



Ratio ventilatorio como índice predictor de fracaso al retiro de la ventilación mecánica invasiva en el paciente críticamente enfermo

Ventilatory ratio as a predictor index of failure to withdrawal of invasive mechanical ventilation in the critically ill patient

Relação ventilatória como índice preditor de falha na retirada de ventilação mecânica invasiva no paciente em estado crítico

Alejandra Esquivel Pineda,* Cristhian Josué Gaytán García,* Lillian Jovana Herrera Parra,* Brenda del Mazo Montero,* Braulia Aurelia Martínez Díaz,* Janet Silvia Aguirre Sánchez*

RESUMEN

Introducción: el destete de la ventilación mecánica invasiva (VMI) es un elemento esencial en la atención de pacientes críticamente enfermos. A pesar de esto, la incidencia de falla al retiro de la VMI no es nada despreciable, aun teniendo buenos predictores de éxito a la extubación. Se ha descrito al ratio ventilatorio (RV) como una herramienta fácilmente aplicable a pie de cama, para evaluar el deterioro ventilatorio del paciente. Su valor refleja la capacidad de los pulmones para eliminar CO_2 . En diversos estudios se ha descrito al RV elevado como predictor independiente de mortalidad en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); sin embargo, al momento no existen estudios que avalen su uso como herramienta para determinar la probabilidad de fracaso al retiro de la VMI.

Objetivo: evaluar la utilidad del RV para predecir fracaso al retiro de la VMI en el paciente críticamente enfermo.

Material y métodos: estudio retrospectivo, cohorte histórica, en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Centro Médico ABC de agosto de 2021 a agosto de 2023. Se evaluaron pacientes con VMI en protocolo de destete ventilatorio. Se calculó el RV con la fórmula $\text{RV} = \text{VE medido} \times \text{PaCO}_2 \text{ medida} / \text{VE predicho} \times \text{PaCO}_2 \text{ ideal}$. Se realizó un análisis de curva ROC y área bajo la curva para determinar el mejor rendimiento predictivo del RV para el fracaso al retiro de la VMI. Se establecieron los puntos de corte de 1, 1.2, 1.4, 1.6 y se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) a cada uno. Asimismo, se estimó el coeficiente de regresión para cada punto de corte a través de modelos de regresión logística. Para todas las determinaciones se estimó el intervalo de confianza al 95% y se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: el punto de corte con mejor rendimiento para predecir falla a la extubación fue un $\text{RV} > 1.4$ con sensibilidad de 82.6%, especificidad de 56.4%, VPP de 52.8% y VPN de 84.6%. Asimismo, el RV se asoció positivamente con la mortalidad de pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva. Para este respecto, el mejor punto de corte fue $\text{RV} > 1.6$ con sensibilidad de 72.7%, especificidad de 76.5%, VPP de 40.0% y VPN de 92.9%.

Conclusiones: el $\text{RV} > 1.4$ es una nueva herramienta para predecir falla al retiro de la VMI.

Palabras clave: ventilación mecánica invasiva, ratio ventilatorio, falla a la extubación.

ABSTRACT

Introduction: weaning from invasive mechanical ventilation (IMV) is an essential element in the treatment of the critical patient. Despite this, the incidence of IMV weaning failure is not negligible, even with good predictors of success. The ventilatory ratio (VR) has been described as a bedside tool to evaluate the patient's ventilatory deterioration. Its value reflects the capacity of the lungs to eliminate carbon dioxide (CO_2). In several studies, a high VR has been described as an independent predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS); however, there are no studies that support its use as a tool to determine the probability of IMV weaning failure.

Objective: to evaluate the use of VR to predict IMV weaning failure in critically ill patients.

Material and methods: retrospective cohort, in patients in the intensive care unit (ICU) of the ABC Medical Center from January 2021 to August 2023.

Patients with IMV in a ventilatory weaning protocol were evaluated. The VR was calculated with the formula $\text{VR} = \text{measured VE} \times \text{measured PaCO}_2 / \text{predicted VE} \times \text{ideal PaCO}_2$. A ROC curve and area under the curve analysis were performed to determine the best predictive performance of VR for IMV weaning failure. The cut-off points of 1, 1.2, 1.4, 1.6 were established and sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for each one. Likewise, the regression coefficient was estimated for each cut-off point through logistic regression models. For all determinations, the 95% confidence interval was estimated and a p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: the cut-off point with the best performance to predict extubation failure was a $\text{VR} > 1.4$ with sensitivity 82.6%, specificity 56.4%, PPV 52.8% and NPV 84.6%. Likewise, the VR was positively involved in the mortality of patients in the ICU. In this regard, the best cut-off point was $\text{VR} > 1.6$ with sensitivity 72.7%, specificity 76.5%, PPV 40.0% and NPV 92.9%.

Conclusions: $\text{VR} > 1.4$ is a new tool to predict failure to withdraw from IMV.

Keywords: invasive mechanical ventilation, ventilatory ratio, extubation failure.

RESUMO

Introdução: o desmame da ventilação mecânica invasiva (VMI) é elemento essencial no cuidado de pacientes em estado crítico. Apesar disso, a incidência de falha na retirada da VMI não é desprezível, embora tenha bons preditores de sucesso da extubação. A relação ventilatória (RV) tem sido descrita como uma ferramenta de fácil aplicação à beira do leito para avaliar a deterioração ventilatória do paciente. Seu valor reflete a capacidade dos pulmões de eliminar CO_2 . Em vários estudos, o VR elevado foi descrito como um preditor independente de mortalidade em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); no entanto, atualmente não existem estudos que apoiem a sua utilização como ferramenta para determinar a probabilidade de falha quando a VMI é removida.

Objetivo: avaliar a utilidade da RV para prever falha na retirada da VMI em pacientes críticos.

Material e métodos: estudo retrospectivo, coorte histórica, em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Centro Médico do ABC no período de agosto de 2021 a agosto de 2023. Avaliaram-se pacientes com VMI em protocolo de desmame ventilatório. A RV foi calculada com a fórmula $\text{RV} = \text{VE medida} \times \text{PaCO}_2 \text{ medida} / \text{VE prevista} \times \text{PaCO}_2 \text{ ideal}$. Realizou-se uma análise da curva ROC e da área sob a curva para determinar o melhor desempenho preditivo da RV para falha no desmame da VMI. estabeleceram-se os pontos de corte de 1, 1.2, 1.4, 1.6 e calculou-se a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) para cada um. Da mesma forma, estimou-se o coeficiente de regressão para cada ponto de corte por meio de modelos de regressão logística. Para todas as determinações estimou-se o intervalo de confiança de 95% e um valor de $p < 0.05$ considerou-se estatisticamente significativo.

Resultados: o ponto de corte com melhor desempenho para prever falha na extubação foi $\text{RV} > 1.4$ com sensibilidade 82.6%, especificidade 56.4%, VPP 52.8% e VPN 84.6%. Da mesma forma, o RV esteve positivamente associado à mortalidade de pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Nesse aspecto, o melhor ponto de corte foi $\text{RV} > 1.6$ com sensibilidade 72.7%, especificidade 76.5%, VPP 40.0% e VPN 92.9%.

Conclusões: a $\text{RV} > 1.4$ é uma nova ferramenta para prever falha na retirada da VMI.

Palavras-chave: ventilação mecânica invasiva, relação ventilatória, falha de extubação.

* Centro Médico ABC. CDMX.

Recibido: 15/09/2023. Aceptado: 08/10/2023.

Citar como: Esquivel PA, Gaytán GCJ, Herrera PLJ, del Mazo MB, Martínez DBA, Aguirre SJS. Ratio ventilatorio como índice predictor de fracaso al retiro de la ventilación mecánica invasiva en el paciente críticamente enfermo. Med Crit. 2023;37(7):525-533. <https://dx.doi.org/10.35366/114852>

Abreviaturas:

CO_2 = dióxido de carbono.

E = eficiencia ventilatoria.

FA_{CO_2} = fracción alveolar de CO_2 .
 F_c = frecuencia cardíaca.
 FiO_2 = fracción inspirada de oxígeno.
 FVT = índice de ventilación superficial.
 $G(A-a)O_2$ = gradiente alvéolo-arterial de oxígeno.
 $IC95\%$ = intervalo de confianza al 95%.
 IQR = rango intercuartílico.
 PA_{CO_2} = presión alveolar de CO_2 .
 $PaCO_2$ = presión arterial de dióxido de carbono.
 PaO_2 = presión arterial de oxígeno.
 PB = presión barométrica.
 RV = ratio ventilatorio.
 $SDRA$ = síndrome de distrés respiratorio agudo.
 SpO_2 = saturación de oxígeno.
 UTI = Unidad de Terapia Intensiva.
 $\dot{V}CO_2$ = producción de dióxido de carbono.
 $\dot{V}D$ = ventilación del espacio muerto.
 VA = ventilación alveolar.
 VD = espacio muerto fisiológico.
 VD/VT = fracción de espacio muerto.
 VE = volumen minuto (mL/min).
 VMI = ventilación mecánica invasiva.
 VR = ratio ventilatorio.
 VT = volumen corriente.

INTRODUCCIÓN

El destete ventilatorio es un elemento esencial y universal en la atención del paciente críticamente enfermo en ventilación mecánica invasiva (VMI). Existe incertidumbre sobre el mejor método para llevar a cabo este proceso, que generalmente requiere la cooperación del paciente durante la fase de recuperación de una enfermedad crítica. Esto hace al destete ventilatorio un tema clínico importante para pacientes y médicos.¹

Existe evidencia de que el retiro de la VMI tiende a retrasarse, exponiendo al paciente a incremento del riesgo de complicaciones. El tiempo empleado en el proceso de destete representa entre 40 y 50% de la duración total de la VMI.² Esteban y colaboradores demostraron que la mortalidad de los pacientes aumenta a mayor duración de la ventilación mecánica (VM), en parte debido a las complicaciones de la VM prolongada, especialmente la neumonía asociada al ventilador y el traumatismo de las vías respiratorias.³ En el estudio de Coplin y asociados, la mortalidad fue de 12% en los pacientes que no hubo retraso en la extubación y de 27% cuando la extubación se retrasó.⁴

Por lo anterior es de gran relevancia poder identificar de forma más precisa la probabilidad de fracaso al retiro de la VMI. Para tales fines se han desarrollado múltiples herramientas, entre ellas algunos índices, para estimar la probabilidad de éxito o fallo al retiro de la VMI; sin embargo, al momento, ninguno es capaz de predecir el resultado en 100%, por lo que es necesario desarrollar más recursos para guiar el destete ventilatorio de los pacientes críticamente enfermos.

Antecedentes

En abril de 2005, se celebró en Budapest, Hungría, una Conferencia Internacional de Consenso en Medicina de Cuidados Intensivos sobre el tema del destete de la VM. En dicha conferencia, Tobin propuso una serie de etapas en el proceso de atención, desde la intubación y el inicio de la VM hasta el inicio del protocolo de destete, la liberación final de la VM y la extubación exitosa. Estas seis etapas son las siguientes: 1) tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda; 2) sospecha de que el destete pueda ser posible; 3) evaluación de la preparación para el destete; 4) prueba de respiración espontánea (SBT, por sus siglas en inglés); 5) extubación; y posiblemente 6) reintubación. El punto crítico del proceso de liberación de la VM es la fase 3, y es en este punto que se toman en cuenta los predictores de extubación exitosa.¹

Definiciones de éxito y falla a la extubación

Destete ventilatorio: se define como una disminución gradual del soporte ventilatorio en pacientes cuya causa subyacente de insuficiencia respiratoria está mejorando.

Fracaso al destete de la VMI: se define como uno de los siguientes: 1) falla a la prueba de ventilación espontánea; 2) reintubación y/o reanudación del soporte ventilatorio invasivo dentro de las 48 horas posteriores a la extubación; o 3) muerte dentro de las 48 horas posteriores a la extubación.^{5,6}

Fracaso al retiro de la VMI: extubación y requerimiento de soporte ventilatorio invasivo 48 horas después de la extubación.¹

A pesar de cumplir todos los criterios para la extubación y tener una prueba de ventilación espontánea exitosa, la falla a la extubación ocurre hasta en 20% de los casos y los pacientes que presentan fallo a la extubación tienen una alta mortalidad que oscila entre 25-50%.⁷ Las tasas de fracaso a la extubación varían considerablemente entre las UCI. Por ejemplo, la tasa promedio de falla a la extubación en las UCI quirúrgicas oscila entre 5 y 8%, mientras que es de hasta 20% en UCI médicas o neurológicas.⁸

Ratio ventilatorio

El intercambio de gases consiste en dos esenciales funciones: oxigenación y ventilación. El primero, cuantificado por la relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2), es el principal método de diagnóstico y de estratificación de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El segundo es mejor monitorizado mediante la medición de la fracción

de espacio muerto (VD/VT). Han pasado 21 años desde que el estudio de Nuckton y colaboradores⁹ mostraron a la VD/VT como un predictor independiente de mortalidad en SDRA. Desde entonces, varios estudios han reforzado estos hallazgos.^{10,11} Pese a lo anterior, la medición del espacio muerto pulmonar y su correlación con el deterioro ventilatorio no es muy utilizada en la práctica diaria.

Las mediciones de oxigenación se utilizan tradicionalmente para monitorizar el progreso de los pacientes en ventilación con presión positiva.¹² Medidas de índices de oxigenación, como presión arterial de oxígeno (PaO₂), saturación de oxígeno (SpO₂) y relación PaO₂/FiO₂ o gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (G(A-a)O₂) se utilizan para ajustar parámetros ventilatorios y en la toma de decisiones clínicas. Aunque la eliminación de CO₂ depende de menos variables, ésta habitualmente se pasa por alto, excepto cuando se monitoriza a los pacientes con ventilación compleja. La concentración de CO₂ depende de la producción de CO₂ y de la ventilación alveolar (VA), que en conjunto determinan la presión arterial de CO₂ (PaCO₂). La VA es la porción eficiente de la ventilación minuto (VE). En la práctica clínica, los problemas con la eliminación de CO₂ se manifiestan con incremento de la PaCO₂, requerimiento de mayor VE o ambos. Por lo anterior, en 2009, Sinha y su equipo desarrollaron una relación, denominada RV, que compara mediciones reales y valores predichos de VE y PaCO₂.¹³

Se ha descrito al RV como una herramienta simple aplicable a pie de cama para medir deterioro ventilatorio.¹³ Su valor refleja la capacidad de los pulmones para eliminar el CO₂ adecuadamente.¹⁴

El RV se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{VE \text{ medido} \times PaCO_2 \text{ medida}}{VE \text{ predicho} \times PaCO_2 \text{ ideal}}$$

Donde VE medido es el volumen minuto medido (mL/min), PaCO₂ es la presión arterial de CO₂ en mmHg, el VE predicho es el volumen minuto predicho y se calcula multiplicando el peso predicho por 100 (mL/min), y el PaCO₂ ideal es la presión arterial de CO₂ esperada en pulmones normales ventilados con el VE predicho. La PaCO₂ ideal es 37.5 mmHg.^{13,14}

El RV es una relación sin unidades y un valor de 1 representa unos pulmones normalmente ventilados, ya que en individuos sanos los valores predichos coinciden con los valores reales.

El incremento del RV representa aumento de la producción de CO₂ (VCO₂), disminución de la eficiencia ventilatoria, o ambas. Por el contrario, un RV disminuido representa una disminución de la producción de CO₂, aumento de la eficiencia ventilatoria, o ambos. Siempre que la otra variable permanezca constante, el RV tiene una relación lineal con la PaCO₂, la frecuencia respiratoria y el VE. Como el ratio depende del VE y la PaCO₂,

cualquier alteración en la configuración ventilatoria que resulte en un cambio en el RV sería debido a cambios en la ventilación alveolar o un cambio significativo en la producción de CO₂.¹³

Se ha reportado al RV como un predictor independiente de mortalidad en dos ensayos aleatorizados controlados sobre SDRA.^{15,16} En el primer estudio, Sinha y colaboradores utilizaron un modelo computacional validado en fisiología cardiopulmonar para evaluar a tres pacientes virtuales con diversos grados de defectos en el intercambio de gases. El programa demostró que cuando la producción de CO₂ fue constante hubo fuerte correlación entre el espacio muerto y el RV. El RV en el SDRA tuvo una media de 1.47. Los pacientes no sobrevivientes tuvieron un RV significativamente mayor que los sobrevivientes, por lo que el RV fungió como predictor independiente de mortalidad. En el segundo estudio, Sinha P y asociados analizaron retrospectivamente la base de datos de ARDS Network con realidad virtual. El criterio de inclusión para el análisis fue la VM durante tres días o más. Se incluyeron 1,307 pacientes. El valor medio de RV fue significativamente mayor en el grupo de mayor mortalidad (2.26), en comparación con los sobrevivientes (2.04).

Origen del ratio ventilatorio. Análisis fisiológico

Se define al RV como:

$$RV = \frac{(VE \text{ medido} \times PaCO_2 \text{ medida})}{(VE \text{ predicho} \times PaCO_2 \text{ predicho})} \quad (1)$$

En estado basal la producción de CO₂ y la VA son los determinantes de la PaCO₂. La VA es una fracción variable de la VE (alrededor de dos tercios) y la fracción restante corresponde a la ventilación del espacio muerto fisiológico.

El RV puede ser analizado en términos de producción de CO₂ y la fracción de VE que corresponde a la VA de la siguiente manera:

Primero

$$VCO_2 = VA \times FA_{CO_2} \quad (2)$$

y

$$FA_{CO_2} = \frac{PA_{CO_2}}{P_B} \quad (3)$$

De esta manera la ecuación (3) puede ser sustituida en la ecuación (2) y ser reorganizada de la siguiente manera:

$$VCO_2 = VA \times \frac{PA_{CO_2}}{P_B}$$

$$Pa_{CO_2} = VCO_2 \times P_B / VA \quad (4)$$

Asumiendo que

$$Pa_{CO_2} \approx PA_{CO_2} \quad (5)$$

La ecuación (5) puede reformularse para Pa_{CO_2} :

$$Pa_{CO_2} = VCO_2 \times P_B / VA \quad (6)$$

Es de utilidad hablar sobre la VA como una fracción de la VE. Eso se ha denominado «eficiencia ventilatoria» (E)

$$E = VA / VE \quad (7)$$

De la cual

$$VE = VA / E \quad (8)$$

La ecuación (9) demuestra la relación de la eficiencia ventilatoria con respecto al cálculo del espacio muerto que es generalmente más utilizado.

$$E = VA / VE = (VE - VD) / VE \quad (9)$$

Además, es necesario hablar del concepto de CO_2 «real» y «predicho» y de eficiencia ventilatoria. La VE medida y el CO_2 arterial dependerán de la producción real de CO_2 y de la eficiencia ventilatoria. Las ecuaciones (6) y (8) pueden ser aplicadas a estos conceptos de la siguiente manera:

$$Pa_{CO_2 \text{ medido}} = VCO_{2 \text{ real}} \times P_B / V_{A \text{ real}} \quad (10)$$

y

$$V_{E \text{ medida}} = V_{A \text{ real}} / E_{\text{real}}$$

y

$$Pa_{CO_2 \text{ predicho}} = VCO_{2 \text{ predicho}} \times P_B / V_{A \text{ predicho}}$$

y

$$\dot{V}_{E \text{ predicho}} = V_{A \text{ predicho}} / E_{\text{predicho}} \quad (11)$$

Finalmente, el lado derecho de los dos pares de ecuaciones (10) y (11) se sustituyen en la ecuación (1), lo que resulta:

$$RV = (VCO_{2 \text{ real}} / E_{\text{real}}) \times (E_{\text{predicho}} / VCO_{2 \text{ predicho}}) \quad (12)$$

$$RV = (VCO_{2 \text{ real}} / VCO_{2 \text{ predicho}}) \times (E_{\text{predicho}} / E_{\text{actual}}) \quad (13)$$

El último paso es calcular los valores predichos. Para la VE utilizamos 100 mL/kg/min. Este valor se obtuvo de nomogramas de población de la práctica anestésica.¹⁷

El peso predicho (kg) se calcula usando la fórmula $50 + 0.91$ (centímetros de altura–152.4) para hombres y $45.5 + 0.91$ (centímetros de altura–152.4) para mujeres.¹⁸ El valor predicho para la Pa_{CO_2} es 37.5 mmHg (5 kilopascales).

Sustituyendo todos los valores anteriores resulta una ecuación fácilmente aplicable a pie de cama:

$$RV = [V_{E \text{ medido}} \text{ (mL/min)} \times Pa_{CO_2}] / (100 \times \text{peso predicho} \times 37.5)$$

Ravenscraft y colaboradores demostraron que los cambios en la eficiencia ventilatoria impactan más en el exceso de VE que los cambios en la VCO_2 ya que en pacientes sedados y ventilados la VCO_2 será relativamente constante. En la práctica clínica, es de esperarse que la variación en la VA sea mayor que la VCO_2 . Por lo tanto, los cambios en el RV representan principalmente la eficiencia ventilatoria.¹³

En los pacientes con falla respiratoria el VD/VT es el factor más importante que determina la eficiencia ventilatoria. Varios estudios han demostrado el valor del VD/VT en pacientes con SDRA, tanto en el pronóstico como en la progresión de la enfermedad.¹⁹

En 2002, Thomas y asociados midieron la fracción de espacio muerto en 179 pacientes con SDRA bajo VMI. Su objetivo fue evaluar la mortalidad antes del alta hospitalaria. En su estudio concluyeron que la fracción media del VD/VT fue notablemente más elevada al principio del curso del SDRA y se asoció con un mayor riesgo de muerte.⁹

En 2004, Kallet y colegas realizaron mediciones seriadas de VD/VT en 59 pacientes con SDRA que requirieron VM durante más de seis días. Midieron el VD/VT dentro de las 24 horas que se realizó el diagnóstico de SDRA y repitieron la medición en los días dos, tres y seis. El VD/VT fue significativamente mayor en los pacientes que no sobrevivieron, por lo que concluyeron que la elevación sostenida de VD/VT es característica de los pacientes con mayor mortalidad por SDRA.²⁰

En 2010, Siddiki H y su equipo estimaron el VD/VT en pacientes con lesión pulmonar aguda. Evaluaron 109 pacientes en la cohorte de la *Mayo Clinic* y 1,896 pacientes en la cohorte ARDS-net. Demostraron un aumento en el porcentaje de mortalidad por cada aumento de 10% en el VD/VT .²¹

La práctica actual de la UCI se basa en la relación PaO_2/FiO_2 para categorizar la gravedad del compromiso ventilatorio, a pesar de que sus deficiencias como herramienta clínica están bien documentadas. No sólo su valor al ingreso como predictor de desenlace es incierto, sino que también es incierta su eficiencia en categorizar la severidad de la enfermedad, particularmente en SDRA.²²

Es de suponerse que los pacientes con insuficiencia en la oxigenación e hipercapnia (insuficiencia respiratoria tipo II) tienen peor resultado que la falla de la oxigenación solamente (insuficiencia respiratoria tipo I). Dado que actualmente existen estrategias de tratamiento como el ECMO y la remoción extracorpórea de CO_2 , el mejor y más temprano reconocimiento del compromiso ventilatorio con hipercapnia podría conducir a la implementación más temprana de otras estrategias de tratamiento, lo que podría conducir al paciente a un mejor desenlace.¹⁹

La medición de la fracción de espacio muerto no se utiliza en la práctica clínica diaria, probablemente porque incrementa los costos debido a las técnicas de medición. Métodos de aproximación para estimar la fracción de espacio muerto no requieren medición directa del CO_2 exhalado, son menos complicados de realizar y más fáciles de calcular a pie de cama.²³ Es por eso que recientemente el RV, un método sencillo y práctico, ha sido validado para evaluar el deterioro ventilatorio.

Justificación

En la Unidad de Terapia Intensiva es frecuente encontrar pacientes bajo ventilación mecánica invasiva. Debido a la complejidad de su tratamiento, se han buscado múltiples estrategias para guiar el manejo y la progresión ventilatoria de estos pacientes. La práctica actual de la UTI se basa en medición de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para categorizar la gravedad de la enfermedad, a pesar de que sus deficiencias como herramienta clínica están bien documentadas. Por tanto, se necesitan marcadores más sensibles que la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para predecir el desenlace de los pacientes con compromiso ventilatorio.

Si bien en algunos estudios se ha demostrado la utilidad del RV para evaluar compromiso ventilatorio y se ha reportado a éste como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con SDRA, al momento no existen estudios que avalen su uso como índice predictor de fracaso al retiro de la VMI.

La premisa del RV es proporcionar al médico un método fácil para evaluar cambios en la eficiencia ventilatoria a pie de cama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pregunta de investigación. ¿Existe una relación entre el ratio ventilatorio mayor a 1 y el fracaso al retiro de la ventilación mecánica invasiva?

Objetivos. Objetivo general: evaluar la utilidad del ratio ventilatorio como herramienta para predecir fracaso al retiro de la ventilación mecánica invasiva en el paciente críticamente enfermo.

Objetivos específicos: 1) determinar las características clínico-demográficas de los pacientes en la Uni-

dad de Terapia Intensiva, 2) evaluar la prevalencia de fracaso al retiro de la ventilación mecánica invasiva y 3) evaluar la capacidad diagnóstica del ratio ventilatorio.

Objetivos secundarios: 1) determinar si el ratio ventilatorio mayor a 1 es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria, 2) determinar si el espacio muerto incrementado es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria, 3) determinar si el ratio ventilatorio incrementado durante el protocolo de destete de la ventilación mecánica invasiva tiene correlación con un mayor puntaje de las escalas APACHE II, SOFA y SAPS II calculadas al ingreso del paciente y 4) conocer si el ratio ventilatorio incrementado se correlaciona con un menor valor de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Hipótesis. El ratio ventilatorio mayor a 1 tiene utilidad como índice predictor para fracaso al retiro de la ventilación mecánica invasiva.

Criterios de selección del estudio. Inclusión: pacientes mayores de 18 años. Pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ABC y que durante su estancia requieran ventilación mecánica invasiva. Pacientes en los que sea posible calcular el ratio ventilatorio durante el protocolo de destete de la ventilación mecánica invasiva. Pacientes a los que se les calculó a su ingreso las escalas APACHE II, SOFA y SAPS II.

Exclusión: pacientes que requieran ventilación mecánica invasiva por menos de 72 horas. Pacientes que durante su estancia en la UCI no sean candidatos a inicio de protocolo de destete de la ventilación mecánica invasiva. Pacientes en los que no sea posible realizar el cálculo del ratio ventilatorio durante el protocolo de destete de la ventilación mecánica invasiva.

Diseño del estudio: se realizó un estudio retrospectivo, cohorte histórica en la Unidad de Terapia Intensiva en el Centro Médico ABC campus Santa Fe y Observatorio de agosto de 2021 a agosto de 2023 y que durante su estancia requirieron ventilación mecánica invasiva.

Estrategias del estudio: tras aplicar criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron a los pacientes candidatos y se recabaron datos del expediente clínico.

Se calculó el ratio ventilatorio con la fórmula:

$$RV = [V_{\text{Emedido}} (\text{mL/min}) \times Pa_{\text{CO}_2}] / (100 \times \text{peso predicho} \times 37.5)$$

El peso predicho se calculó con la fórmula del grupo ARDS Network ($50 + 0.91$ [centímetros de altura-152.4] para hombres y $45.5 + 0.91$ [centímetros de altura-152.4] para mujeres).

Posterior a la aceptación del protocolo por el comité de ética de nuestra unidad, se inició la recolección de las bases de datos de terapia intensiva, así como del sistema electrónico TIMSA® y base de datos hospitala-

ria OnBase®. Los datos fueron recolectados por medio de una hoja de cálculo en Excel.

Cálculo de tamaño de muestra. Se utilizó la fórmula empleada en estudios de no inferioridad, como se muestra a continuación:

$$n = N / (1 + N * e^2)$$

donde:

N = tamaño poblacional = 120, contemplando un promedio de cinco pacientes con ventilación mecánica por mes en el año.

e = margen de error = 10% con respecto al estándar (índice de ventilación superficial).

Tamaño de muestra: 54 pacientes.

> con 10% de pérdidas: 59 pacientes.

Muestreo. El muestreo que se realizó fue no probabilístico por conveniencia, donde se incluyeron a todos los sujetos accesibles como parte de la muestra.

Calidad de la información. Se diseñó una base de datos en Excel donde fueron capturadas las variables de interés y se llevó a cabo una búsqueda de queries para asegurar la calidad de los datos. La base de datos se exportó al paquete estadístico IBM SPSS v. 27.0 para su análisis. No se realizó imputación de datos.

Análisis descriptivo. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas; y de frecuencia y proporciones para las variables categóricas. Se determinó la distribución de los datos con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de variables categóricas se realizó utilizando la prueba χ^2 de Pearson y se estimó la respectiva razón de momios a través de modelos de regresión logística. Para las variables continuas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney como opción no paramétrica. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el paquete IBM SPSS Statistics 27.0.

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo para determinar las características clínico-demográficas de los pacientes. Asimismo, se analizó la prevalencia del fracaso al retiro de la ventilación mecánica y se presentó mediante frecuencia y porcentaje.

Análisis de capacidad diagnóstica del ratio ventilatorio. Se realizó un análisis de curva ROC y área bajo la curva para determinar el mejor rendimiento predictivo del ratio ventilatorio para el fracaso al retiro de la VMI y mortalidad. Se establecieron los puntos de corte de 1, 1.2, 1.4 1.6 y se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo correspondientes. Asimismo, se estimó el coeficiente de regresión para cada punto de corte a través de modelos de regresión logística. Para todas las estimaciones se determinó el intervalo de confianza al 95% (IC95%) y

se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Análisis del objetivo secundario. Para determinar si el RV, así como si la fracción de espacio muerto incrementado se asocian con la mortalidad hospitalaria, se emplearon modelos de regresión logística binaria simple, donde se analizó el valor de p , OR e intervalo de confianza al 95%.

Para analizar la correlación entre un RV incrementado con el puntaje de las escalas pronósticas al ingreso del paciente y con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, se llevó a cabo una correlación de Spearman, de acuerdo con la distribución de los datos; donde se analizó el coeficiente de correlación. Para todos los casos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizó la información de 62 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC en el periodo de agosto de 2021 a agosto de 2023, para evaluar la utilidad del RV como índice predictor de fracaso al retiro de la VMI. La muestra se conformó en 64.5% ($n = 40$) hombres y 35.5% ($n = 22$) mujeres. La edad presentó una media de 64.6 ± 15.2 años, con un rango de 25 a 95 años. La principal causa de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva fue por diagnósticos respiratorios (69.4%), seguido de neurológicos (14.5%).

Los pacientes presentaron una mediana de índice de masa corporal (IMC) de 26.5 kg/m^2 (rango intercuartílico [IQR] 23.9, 30.1), con un valor mínimo y máximo de 19.4 y 46.0 kg/m^2 , respectivamente. La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (HAS) (51.6%), seguido de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (24.2%), mientras que 19.4% presentó ambas comorbilidades.

Se registró que la mediana de días de estancia hospitalaria, días en la Unidad de Terapia Intensiva y de días de ventilación mecánica fue de 22.5 días (IQR 14.0-36.0), 17 días (IQR 9-28) y ocho días (IQR 5-15), respectivamente. Durante la VMI se utilizó bloqueo neuromuscular en 43.5% de los pacientes y esteroides en 88.7%. La incidencia de falla al retiro de la VMI fue de 37.1% ($n = 23$), mientras que la mortalidad fue de 17.7% ($n = 11$). Los pacientes con antecedente de DM2 y HAS, y aquellos que recibieron bloqueo neuromuscular presentaron una proporción significativamente mayor de falla al retiro de la VMI, con una razón de momios (OR) de 3.54 (IC95% 1.06-11.82), 6.43 (IC95% 1.96-21.08) y 3.11 (IC95% 1.07-9.07), respectivamente. En contraste, la falla al retiro no se asoció con edad, índice de masa corporal (IMC), género u otro antecedente patológico.

En la [Tabla 1](#) se muestra la distribución de algunas variables como escalas pronósticas, parámetros ventilatorios y parámetros gasométricos, y su asociación con

Tabla 1: Variables y su asociación con el fracaso al retiro de la ventilación mecánica invasiva.

| Variable | Muestra total N = 62 Mediana (IQR) | Con falla N = 23 Mediana (IQR) | Sin falla N = 39 Mediana (IQR) | p* |
|------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| SAPS II | 32.5 (23.0-50.0) | 38.0 (31.5-50.5) | 29.0 (21.0-48.5) | 0.098 |
| APACHE II | 13.0 (8.0-22.0) | 13.0 (10.0-23.5) | 13.0 (8.0-19.5) | 0.516 |
| SOFA | 4.0 (3.0-8.0) | 6.0 (3.0-9.5) | 4.0 (2.0-8.0) | 0.088 |
| VC (mL) | 500.0 (410.0-590.0) | 550.0 (500.0-613.0) | 440.0 (395.0-564.0) | 0.002** |
| Fr | 18.0 (16.0-20.0) | 18.0 (16.5-22.0) | 18.0 (15.0-20.0) | 0.186 |
| VE (mL/min) | 8,750 (7,800-10,500) | 10,500 (8,545-12,500) | 8,100 (7,035-9,600) | < 0.001** |
| FVT | 38.6 (28.7-49.1) | 35.7 (28.6-44.2) | 40.0 (29.0-51.5) | 0.271 |
| PaCO ₂ | 38.0 (34.0-41.4) | 39.0 (32.5-45.5) | 37.0 (34.5-40.0) | 0.385 |
| EtCO ₂ | 34.5 (30.0-38.0) | 33.0 (29.0-38.0) | 35.0 (32.0-37.0) | 0.475 |
| PaO ₂ /FiO ₂ | 246.0 (185.0-331.0) | 185.0 (138.5-244.5) | 316.0 (233.0-352.5) | < 0.001** |
| Espacio muerto | 10.3 (5.4-17.6) | 13.5 (9.8-18.8) | 8.3 (2.6-14.8) | 0.013** |
| Ratio ventilatorio | 1.475 (1.110-1.750) | 1.618 (1.500-1.818) | 1.276 (1.045-1.565) | 0.001** |

* Prueba U de Mann-Whitney entre con y sin falla. ** p < 0.05.

IQR = rango intercuartílico. SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score II*. APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*. VC = volumen corriente. Fr = frecuencia respiratoria. VE = volumen minuto. FVT = índice de ventilación rápida superficial. PaCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono. EtCO₂ = dióxido de carbono exhalado.

la falla al retiro de la VMI. Los pacientes que presentaron falla al retiro mostraron niveles significativamente menores de PaO₂/FiO₂, y mayores valores de volumen minuto. Asimismo, el espacio muerto y el RV (*Figura 1*) fueron significativamente mayores en los pacientes con falla al retiro de la VMI.

El RV mostró una asociación positiva con la falla al retiro de ventilación mecánica invasiva, con un coeficiente de regresión de 2.83 (IC95% 1.08-4.57). En la *Figura 2* y en la *Tabla 2* se muestra la capacidad diagnóstica y la respectiva área bajo la curva del RV para falla al retiro de la VMI, en su forma continua, el punto de corte propuesto de > 1 y otras alternativas de punto de corte. El mejor rendimiento se observó en la variable continua, seguido del punto de corte > 1.4 con un área bajo la curva de 0.695 (IC95% 0.561, 0.829, p = 0.011). Este punto de corte mostró una sensibilidad (S) de 82.6%, especificidad (E) de 56.4%, valor predictivo positivo (VPP) de 52.8% y valor predictivo negativo (VPN) de 84.6% (*Tabla 2*). En relación al punto de corte > 1.0, no se observó un rendimiento diagnóstico adecuado (p = 0.374).

Asimismo, el RV se asoció positivamente con la mortalidad de pacientes en la UCI. Para este respecto, el punto de corte con mayor área bajo la curva fue > 1.6 (0.746; IC95% 0.578, 0.914; p = 0.011), con una sensibilidad de 72.7%, especificidad de 76.5%, valor predictivo positivo de 40.0% y valor predictivo negativo de 92.9%. Los puntos de corte > 1, > 1.2 y > 1.4 no mostraron un rendimiento significativo (p > 0.05).

El RV no presentó correlación lineal significativa con las escalas SAPS II (ρ (rho) = 0.14), APACHE II (ρ = 0.16) ni SOFA (ρ = 0.09). No obstante, se correlacionó significativamente de forma negativa con PaO₂/FiO₂ (ρ = -0.41, p = 0.001).

DISCUSIÓN

Varios procesos patológicos pueden provocar una alteración de la eliminación de CO₂ en un paciente bajo VMI. La falta de eliminación de CO₂ se asocia con consecuencias clínicas. Por lo tanto, existe un imperativo clínico para un índice simple para monitorizar la eficiencia ventilatoria a pie de cama.

Debido a la nada despreciable incidencia de fallo al retiro de la VMI en el paciente críticamente enfermo, incluso teniendo predictores favorables para la extubación, nos vimos en la necesidad de evaluar otro recurso para dicho fin.

Se ha reportado que el RV se correlaciona con deterioro ventilatorio y es un predictor independiente de mortalidad en SDRA; sin embargo, al momento no existen estudios que avalen su uso como índice predictor de fallo al retiro de la VMI.

El objetivo general de este estudio fue determinar si el ratio ventilatorio tiene utilidad como índice predictor de fracaso al retiro de la VMI. Si bien el punto de corte propuesto para peor desenlace en SDRA es > 1, tras el análisis de los datos observamos que el punto de corte con mejor rendimiento para predecir falla a la extubación fue el RV > 1.4. Este punto de corte logra identificar pacientes con pronóstico de destete desfavorable con una sensibilidad de 82.6%, especificidad de 56.4%, valor predictivo positivo de 52.8% y valor predictivo negativo de 84.6%.

Asimismo, el ratio ventilatorio se asoció positivamente con la mortalidad. Para este respecto, el punto de corte con mayor área bajo la curva fue > 1.6 con sensibilidad de 72.7%, especificidad de 76.5%, valor predictivo positivo de 40.0% y valor predictivo negativo de 92.9%.

Por tanto, a partir del estudio realizado podemos reconocer al ratio ventilatorio como una estrategia fidedig-

na para el análisis de la función ventilatoria y como una herramienta útil para evaluar la probabilidad de falla al retiro de la VMI.

Una de las principales fortalezas del RV es que la ecuación utilizada para el cálculo se compone de parámetros fáciles de obtener casi en la totalidad de pacientes bajo VMI.

Pese a lo anterior es importante tomar en cuenta variables clínicas y mecánicas que puedan alterar el resultado del ratio calculado para que conserve su sensibilidad y especificidad pronóstica de falla a la extubación.

A partir de estos hallazgos se pueden realizar nuevos estudios prospectivos que deriven en el éxito al destete de los pacientes críticamente enfermos.

CONCLUSIONES

Con los resultados de nuestro estudio, contamos ahora con otra herramienta fácilmente aplicable a pie de cama

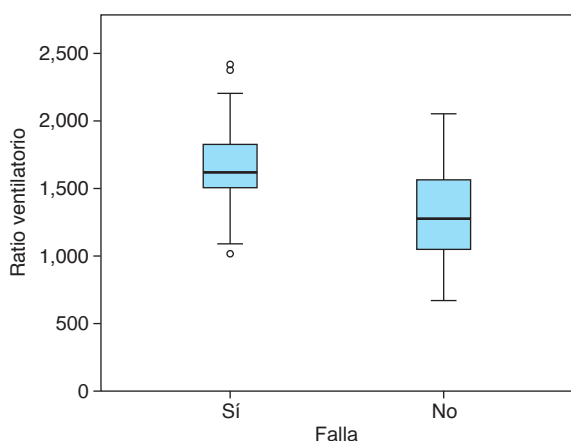


Figura 1: Asociación de falla al retiro de ventilación mecánica invasiva y ratio ventilatorio.

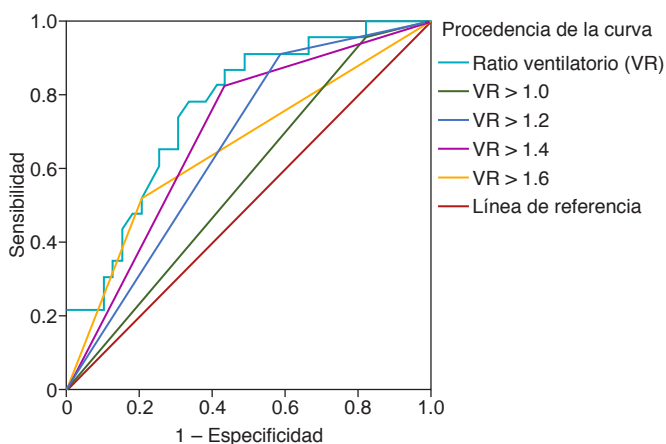


Figura 2: Curva ROC de la capacidad diagnóstica del ratio ventilatorio para falla al retiro de ventilación mecánica invasiva.

Tabla 2: Rendimiento diagnóstico del ratio ventilatorio para la falla al retiro de la ventilación mecánica invasiva.

| Punto de corte | Sensibilidad % | Especificidad % | VPP % | VPN % |
|----------------|----------------|-----------------|-------|-------|
| RV > 1.0 | 95.7 | 18.0 | 40.7 | 87.5 |
| RV > 1.2 | 91.3 | 41.0 | 47.7 | 18.9 |
| RV > 1.4 | 82.6 | 56.4 | 52.8 | 84.6 |
| RV > 1.6 | 52.2 | 79.5 | 60.0 | 73.8 |

VPP = valor predictivo positivo. VPN = valor predictivo negativo. RV = ratio ventilatorio.

para evaluar la eficiencia ventilatoria de los pacientes y su probabilidad de fracaso al retiro de la VMI.

A raíz de nuestro estudio, se abre un área importante de investigación sobre este tópico. Se deberán realizar estudios más amplios sobre el RV para confirmar nuestros resultados.

REFERENCIAS

- Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* [Internet]. 2007;29(5):1033-1056. Available in: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/29/5/1033.full.pdf>
- 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* [Internet]. 1996;335(25):1864-189. Available in: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199612193352502>
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* [Internet]. 2002;287(3):345-355. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194560>
- 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* [Internet]. 2000;161(5):1530-1536. Available in: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9905102>
- Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdu V, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med* [Internet]. 1995;332(6):345-350. Available in: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199502093320601>
- Valverdú 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* [Internet]. 1998;158(6):1855-1862. Available in: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9712135>
- Thille AW, Cortés-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2013;19(1):57-64. Available in: https://journals.lww.com/co-criticalcare/fulltext/2013/02000/weaning_from_the Ventilator_and_extubation_in_icu.10.aspx
- McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(23):2233-2239. Available in: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1203367>
- Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(17):1281-1286. Available in: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa012835>
- Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*

- [Internet]. 2014;189(2):149-158. Available in: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201308-1567oc>
11. J Raurich JM, Vilar M, Colomar A, Ibáñez J, Ayestarán I, Pérez-Bárcena J, et al. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the early and intermediate phases of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* [Internet]. 2010;55(3):282-287. Available in: <http://rc.rcjournal.com/content/55/3/282.abstract>
 12. George Aguilar F, González Carmona BG, Bernal Ríos N, Torres Aguilar O, Monares Zepeda E, Aguirre Sánchez J, et al. Factores pronósticos en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda con base en potencial de reclutamiento alveolar. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* [Internet]. 2015;29(1):22-26. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-84332015000100004
 13. Sinha P, Fauvel NJ, Singh S, Soni N. Ventilatory ratio: a simple bedside measure of ventilation. *Br J Anaesth* [Internet]. 2009;102(5):692-697. Available in: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aep054>
 14. Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, Soni N, Ho K, Matthay MA, et al. Physiologic analysis and clinical performance of the ventilatory ratio in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;199(3):333-341. Available in: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201804-0692oc>
 15. Sinha P, Singh S, Hardman JG, Bersten AD, Soni N. Evaluation of the physiological properties of ventilatory ratio in a computational cardiopulmonary model and its clinical application in an acute respiratory distress syndrome population. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014;112(1):96-101. Available in: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet283>
 16. Sinha P, Sanders RD, Soni N, Vukoja MK, Gajic O. Acute respiratory distress syndrome: The prognostic value of ventilatory ratio—A simple bedside tool to monitor ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013;187(10):1150-1153. Available in: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201211-2037le>
 17. Nunn JF. Ventilation nomograms during anaesthesia. *Anaesthesia* [Internet]. 1960;15:65. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1960.tb13898.x>
 18. 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* [Internet]. 2000;342(18):1301-1308. Available in: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200005043421801>
 19. Sinha P, Fauvel NJ, Singh P, Soni N. Analysis of ventilatory ratio as a novel method to monitor ventilatory adequacy at the bedside. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(1):R34. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/cc1254>
 20. Kallet RH, Alonso JA, Pittet JF, Matthay MA. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the first 6 days of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* [Internet]. 2004;49(9):1008-1014. Available in: <http://rc.rcjournal.com/content/49/9/1008.abstract>
 21. Siddiki H, Kojicic M, Li G, Yilmaz M, Thompson TB, Hubmayr RD, et al. Bedside quantification of dead-space fraction using routine clinical data in patients with acute lung injury: secondary analysis of two prospective trials. *Crit Care* [Internet]. 2010;14(4):R141. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/cc9206>
 22. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004;30(6):1111-1116. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2163-2>
 23. Witts LJ. Clinical trials. *Br Med J*. 1963;1(5336):1015.

Patrocinios: ninguno.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dra. Alejandra Esquivel Pineda

E-mail: esquivelpinedaalejandra@gmail.com.