binario, por ejemplo, estar vivo o muerto, sin tener en cuenta el momento en que ocurre el efecto^{17,8,23,21}. No obstante, la RL podría no ser adecuada para evaluar la mortalidad en el contexto de estudios de seguimiento variable, como es la mortalidad en el SMI y en el hospital^{21,11}.

Con la RL se pierde información porque ignora el intervalo de tiempo hasta la muerte y el tiempo que pasa el paciente en el hospital^{24,25}. El uso de este método para estudios de seguimiento de cualquier variable solo debe ser considerado como una alternativa a la regresión de Cox cuando el seguimiento de la cohorte es corto en el tiempo y cuando la proporción de censuras, es decir, pacientes que no llegan al evento que se analiza, la muerte en nuestro caso, es mínima y similar entre los niveles de la variable explicativa^{11,17,21}. Un dato censurado (o evento incompleto) es, por tanto, un paciente vivo al final del tiempo de seguimiento (SMI u hospital en nuestro caso).

El estudio WIND¹³ supone un esfuerzo para unificar criterios e incluir todas las posibilidades clínicas que se dan en los pacientes ventilados mecánicamente de forma invasiva. Sin embargo, la simple comparación de porcentajes de pacientes muertos, sin ningún intervalo de confianza para estimar qué ocurre en la población general, puede no ser adecuada para concluir que la mortalidad de un determinado grupo es diferente a la de otros. Los porcentajes de mortalidad del estudio WIND, que solo analiza mortalidad en los SMI, no se pueden equiparar a riesgo de muerte, porque para considerarlos como tal se requiere el tiempo de seguimiento¹⁷, que en este caso varía entre pacientes y grupo y, por tanto, no es comparable.

Nuestra estrategia para analizar eventos durante el curso de la ventilación mecánica, en particular a partir de la

primera prueba de desconexión, es similar a la empleada por autores como Jubran et al.²⁶ que usaron un análisis de supervivencia con método de Kaplan-Meier y *logrank* para evaluar mortalidad en un grupo de pacientes en desconexión del ventilador. El mismo grupo, en un estudio posterior²⁷, usó también un modelo de regresión de Cox para cuantificar la mortalidad asociada a determinadas variables (conexión a ventilación mecánica, terapia vasopresora y puntuación de SAPS-2, entre otras). Esta metodología permitió a los autores analizar con detalle la mortalidad en una cohorte con una gran variabilidad en su tiempo de seguimiento.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Tenemos pocos pacientes en los grupos 2 y 3 de WIND. Es un estudio hecho en un solo hospital, por tanto, con una validez externa que podría cuestionarse. La limitación del esfuerzo terapéutico podría condicionar el tiempo hasta la muerte. De este modo, si la limitación del esfuerzo terapéutico disminuyera el total de días en que los pacientes están en riesgo, ello daría lugar a una sobreestimación de las tasas de mortalidad. Además, en el grupo 1 de nuestro estudio tenemos una parte importante de pacientes que se van de alta del SMI y fallecen en la planta de hospitalización tras aplicar medidas de limitación del esfuerzo terapéutico. El método de Kaplan-Meier supone que la probabilidad de que un dato sea censurado es independiente del tiempo de supervivencia (o tiempo de seguimiento), suposición que puede no ser cierta con nuestros pacientes^{25,28}. La ausencia de diferencia de mortalidad entre grupos de la clasificación WIND también podría deberse a una falta de potencia de nuestro trabajo, sin embargo, el mismo argumento debería ser válido para la RL, donde sí se observan diferencias.

En nuestra opinión y la de otros autores^{10,25-27}, el análisis de supervivencia y el modelo de Cox son más adecuados para calcular mortalidad en el SMI y en el hospital que el modelo de RL, puesto que en este se pierde información del tiempo de seguimiento, y la información que aportan las variables independientes de la ecuación podría ser distinta.

El hecho de que no se detecten diferencias en nuestro trabajo, cuando se utilizan tasas, análisis de supervivencia o regresión de Cox, podría explicarse por la eficacia de los tratamientos que aplicamos a nuestros pacientes. El grupo 3 de WIND, en el que intervenimos con más recursos para evitar mortalidad, tiene tasas de mortalidad comparables a las de otro grupo, el grupo 1 de WIND, de escasa complejidad en la desconexión de la ventilación mecánica, pero con una severidad inicial de la enfermedad y las comorbilidades similar a la del grupo 3.

En conclusión, en nuestro estudio monocéntrico de 9 meses de duración, de acuerdo con la práctica clínica diaria local y teniendo en cuenta el tiempo de exposición, la mortalidad es la misma entre los 3 diferentes grupos de pacientes que se han sometido a una prueba de desconexión de la ventilación mecánica.

Autoría

J.A. Santos ha evaluado la idea inicial de valorar la mortalidad en pacientes en separación del ventilador, propuesto distintas hipótesis, recogido los datos, hecho el análisis estadístico y escrito el manuscrito.

J. Mancebo ha propuesto la idea de valorar la mortalidad en pacientes en separación del ventilador, supervisado el trabajo y valorado críticamente el manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ, The Spanish Lung Failure Collaborative Group. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. *Chest*. 1994;106:1188-93.
2. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation - A 28-day international study. *JAMA*. 2002;287:345-55.
3. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:302-5.
4. Provost KA, El-Solh AA. Complications associated with mechanical ventilation. En: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
5. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA*. 1996;275:866-9.
6. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:489-93.
7. Kleinbaum DG, Mitchell K. *Survival analysis: A self-learning text*. Third ed. New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Springer; 2012.
8. Kleinbaum DG, Klein M. *Logistic regression. A self-learning text*. New York: Springer; 2012.
9. Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Rosenberg E. *Applied regression analysis and other multivariable methods* Boston. Cengage Learning; 2014.
10. Doménech JM, Navarro JB. *Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox*. 7.ª ed. Barcelona: Signo; 2014.
11. Annesi I, Moreau T, Lellouch J. Efficiency of the logistic regression and Cox proportional hazards models in longitudinal studies. *Stat Med*. 1989;8:1515-21.
12. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29:1033-56.
13. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:772-83.
14. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1855-62.
15. Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez 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;156:459-65.
16. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:894-900.

17. Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD II. Descripción de datos cuantitativos. 14.^a ed. Barcelona: Signo; 2013.
18. Lederer D, Bell S, Brandson R, Chalmers J, Marshall R, Maslove D, et al. Control of confounding and reporting of results in causal inference studies. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;1:22–8.
19. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol*. 1993;138:923–36.
20. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81:515–26.
21. Nunez E, Steyerberg EW, Nunez J. [Regression modeling strategies] Spanish. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:501–7.
22. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. 3rd ed. New York: John Wiley and Sons; 2013.
23. Doménech i Massons JM, Navarro JB. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. 7.^a ed. Barcelona: Signo; 2014.
24. Schoenfeld D. Survival methods, including those using competing risk analysis, are not appropriate for intensive care unit outcome studies. *Crit Care*. 2006;10:103.
25. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: Contribution of competing risks analyses. *Crit Care*. 2006;10:R5.
26. Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, Collins EG, Lanuza DM, Hoffman LA, et al. Effect of pressure support vs unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation: A randomized trial. *JAMA*. 2013;309:671–7.
27. Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, Collins EG, Lanuza DM, Hoffman LA, et al. Long-term outcome after prolonged mechanical ventilation: A long-term acute-care hospital study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1508–16.
28. Llorca JDM. Análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos: estimadores de probabilidad del suceso. *Gac Sanit*. 2004;18:391–7.

11.2 Glosario

Ajustar una variable en una ecuación. Introducir una variable en una ecuación para eliminar el efecto que tiene sobre el resultado.

Aleatorizar. Acción que persigue distribuir factores de confusión entre dos grupos que se comparan, se hace para intentar eliminar sesgos.

Aleatorización por bloques. Procedimiento estadístico que asegura la igualdad numérica en los grupos de estudio que se comparan. Es un procedimiento pseudoaleatorio.

Aleatorización con sobres cerrados. Método de aleatorización de grupos de estudio. En desuso por ser un método inadecuado de aleatorización.

Aleatorización total. Método de elección cuando se aleatoriza. Asegura que los pacientes de ambos grupos tienen la misma probabilidad de ser incluidos en cualquier grupo.

Análisis discriminante. Técnica estadística que crea una función capaz de clasificar fenómenos.

Análisis sistemático. Ver revisión sistemática.

Confusión/Factores de confusión. Variables que introducen un efecto espurio en una asociación. Ej: El café produce infarto de miocardio; los pacientes que

toman café y fuman tienen infarto de miocardio. Fumar es un factor de confusión en la asociación café e infarto de miocardio.

Curva ROC. Procedimiento estadístico para evaluar predicciones.

Densidad de incidencia. Término equivalente a tasa media relativa. En desuso en epidemiología.

Desconexión del ventilador mecánico. Interrupción del enlace entre ventilador mecánico y paciente, para que cese el flujo de aire entre ellos.

Destete. Proceso de desconexión lenta y progresiva del ventilador mecánico. Traducción al castellano de la palabra “weaning”.

Estudio de cohortes. Diseño estadístico observacional en el que se comparan individuos similares, pero diferenciados en una característica en particular.

Estudio observacional. Diseño estadístico en el que no existe intervención por parte del investigador.

Estudio transversal. Diseño estadístico que se desarrolla en un momento en concreto del tiempo.

Extubación. Retirada del tubo orotraqueal del paciente.

Fallo de extubación. Se refiere a la necesidad de reposición del tubo orotraqueal en un paciente que había sido previamente intubado. El periodo de riesgo de fallo de extubación es entre 48 horas y una semana, según los autores.

Una intubación que se produce una semana después de la extubación inicial no se considera fallo de extubación.

Falta de ciego. Se refiere al conocimiento por los investigadores de los tratamientos administrados en un estudio. Es fuente de sesgos.

“Hazard ratio”. Estimador de regresión de Cox. Cuánto se incrementa la tasa instantánea de riesgo cuando la variable aumenta una unidad.

Incidencia. Acumulación de sucesos o casos en un intervalo de tiempo.

Intervalo de confianza 95%. Certidumbre de que 95 de cada 100 veces que hagamos el cálculo obtenido de una muestra; la medida real de la población estará en el rango de números indicado.

“Log-Rank”. Método estadístico para comparar dos o más curvas de Kaplan-Meier.

Metaanálisis. Técnica estadística que se utiliza para cuantificar la información de estudios similares.

Modelos de efectos aleatorios. Técnica de metaanálisis en que se asume que existe variación debida al muestreo en los estudios considerados.

Modelos de efectos fijos. Técnica de metaanálisis en el que se asume que no existe variación en los estudios considerados; que no existe heterogeneidad en los estudios.

Mortalidad cruda. Se refiere a la mortandad sin evaluar factores de riesgo, facilitadores o confundidores.

Mortalidad ajustada. Se refiere a la mortandad cuando se ha introducido en la ecuación factores relevantes, de riesgo, facilitadores o de confusión.

“Odd”. Forma anglosajona de expresar probabilidad. Cociente entre probabilidad de un suceso dividido por la probabilidad del suceso contrario, ($p/(1-p)$).

“Odds ratio”. Cociente de Odds. No equivalente a riesgo relativo.

Potencia estadística. Probabilidad de aceptar la hipótesis alternativa cuando la hipótesis alternativa es cierta.

Presión enclavada pulmonar. Estimación de la presión de la aurícula izquierda mediante un catéter que se introduce en la arteria pulmonar.

Presión de soporte. Modo ventilatorio, controlado por presión, de apoyo parcial al esfuerzo del paciente

Presión transdiafragmática. Diferencia de presión que se genera a través del diafragma.

Prevalencia. En Epidemiología, proporción de individuos que presentan un evento o una característica en un momento determinado.

Probabilidad. Cálculo matemático de las posibilidades que existen de que una cosa se cumpla o suceda al azar. Cociente entre casos favorables dividido por casos posibles.

Producto presión tiempo. Medida de esfuerzo inspiratorio en mecánica pulmonar.

Proporción. Razón en la que el numerador está incluido en el denominador.

“Propensity score”. Técnica estadística que intenta reducir el sesgo de estudios observacionales causado por factores confundidores mediante el pareamiento de unidades que recibieron el tratamiento frente a las que no lo recibieron.

Prueba de desconexión del respirador. Prueba de interrupción del enlace físico con el ventilador mecánico.

Prueba de respiración espontánea. Prueba para evaluar la capacidad del paciente para mantenerse sin ventilador mecánico.

Revisión sistemática. Síntesis de resultados de varios estudios que limitan sesgos y errores aleatorios. Solo las revisiones sistemáticas cuantitativas son sinónimo de metaanálisis.

Respirador. Aparato mecánico que introduce aire en el sistema respiratorio, sosteniendo la función ventilatoria del paciente.

Razón (Ratio). Índice obtenido al dividir dos cantidades.

Regresión de Cox. Modelo estadístico que permite establecer la asociación entre variables independientes y otra variable dependiente del tiempo, la supervivencia. La supervivencia no se refiere estrictamente a la muerte, sino al tiempo libre de evento objeto de estudio.

Regresión logística. Modelo estadístico que estudia la relación entre variables independientes cualitativas o cuantitativas y una variable independiente cualitativa, habitualmente dicotómica.

Riesgo. Acumulación de incidencia. Estima la probabilidad de que un sujeto expuesto presente el evento de estudio en un determinado periodo de tiempo. En epidemiología es el complemento de la probabilidad acumulada de supervivencia.

Riesgo relativo. Cociente de riesgos. No equivalente a *Odds Ratio*.

Separación del ventilador mecánico. Traducción libre del idioma inglés equivalente a la desconexión del ventilador mecánico.

Sesgo. Error sistemático que puede suceder al seleccionar unas muestras frente a otras.

Tasa. La tasa mide la magnitud de cambio de un parámetro respecto a otro. Es una razón que mide la velocidad relativa en la que se producen nuevos acontecimientos en un determinado periodo de tiempo. En epidemiología solo es útil la tasa relativa.

Tasa absoluta. Cociente de cambio de una magnitud con respecto a otra. Carece de interés epidemiológico porque es una medida de cambio absoluto y depende de los sujetos en riesgo. No comparable con la misma medida obtenida en otro estudio. Ej: 40 casos por año.

Tasa relativa. Cociente entre la variación relativa de una magnitud respecto a otra. Útil para comparaciones. Ej 0,02 casos por sujeto y año.

Ventilador mecánico. Aparato que se utiliza para introducir aire en el sistema respiratorio del paciente cuando el paciente no puede mantener su función respiratoria.

“Weaning”. Sin traducción directa al castellano. Se refiere al proceso paulatino de desconexión del ventilador mecánico.