

---

**ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y  
RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA  
DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO  
AGUDO**

Tesis para optar al título de Doctor en Ciencias Médicas

PABLO OSCAR RODRIGUEZ

Instituto Universitario CEMIC

Director de la tesis: Dr. Alejandro Raimondi

---

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Dedico esta tesis a mi esposa María Elvira, a mis hijos Benjamín y Manuel, a mis  
padres Oscar y Noemí y a mis hermanos Juan Ignacio y María Eugenia.

## **Agradecimientos**

Muchas personas han contribuido a que pueda lograr realizar este trabajo. Desde el inicio de mi carrera como médico en la Universidad Nacional de La Plata tuve docentes que me inculcaron la importancia de la investigación en nuestra carrera. Entre ellos debo agradecer particularmente a los doctores Horacio Barragan, Juan José Gagliardino, Flavio Francini y Guillermo Schienella. Cada uno de ellos me dio un lugar para mí fundamental en el desarrollo de quien soy actualmente.

En el Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas “Dr. Norberto Quirno” (CEMIC) pude realizar mi formación de post-grado inicial y desarrollar posteriormente mi carrera profesional. He conocido aquí mucha gente maravillosa con quien he compartido discusiones interesantes y horas de trabajo intenso. Debo agradecer particularmente a los doctores Cristián Lopez Saubidet y Ricardo Valentini quienes me abrieron la posibilidad de desarrollar mi actividad en CEMIC y a mis compañeros de trabajo, los doctores Ignacio Bonelli, Patricio Maskin, Shiry Attie, Sophia Kotsias e Ignacio Lopez Saubidet. Todos ellos han contribuido para que pudiese concretar este trabajo. Debo agradecer en especial al Lic. Mariano Setten, cuya intervención en los estudios de investigación ha resultado imprescindible.

Mi paso por el Hôpital Henri Mondor en Francia fue el gatillo para la realización de esta investigación. Allí tuve la posibilidad de conocer profesionales muy reconocidos que me impulsaron para profundizar en el estudio de la ventilación mecánica. Entre ellos a los doctores François Lellouche y Arnaud Thille, quienes compartieron conmigo el entusiasmo por el estudio de la interacción paciente-respirador. Además, allí conocí al Prof. Laurent Brochard, quien me transmitió la rigurosidad que requiere la investigación clínica. Debo agradecerle también el tiempo y dedicación que me otorgó para discutir los resultados que aquí presento.

Por último, quiero agradecer al Ing. Matías Madorno. Con él he compartido largas horas de fructífera discusión sobre diversos aspectos de la ventilación mecánica y monitoreo necesarios para llevar adelante esta tesis.

## Tabla de contenidos

<b>Índice de ilustraciones</b>	<b>5</b>
<b>Glosario</b>	<b>6</b>
<b>Resumen</b>	<b>8</b>
<b>Introducción</b>	<b>11</b>
<b>Síndrome de distrés respiratorio agudo</b>	<b>11</b>
Epidemiología	12
Clasificación	13
Ventilación mecánica	14
Otras medidas terapéuticas	16
<b>Asincronías en la ventilación mecánica espontánea o asistida</b>	<b>17</b>
Epidemiología	19
Fisiopatología	20
Consecuencias fisiopatológicas	23
<b>Asincronías en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo</b>	<b>24</b>
<b>Hipótesis y objetivos</b>	<b>28</b>
<b>Materiales y métodos</b>	<b>29</b>
<b>Algoritmo para la detección automática de asincronías</b>	<b>29</b>
Descripción del algoritmo de detección automática de asincronías	30
Evaluación del rendimiento diagnóstico del algoritmo	36
<b>Estudio multicéntrico epidemiológico de asincronías en la fase aguda del síndrome de distrés respiratorio agudo</b>	<b>37</b>
Selección de pacientes	38
Procedimientos del estudio y procesamiento de variables	38
Análisis estadístico	40
<b>Resultados</b>	<b>43</b>
<b>Algoritmo para la detección automática de asincronías</b>	<b>43</b>
Comparación con la inspección visual usando presión esofágica	44
Comparación con la evaluación realizada por expertos	45
Detección de <i>reverse triggering</i> sin <i>breath stacking</i>	46

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

<b>Estudio multicéntrico epidemiológico de asincronías en la fase aguda del síndrome de distrés respiratorio agudo</b>	<b>46</b>
Descripción de las asincronías por <i>reverse triggering</i>	49
Predictores de asincronías	50
Efecto de la modificación de la frecuencia respiratoria sobre el <i>reverse triggering</i>	52
Duración de ventilación mecánica y mortalidad	53
<b>Discusión</b>	<b>56</b>
<b>Algoritmo para la detección automática de asincronías</b>	<b>56</b>
Comparación con algoritmos de detección de asincronías previamente reportados	56
<b>Estudio multicéntrico epidemiológico de asincronías en la fase aguda del SDRA</b>	<b>61</b>
Características clínicas de los pacientes	62
Frecuencia y variables predictivas	63
Resultado clínico en función de la presencia de asincronías	70
Limitaciones	74
<b>Conclusiones</b>	<b>75</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>77</b>
<b>Anexos</b>	<b>92</b>
I. Código del paquete R <i>asyn</i> para detección de asincronías	92
II. Formulario utilizado para la validación del algoritmo de detección de asincronías	105
III. Consentimiento informado del estudio epidemiológico	113
IV. Aprobación del estudio epidemiológico por el Comité de Ética en Investigación de CEMIC	116

## Índice de ilustraciones

Figura 1: Asincronías en un paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo	30
Figura 2: Detección de reverse triggering durante la espiración	32
Figura 3: Detección de ruido cardíaco	33
Figura 4: Umbral de detección ajustado final en función del volumen espirado	34
Figura 5: Detección de reverse triggering durante la inspiración	35
Figura 6: Distribución de las respiraciones por tipo en los datos utilizados para la validación del algoritmo	44
Figura 7: Selección de pacientes	47
Figura 8: Frecuencia de los patrones de entrainment o arrastre en respiraciones con reverse triggering	49
Figura 9: Volumen corriente y presión de trabajo según el tipo de respiración	50
Figura 10: Variación de tasa de reverse triggering después de aumentar o disminuir la frecuencia respiratoria	52
Figura 11: Probabilidad de desvinculación de la ventilación mecánica o muerte en función de la detección de reverse triggering	53
Figura 12: Probabilidad de supervivencia hospitalaria de 90 días según la detección de reverse triggering	55

## Glosario

- Asincronía paciente-respirador: alteración en la sincronización esperada de fase y/o magnitud entre el paciente y el respirador en ventilación espontánea o asistida.
- *Breath stacking*: asincronía paciente-respirador descrita en pacientes ventilados en forma asistida o controlada, en quienes se observa dos o más insuflaciones del respirador con un mínimo o nulo tiempo espiratorio entre ellos debido a la existencia de un esfuerzo del paciente.
- *Entrainment (o phase locking)*: patrón repetitivo de respuesta inspiratoria del sistema de control de la ventilación por la insuflación cíclica del sistema respiratorio.
- Máximo o mínimo local de una función: puntos de una función donde ésta cambia de creciente a decreciente o viceversa. A diferencia de los valores extremos de una función, estos corresponden a un entorno o región particular de la curva.
- *Positive End-Expiratory Pressure (PEEP)*: parámetro de ventilación mecánica que indica el nivel de presión que debe mantener el respirador al final de la espiración.
- *Reflejos de Hering y Breuer*: reflejos descritos por Josef Breuer y Karl Ewald Konstantin Hering. El reflejo inspiratorio promueve la espiración a partir de la estimulación de receptores de estiramiento por una inspiración. El reflejo de deflación promueve la inspiración al reducir el volumen del sistema respiratorio durante la espiración.
- *Reverse triggering*: esfuerzo inspiratorio del paciente desencadenado por la insuflación pasiva del sistema respiratorio en ventilación mecánica.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): cuadro clínico-radiológico caracterizado por la presencia de infiltrados pulmonares difusos bilaterales e

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

hipoxemia de instalación rápida, que usualmente es gatillado por una o más causas.



## Resumen

La asincronía entre el paciente y el respirador durante la ventilación asistida constituye un problema frecuente con potenciales consecuencias negativas en el resultado clínico. Sin embargo, la falta de sincronía entre ambos no es esperable en el contexto de una ventilación controlada. Durante esta última, se pretende que el respirador asuma el control de la ventilación, por lo que este define las fases del ciclo ventilatorio y controla la magnitud del cambio cíclico. Este tipo de ventilación mecánica es usualmente utilizado durante el tratamiento de formas graves de insuficiencia respiratoria como en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El objetivo es asegurar un nivel adecuado de intercambio gaseoso y minimizar el daño asociado a la propia ventilación mecánica hasta que la patología pulmonar se resuelva. Para asegurar la ventilación controlada es necesario suprimir el control de la ventilación del paciente mediante fármacos depresores y, en algunos casos, drogas relajantes musculares. Pese a esto, se ha reportado la presencia de doble ciclados o *breath stacking* (BS), una asincronía en la cual dos insuflaciones ocurren con escaso tiempo espiratorio entre ellas, en casos de SDRA.

Recientemente se describió un mecanismo alternativo de asincronía denominado *reverse triggering* (RT). Este ocurre como una respuesta refleja a la insuflación cíclica del sistema respiratorio. No se dispone de datos sobre la ocurrencia, factores determinantes y efectos sobre el curso clínico de esta asincronía en pacientes con SDRA. El propósito de esta tesis fue evaluar estos aspectos. Dado que la pesquisa de asincronías es una tarea muy repetitiva, el primer objetivo consistió en desarrollar un algoritmo de detección automática de las mismas. Posteriormente, mediante un estudio observacional y multicéntrico, se estudiaron aspectos epidemiológicos de estas asincronías en pacientes con SDRA.

Se desarrolló un algoritmo de detección de asincronías a partir de señales de flujo y presión obtenidas en la vía aérea de los pacientes. El algoritmo clasifica a las respiraciones como normales, RT asociado o no a BS, o doble ciclados gatillados por el paciente. El rendimiento diagnóstico del algoritmo se validó utilizando 2 conjuntos de datos de respiraciones de pacientes con SDRA. La primera clasificación del conjunto de datos se basó en la inspección visual de la señal de presión esofágica a

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

partir de 699 respiraciones registradas en 11 casos. La otra clasificación se obtuvo por votación de un grupo de 7 expertos que evaluaron 1881 respiraciones recogidas de grabaciones de 99 pacientes. Los expertos utilizaron señales de presión y flujo de las vías respiratorias para la clasificación de las respiraciones.

La precisión de la clasificación del algoritmo fue de 0.92 (IC del 95%: 0.89-0.94,  $P < 0.001$ ) y 0.96 (IC del 95%: 0.95-0.97,  $P < 0.001$ ), en comparación con la inspección de señales usando presión esofágica y la opinión de los expertos. Las estadísticas de Kappa fueron 0.86 y 0.84, respectivamente. La precisión, sensibilidad y especificidad del algoritmo para las asincronías individuales fueron excelentes.

Para estudiar la frecuencia e impacto clínico de las asincronías en pacientes con SDRA se desarrolló un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional. Participaron 5 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con estándares de cuidados similares. Los pacientes que debían cumplir con la definición de Berlín de SDRA con menos de 72 horas de ventilación mecánica. Al momento de la evaluación no debían estar recibiendo bloqueantes neuromusculares. En los casos seleccionados se obtuvieron datos clínicos y un registro de 30 minutos de señales respiratorias tan pronto como se pudo. Los archivos de señales fueron procesados posteriormente con el algoritmo de detección.

Cien pacientes fueron incluidos luego de una mediana de tiempo de ventilación mecánica de 1 día. El SDRA fue de leve a moderado en el 92% de ellos. Cincuenta casos tuvieron RT, y la mayoría de estos eventos (97%) no estaban asociados con el doble ciclado. La detección de RT se asoció con un menor volumen corriente y una dosis menor infusión de opiáceos. La frecuencia del hallazgo de asincronía tendió a ser menor a mayor gravedad clínica. La presencia de RT no se asoció con el tiempo necesario para la desvinculación de la ventilación mecánica, pero posiblemente se asoció con una disminución de la mortalidad hospitalaria (hazard ratio = 0.65, IC del 95%: 0.57–0.73).

Los estudios aquí descriptos muestran que es factible detectar en forma automática las asincronías en pacientes con SDRA mediante un algoritmo basado en la evaluación de señales de flujo y presión en la vía aérea. La frecuencia de la detección

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

de la asincronía en estos casos resultó muy alta (50%). Debido a que la utilización de bloqueantes neuromusculares afecta la detección de la asincronía por cualquier método, es probable que los pacientes más graves hayan sido excluidos del estudio. Pese a esta limitación, la detección del RT se asoció en este estudio con un mejor pronóstico clínico.

## Introducción

### Síndrome de distrés respiratorio agudo

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es como su nombre indica un síndrome de rápida instalación caracterizado por la presencia de opacidades radiológicas bilaterales e hipoxemia marcada de causa no cardiológica, desencadenado por uno o más mecanismos de injuria (1). Esta entidad fue inicialmente descrita por Ashbaugh *et al.* en 1967 quien reportó cambios histológicos similares a los hallados en la enfermedad de membranas hialinas de los neonatos (2). A partir de esta descripción inicial, la definición del cuadro ha sido básicamente realizada a partir de parámetros clínicos, desde la propuesta por Murray *et al.*, pasando a la del consenso americano-europea hasta la más reciente acuñada como de Berlín (1,3,4). Según esta última definición el síndrome se define a partir de la presencia de hipoxemia y tres características adicionales: un tiempo de evolución de menos de 1 semana a partir de un insulto clínico, la presencia de alteraciones radiológicas bilaterales compatibles con edema pulmonar (es decir no explicada por otras afecciones como derrame pleural, atelectasias o nódulos) y la ausencia de insuficiencia cardíaca o sobrecarga de fluidos como causa esencial del cuadro. Como variable de oxigenación se utiliza la relación entre la  $P_{aO_2}$  y la  $F_{iO_2}$  ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ). Para definir el cuadro se requiere una  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  menor o igual a 300 mmHg estando el paciente asistido con una presión de fin de espiración (*positive end-expiratory pressure* o PEEP) de al menos 5 cmH<sub>2</sub>O (1).

Desde un punto histopatológico, la descripción inicial de Katzenstein *et al.* hacía referencia a una entidad patológica secundaria al daño estructural de células epiteliales y endoteliales a nivel alveolar (5). Los autores reconocen que esta entidad acuñada como daño alveolar difuso constituiría la vía final común de injuria pulmonar observable como respuesta a múltiples noxas observables en pacientes graves, caracterizada inicialmente por inflamación intersticial, necrosis de los neumocitos tipo 1 y células endoteliales, proliferación de neumocitos tipo 2 y formación variable de membranas hialinas. En su evolución podrían llevar a un trastorno similar a la fibrosis

pulmonar. Sin embargo, utilizando criterios de selección más aproximados a la definición actual del síndrome, los resultados de Thille *et al.* indican que es posible observar varios patrones histopatológicos, con compromiso inflamatorio, fibrótico, daño alveolar difuso, incluyendo depósito de membranas hialinas, atelectasias y otras patologías alveolares (6).

## Epidemiología

Existe una extensa literatura sobre la epidemiología del síndrome. Hay una gran variabilidad en dichos reportes como consecuencia de distintos factores (7–13). Entre estos últimos se podría incluir a la definición del síndrome, dada la ausencia de un estándar único y consolidado en el tiempo, especificidades de los centros que reportan datos que, por ejemplo, pueden atender patologías con mayor o menor riesgo (hospitales generales, centros de trauma o cirugía, unidades de quemados, centros de trasplante, etc.) y recursos sanitarios disponibles entre otros. Los datos más robustos actualmente disponibles provienen del estudio *Lung Safe* (8). Se trata de un estudio de corte transversal multinacional en el que participaron 435 unidades de terapia intensiva de 50 países que incluían a la República Argentina. En el mismo se encontró que un 10% de las admisiones a estos servicios fue por SDRA y este fue el diagnóstico en el 23% de aquellos casos donde se requirió ventilación mecánica. La incidencia del síndrome varió de acuerdo con la región geográfica entre 0.27 y 0.57 casos por cama de terapia intensiva por mes. En el caso los países de América del Sur la incidencia encontrada fue de 0.31. El diagnóstico de caso, basado en la definición de Berlín, fue realizado a partir del análisis directo de registros de pacientes internados en un periodo de 4 semanas. De hecho, los autores reportan que sólo un 60% de los casos encontrados fue simultáneamente reconocido por los clínicos implicados en el estudio, siendo la frecuencia de detección directamente relacionada con la gravedad del síndrome. En este estudio no se pudo determinar la incidencia poblacional del SDRA. Esto último fue estimado por Rubenfeld *et al.* en alrededor de 79 casos por 100000 personas-año en un estudio epidemiológico llevado a cabo en el condado de King del estado de Washington en Estados Unidos (14). A partir de esta incidencia calculada en 2005, los autores estimaron que habría 190600 casos por año en ese país, que sería responsable de 74500 muertes anuales y 2.2 millones de días de terapia intensiva. Sin embargo, en otras regiones del mundo la incidencia calculada

es menor. Por ejemplo, en el estudio ALIEN, Villar *et al.* reporta una incidencia de 7.2 nuevos casos por 100000 habitantes mayores a 18 años por año en España. Es difícil con los datos reportados poder explicar las diferencias de incidencias, pero posiblemente tenga que ver con un sesgo de selección de pacientes y criterios heterogéneos de admisión en los servicios y uso de recursos de salud.

En el estudio *Lung Safe*, las medianas de duración de la ventilación mecánica y estadía hospitalaria fueron de 8 y 17 días respectivamente, y la mortalidad global no ajustada fue del 35% en la terapia intensiva y del 40% en el hospital (8). Estos resultados globales son similares a los reportados en estudios anteriores, y subrayan la importancia epidemiológica del SDRA como problemática de salud pública (14). En este último sentido cabe recordar el impacto que tuvo la epidemia de influenza en 2009 en nuestro país. Estenssoro *et al.* reportaron durante la pandemia un gran número de casos de SDRA concentrados en poco tiempo en personas jóvenes (edad  $47 \pm 17$  años) con comorbilidades (10). La mortalidad hospitalaria reportada por los autores fue 46%. Los pacientes requirieron en mediana 17 días de internación y una alta utilización de recursos de salud. En nuestro centro obtuvimos resultados similares a los descriptos previamente en pacientes con SDRA moderado a severo de causas múltiples (11). En esta serie, un 43% de los casos tenían comorbilidades significativas y las mortalidades en UTI y hospitalarias fueron de 38% y 44% respectivamente.

## Clasificación

La clasificación de gravedad del SDRA actualmente en vigencia corresponde a la propuesta por la *ARDS Definition Task Force* (1). Esta reconoce tres grados de acuerdo con la magnitud de alteración de la  $P_aO_2/F_iO_2$ , siendo leve cuando esta relación se encuentra entre 300 y 200 mmHg, moderada entre 200 y 100 mmHg, y grave (o severa) cuando es menor a 100 mmHg. En este reporte los autores muestran que existiría una relación directa entre la gravedad del SDRA de acuerdo a la nueva definición y la mortalidad encontrada en una gran muestra proveniente de múltiples estudios clínicos y bases de datos (1). En el estudio *Lung Safe*, Bellani *et al.* clasificaron a 47% de los casos como moderados, un 30% como leves y un 23% como graves. Esta distribución fue similar a la del reporte original de la *ARDS Definition Task Force* (1,8). Sin embargo, en la práctica no se ha definido una recomendación clara

de cómo debe ser el proceso de clasificación. Por ello, según el momento en el cual se tomen las variables y los parámetros de la ventilación mecánica utilizados para realizar dicha clasificación es perfectamente posible cambiar de grado. Esto fue claramente relevado por Villar *et al.*, quien evaluó el efecto de variar la  $F_{iO_2}$  y la PEEP (13). Los autores concluyen que resultó más predictivo en términos pronósticos clasificar a los pacientes con las variables obtenidas a las 24 horas y con una combinación precisa de ambos parámetros. Pese a lo anterior, el estudio *Lung Safe* confirma que, aun con las limitaciones señaladas, la clasificación tiene capacidad predictiva de pronóstico tanto en términos de mortalidad como de tiempo de ventilación mecánica (8).

## Ventilación mecánica

La ventilación mecánica es una técnica de soporte vital orientada a mejorar el intercambio gaseoso de pacientes con alteraciones del parénquima pulmonar y sostener la función de bomba de los músculos respiratorios en forma transitoria o indefinida.

El desarrollo de la ventilación mecánica comenzó a principios del siglo XX, aunque tuvo un mayor impulso durante las epidemias de poliomielitis de los años 1950 (15). Hasta entonces, los respiradores disponibles eran escasos y basados en la generación de presión negativa extratorácica (pulmón de acero). Durante las epidemias de poliomielitis de principios de los años 50, los sistemas de salud tuvieron que hacer frente a una enorme demanda de pacientes afectados por poliomielitis con compromiso bulbar, que presentaban una severa insuficiencia ventilatoria y problemas deglutorios que dificultaban el manejo de las secreciones en sus vías aéreas superiores. El sistema respiratorio de estos pacientes tenía propiedades elásticas y resistivas no severamente alteradas, por lo que los principales problemas eran la incompetencia de la bomba muscular respiratoria que generaba acidosis respiratoria severa y la obstrucción de la vía aérea por secreciones. Los pulmones de acero disponibles eran insuficientes para atender al número de casos existentes, por lo que se recurrió a la realización de traqueostomías y asistencia con bolsa de anestesia por cientos de estudiantes de ciencias biomédicas que realizaban guardias de 6 a 8 horas. Desde ya que estos estudiantes tenían escasas guías de cómo asistir a estos pobres

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

enfermos, debido a sus reducidos conocimientos de fisiología respiratoria, los pocos útiles de monitoreo disponibles en aquel momento y a la limitada comunicación que lograban con sus pacientes. Pese a que actualmente sería difícil de concebir una situación similar, la mortalidad de esta forma de poliomielitis se redujo del 90 a un 25% gracias a la asistencia ventilatoria. Desde entonces ocurrió un gran desarrollo tecnológico que ha permitido disponer de respiradores adaptables a una sala de cuidados intensivos que posibilitan el ajuste de una gran cantidad de parámetros ventilatorios y un monitoreo muy preciso de la mecánica del sistema respiratorio.

La ventilación mecánica es actualmente utilizada en patología respiratoria aguda como estrategia de soporte desde el comienzo de la enfermedad cuando esta es más grave hasta que el paciente puede ser desvinculado de la misma en la fase de recuperación. Los respiradores admiten diversas configuraciones para responder a las necesidades en cada caso. Estas configuraciones son denominados modos ventilatorios que habitualmente se clasifican por una variable de control y otra que gobierna el cambio de fase o ciclado (16,17). En la fase inicial del tratamiento se suele utilizar algún modo controlado, sea por flujo o presión, habitualmente ciclado por tiempo. Posteriormente cuando la situación clínica del paciente mejora, se cambia el modo a uno espontáneo para iniciar el proceso de desvinculación de la ventilación mecánica.

La configuración inicial de la ventilación mecánica en el SDRA es importante ya que de esta depende la magnitud de la mejora del intercambio gaseoso y de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio, y el riesgo de generar lesión pulmonar asociada a la misma. Lo primero es determinado por el volumen minuto respiratorio, la  $F_{iO_2}$  y la PEEP. El volumen minuto que resulta del producto del volumen corriente o *tidal* ( $V_T$ ) y la frecuencia respiratoria (FR) son los determinantes de la ventilación alveolar, siendo esta directamente proporcional a la tasa de eliminación de  $CO_2$  y por lo tanto inversamente relacionada con la  $P_aCO_2$ . Por otro lado, la PEEP, en función del caso, permite aumentar el volumen pulmonar ventilado tele-espiratorio lo que se relaciona con la capacidad de intercambio de  $O_2$ .

La injuria asociada a la ventilación se denomina VILI (*Ventilator Induced Lung Injury*) y resulta del cambio cíclico de volumen pulmonar en relación al reposo o *strain* y de la



tensión máxima alcanzada o *stress* (18,19). La ventilación en condiciones de *stress* y/o *strain* excesivas induciría una lesión histológica similar a la encontrada en el SDRA y produciría liberación de marcadores proinflamatorios con potencial efecto sistémico. Esto enfatiza la necesidad de utilizar parámetros precisos y monitorear su efecto en la mecánica del sistema respiratorio (20). Para ello, en general se recomienda un control preciso del  $V_T$  utilizado, que usualmente debe ser bajo en torno a 6 ml/kg de peso ideal, un adecuado monitoreo del cambio de presión en la vía aérea que ocurre durante la inspiración y el uso de niveles de PEEP adecuados (21).

### **Otras medidas terapéuticas**

El pronóstico de los pacientes afectados por SDRA es afectado por múltiples factores como se mencionó anteriormente, por lo que este es parcialmente explicado por la modalidad y configuración de la ventilación mecánica y su interacción con la mecánica respiratoria y el intercambio gaseoso del paciente. De ahí que el tratamiento de otros aspectos también tenga impacto. El factor probablemente más significativo del manejo del SDRA sea la identificación y el tratamiento de la o las causas desencadenantes del síndrome, entre las cuales las infecciones suelen ser las más frecuentes. Por otro lado, es claro que la reducción de los factores implicados en la VILI es importante como se mencionó anteriormente. Sin embargo, otras intervenciones han demostrado también tener impacto.

La sedación y analgesia usualmente es requerida durante la fase inicial del tratamiento. Esto permite reducir la incomodidad que produciría la ventilación mecánica con los regímenes utilizados habitualmente y la demanda ventilatoria del paciente. Sin embargo, la sobreutilización de estos medicamentos se asocia a diversos efectos adversos y trae como consecuencia una prolongación de los tiempo de ventilación mecánica e internación en terapia intensiva y aumentaría el riesgo de síndrome confusional (22).

Los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNM) durante las primeras 48 horas han sido evaluados en pacientes con SDRA. El principal efecto farmacológico de estos agentes es inducir una parálisis del musculo estriado. Dos estudios multicéntricos aleatorizados de cisatracurio versus placebo mostraron resultados

discordantes. El estudio francés ACURASYS enroló 340 pacientes. La mortalidad cruda a 90 días no resultó estadísticamente diferente entre los pacientes tratados con BNM y placebo (32% versus 41%;  $p=0.08$ ), aunque el análisis de tiempo a evento favoreció al tratamiento experimental (*hazard ratio*,  $HR=0.68$ ; intervalo de confianza 95%: 0.48 a 0.98;  $p=0.04$ ). En un análisis de subgrupos se evidenció un mejor resultado del tratamiento en los pacientes más graves. Los autores no aportan datos que permitan inferir directamente el motivo del beneficio clínico, aunque sugieren que podría tratarse de la reducción de asincronías entre paciente y respirador o alternativamente algún efecto antiinflamatorio directo de estos fármacos (21). Por otro lado, el estudio ROSE patrocinado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* de Estados Unidos incluyó 1008 pacientes con SDRA moderados y graves con una  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  inferior a 150 mmHg y los aleatorizó a recibir cisatracurio o placebo también por 48 horas. Este estudio fue detenido antes de completarse por futilidad, y mostró una mortalidad similar en ambos grupos (43%) a los 90 días (23). Ambos estudios muestran hallazgos contradictorios, que podrían ser explicados por diferencias en la utilización de la PEEP, la sedación y el decúbito prono.

Otras medidas terapéuticas han sido propuestas y son utilizadas con distintos niveles de prueba de eficacia (21). Entre ellas el posicionamiento en decúbito prono es tal vez la maniobra con mayor beneficio demostrado (24). Otras medidas como las maniobras de reclutamiento, uso de óxido nítrico inhalado y oxigenación extracorpórea no han alcanzado el nivel de evidencia apropiado para que puedan ser recomendadas en forma generalizada.

## **Asincronías en la ventilación mecánica espontánea o asistida**

La asincronía entre paciente y respirador es un problema frecuente que resulta reconocible cuando los pacientes retoman su respiración espontánea durante la ventilación mecánica. Dichas alteraciones de sincronización pueden manifestarse como consecuencia de diferencias en las fases del ciclo del paciente y del respirador, o asimetría en la relación entre esfuerzo del primero y la asistencia proporcionada por el segundo.

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Las diferencias de fase, es decir de la relación entre los tiempos inspiratorios y espiratorios suelen ser las más fácilmente detectables al evaluar las curvas de presión y flujo en la vía aérea disponibles en los respiradores o en algunos casos con la evaluación clínica al lado de la cama del paciente. Puede ocurrir que existan problemas con el gatillado del ciclo inspiratorio o diferencias en el tiempo inspiratorio. Entre ellas encontramos (25–28):

- Esfuerzo ineficaz: en este tipo de ciclo, el paciente intenta iniciar un ciclo inspiratorio, y este no es detectado por el respirador por lo que no gatilla una inspiración.
- Auto-ciclado: en este caso el respirador estando programado en un modo asistido, gatilla una inspiración en ausencia de esfuerzo del paciente.
- Ciclo corto o largo: la duración de la inspiración en el caso del respirador difiere en forma marcada del tiempo inspiratorio del paciente.
- Doble-ciclado: aquí el respirador realiza dos inspiraciones durante un mismo ciclo del paciente.

Las asincronías por diferencia en la magnitud del esfuerzo o trabajo entre el paciente y el respirador son más difíciles de detectar y dependen en gran medida del modo ventilatorio en uso. Es posible imaginar escenarios de sub o sobre-asistencia de acuerdo con lo que programa en el respirador. En modos ventilatorios controlados por flujo, la elección de valores inapropiadamente bajos o muy elevados de este parámetro puede inducir exceso de trabajo del paciente o alternativamente tos o incomodidad como manifestación de asincronía. Sin embargo, en los modos controlados por presión, la diferencia entre la asistencia suministrada y la que sería necesaria suele manifestarse menos claramente, como una respiración rápida y superficial cuando el soporte es insuficiente o un patrón de volúmenes pulmonares mayores, menor frecuencia respiratoria del respirador, escaso esfuerzo del paciente y presencia de esfuerzos ineficaces. Este problema de sincronización de la intensidad de asistencia ha fundamentado el desarrollo de modos ventilatorios proporcionales.

## Epidemiología

La disponibilidad de respiradores con grandes pantallas que permiten el análisis de curvas de presión y flujo en los últimos 20 años ha facilitado la detección de las asincronías antes mencionadas. Estas suelen observarse luego de la recuperación de la injuria pulmonar inicial, cuando los pacientes son ventilados en modos asistidos o espontáneos (29).

La mayoría de la literatura sobre epidemiología de asincronías en ventilación mecánica ha sido basada, como es de esperar, en el estudio de pacientes en fase de recuperación de una falla respiratoria aguda, dado que en estos casos se reduce la sedación y se permite a los pacientes interactuar con el respirador. El estudio de Chao *et al.* fue el primero en evaluar la frecuencia de asincronías en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (30). Los autores encontraron un 10% de casos con esfuerzos ineficaces frecuentes. El proceso de desvinculación de la ventilación mecánica resultó más difícil en ellos. En un estudio posterior que publicamos en 2006, reportamos que 15 de 62 pacientes en ventilación asistida (82% en ventilación con presión de soporte, *pressure support ventilation* o PSV y 18% en ventilación mandatoria controlada por volumen, *volumen-controlled continuous mandatory ventilation* o VC-CMV) tenían asincronías fácilmente detectables, que superaban un índice de asincronías de 10%, es decir 10 asincronías por cada 100 ciclos paciente y/o respirador (26). Los esfuerzos ineficaces (85%) y los doble-ciclados (13%) fueron las más frecuentes. La duración de la desvinculación y la necesidad de traqueotomía fue mayor en los pacientes con asincronías frecuentes.

Otros estudios han encontrado una proporción variable de pacientes con asincronías frecuentes ventilados en forma invasiva o no invasiva, reflejo de la heterogeneidad de pacientes evaluados (31–35). Recientemente, Blanch *et al.* reportaron los resultados del estudio de 50 pacientes ventilados en quienes analizaron más de 7000 horas de señales con un software de detección automática de asincronías. Encontraron que aquellos pacientes con un índice de asincronías mayor al 10% tenían una mortalidad mayor en terapia intensiva y en el hospital y una tendencia a una mayor duración de la ventilación mecánica (36).

Los estudios epidemiológicos han permitido identificar factores riesgo para presentar estas asincronías. Los esfuerzos ineficaces son más frecuentes en pacientes con baja capacidad de generación de presión inspiratoria, diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva, alteración del sensorio, alcalosis, volumen corriente elevado, presión inspiratoria alta y baja sensibilidad inspiratoria programada (26,37). Aquellos con doble-ciclados frecuentes suelen estar ventilados en modos ciclados por tiempo con un tiempo inspiratorio corto, requieren alta PEEP y presión inspiratoria y tienen una baja relación entre la PaO<sub>2</sub> y la FiO<sub>2</sub> (26).

## **Fisiopatología**

El control automático del patrón respiratorio, es decir del ritmo y del esfuerzo ventilatorio necesarios, es realizado ciclo a ciclo por neuronas ubicadas en el tronco cerebral y tiene por finalidad principal mantener la homeostasis del intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. Estas neuronas han sido identificadas en diversas especies, pero su localización en los seres humanos no ha sido claramente establecida (38,39). Este “centro respiratorio” tiene diversas y complejas funciones ya que, además de centralizar la información y regular la ventilación en forma automática, participa en procesos como la fonación, la tos, algunos cambios posturales y la defecación entre otros. Durante la respiración normal, el diafragma es responsable de la mayor parte del trabajo inspiratorio. Los músculos intercostales externos también contribuyen. Ambos músculos generan distorsiones de la caja torácica que aumentan su tamaño, lo que se traduce en una reducción de la presión pleural, una expansión de los pulmones y el consiguiente flujo inspiratorio en la vía aérea. La espiración suele ser un proceso pasivo en el que se disipa la energía potencial elástica acumulada en el sistema durante la inspiración activa. Sin embargo, frente a situaciones de aumento de demanda ventilatoria o frente a una resistencia incrementada de la vía aérea, los músculos espiratorios son reclutados para favorecer la espiración y en algunas situaciones, al reducir el volumen pulmonar por debajo de la capacidad residual funcional, facilitar la siguiente inspiración por medio de la retracción elástica de la caja torácica. Los músculos respiratorios inspiratorios accesorios, como los esternocleidomastoideos y escalenos, suelen reclutarse en situaciones patológicas que generen disfunción del diafragma o incremento marcado de la resistencia o rigidez del sistema respiratorio.

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Los respiradores convencionales cuentan con sensores de flujo y presión que registran en forma eficiente estas variables en la vía aérea artificial y ofrecen gráficas de estas variables en función del tiempo. Dependiendo del modo ventilatorio elegido, es posible utilizar un patrón respiratorio fijo (relación tiempos inspiratorios y espiratorios) o no y una asistencia fija o variable. Es previsible un desfasaje temporal entre los efectores de las neuronas respiratorias que regulan la duración de la inspiración y espiración del paciente ("tiempos neurales"), los efectores mecánicos en la caja torácica y la respuesta del respirador responsable de sus tiempos inspiratorios y espiratorios. Dependiendo además de cómo se programe el ciclado entre inspiración y espiración, esto agrega una mayor fuente de diferencias entre el respirador y el paciente. Por ello, con los modos ventilatorios usuales, controlados por presión o flujo/volumen, es prácticamente inevitable que existan asincronías entre ambos durante la ventilación asistida. Estas fallas de sincronización se deben a factores relacionados con el paciente o el respirador.

La actividad del centro respiratorio y de los musculares respiratorios es un determinante mayor de la interacción entre el paciente y el respirador. La intensidad del trabajo inspiratorio efectuado por el paciente va a depender de diferentes variables mecánicas y químicas. Así, por ejemplo, la hipocapnia asociada a la hiperventilación disminuye la frecuencia e intensidad del impulso respiratorio del paciente mediante un reflejo neuroquímico. Si el trabajo inspiratorio para disparar el respirador disminuye por debajo de un cierto umbral, esto generará una falla en la detección de dicha inspiración del paciente, con el consiguiente esfuerzo ineficaz.

Las neuronas respiratorias generan un patrón ventilatorio definido por una duración de inspiración y espiración variable en función de múltiples aferencias (38). Las diferencias entre los tiempos inspiratorios del paciente y del respirador son las principales responsables de las asincronías de fase como los esfuerzos ineficaces y los doble-ciclados. El tiempo inspiratorio neural puede modificarse por diversos factores. En presencia de hipercapnia y acidosis, puede reducirse junto a un aumento del esfuerzo inspiratorio, llevando a un incremento del volumen corriente y de la ventilación minuto. El tiempo inspiratorio neural también puede ser influenciado por la interacción con el respirador. A partir de elegantes experimentos en sujetos sanos y con enfermedades pulmonares sometidos a ventilación mecánica controlada por flujo,

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

se ha determinado que el incremento del flujo inspiratorio reduce el tiempo inspiratorio neural por un mecanismo reflejo (40–42). Esto mismo puede inducirse con altos niveles de presión inspiratoria o de pendiente de presurización en modos controlados por presión (43).

El desfase temporal entre el ciclo neural del paciente y del respirador puede también generar una superposición de la espiración neural con la inspiración mecánica. Esto suele ser más evidente en pacientes ventilados con enfermedades obstructivas, en quienes hay un reclutamiento de músculos espiratorios que puede ser evidente durante la inspiración mecánica del respirador (44). Este fenómeno es exagerado al incrementar el tiempo inspiratorio del respirador o el nivel de presión inspiratoria.

Las asincronías entre el paciente y el respirador dependen también de otros factores. Durante la respiración espontánea es esperable una diferencia que podríamos llamar fisiológica entre el tiempo inspiratorio neural marcado por el centro respiratorio y la inspiración mecánica propiamente dicha. Este desfase resulta evidente al registrar la inspiración a nivel muscular (electromiograma, presión pleural, esofágica o transdiafragmática) y su efecto en la vía aérea (presión y flujo de la vía aérea). La diferencia entre el tiempo neural y el mecánico es exagerada por alteraciones del sistema respiratorio que, aumentando su constante de tiempo espiratoria, generan hiperinsuflación y por la aplicación de la ventilación mecánica. Otros factores responsables de este desfase han sido demostrados en estudios fisiológicos. La contracción de músculos espiratorios durante la fase tardía de la inspiración neural y el reclutamiento de músculos inspiratorios accesorios pueden modificar este desfase tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (44). Esta superposición entre la inspiración neural y la actividad de músculos espiratorios contribuiría a estabilizar la caja torácica y a asistir a la inspiración al reducir el volumen pulmonar en situaciones de alta demanda ventilatoria (38).

Por otro lado, es frecuente que los pacientes con insuficiencia respiratoria presenten debilidad de los músculos respiratorios (45). La ventilación controlada ha sido consistentemente asociada a debilidad y cambios estructurales en el diafragma de modelos animales y estudios en seres humanos (46,47). En presencia de hiperinsuflación, la menor longitud de las fibras diafragmáticas también reduce la

capacidad de generar tensión (38). La suma de estos factores puede llevar a que el trabajo del paciente sólo sea utilizado para disparar la inspiración del respirador y eventualmente puede ocurrir que este no detecte el esfuerzo.

Para disparar el respirador, el esfuerzo del paciente debe ser superior a la presión de retracción elástica del sistema respiratorio durante la espiración (PEEP intrínseca o auto-PEEP) (48,49). Ella es proporcional al volumen pulmonar espiratorio, el cual puede aumentar en situaciones en las que aumente el atrapamiento aéreo. Esto es más frecuente en pacientes con unidades alveolares con elevadas constantes de tiempo espiratorio y fundamentalmente limitación dinámica espiratoria al flujo aéreo como se puede observar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (31,50). Sin embargo, esta asincronía se ha reportado también en pacientes sin obstrucción crónica cuando el nivel de asistencia es muy elevado (26).

Los doble-ciclados se observan durante la ventilación asistida en general cuando el tiempo inspiratorio del paciente es superior al configurado en el respirador. Esto ocurre más frecuentemente cuando la ventilación es ciclada por tiempo, y el tiempo inspiratorio es bajo (26). La utilización de un bajo volumen corriente, particularmente en pacientes con injuria pulmonar, facilita este tipo de asincronías dado que el bajo tiempo inspiratorio se asocia en estos casos a un incremento muy marcado en la actividad de los centros respiratorios.

Los auto-ciclados son ciclos disparados por el respirador en ausencia de esfuerzo del paciente. Son particularmente frecuentes en la ventilación no invasiva debido a la existencia de fugas (35). Son raros en la ventilación invasiva. Sin embargo, pueden encontrarse en este escenario en presencia una gran oscilación de presión por retroceso elástico de circuitos con alta distensibilidad o de la acumulación de agua condensada en circuitos de humidificadores en cascada. Otro mecanismo reportado es producto de la transmisión de presión al sistema respiratorio proveniente del latido cardíaco (51).

## **Consecuencias fisiopatológicas**

Las consecuencias fisiopatológicas de las asincronías no han sido directamente evaluadas. Los esfuerzos ineficaces al no generar mayores cambios de volumen



torácico no producen trabajo respiratorio, pero podrían ser interpretados como una contracción muscular casi isométrica e improductiva. Esto conlleva un incremento del consumo de oxígeno asociado a la ventilación y en el caso que sean muy repetidos podrían representar una carga importante para el diafragma. De hecho se ha reportado que la energía desperdiciada en estos esfuerzos podría ser del 10 al 50% de la total (52,53). Este esfuerzo contra esta carga en forma repetida podría potencialmente generar fatiga o eventualmente lesión muscular. Si bien es muy especulativo, lo anterior podría en parte explicar la mayor duración de la ventilación mecánica en modos espontáneos en pacientes con esfuerzos ineficaces frecuentes. Por otro lado, estos esfuerzos desperdiciados se asocian a apneas centrales, por lo que podrían alterar la calidad del sueño en pacientes que respiran en modos asistidos. Esta última asociación podría ser debida a un exceso de presión de soporte y a una reducción de la presión parcial de CO<sub>2</sub> secundaria que podría llevar a la inhibición del centro respiratorio y a la fragmentación del sueño (54–57). Dependiendo del modo utilizado, los doble-ciclados durante la ventilación asistida pueden incrementar marcadamente el volumen pulmonar inspirado y aumentar el riesgo de VILI (19).

## **Asincronías en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo**

Luego de la inequívoca demostración del interés de limitar el tamaño del  $V_T$  en pacientes con SDRA, Pohlman *et al.* reportaron doble-ciclados frecuentes en 20 pacientes ventilados con bajo volumen y profundamente sedados (58). Debido a que estos pacientes estaban profundamente sedados, el hallazgo resultó inesperado. Los autores no encontraron factores riesgo independientes de doble-ciclado fuera del bajo  $V_T$ . Durante la asincronía, este se encontraba muy por encima del parámetro configurado, con una mediana de 10.1 ml/kg de peso teórico. Este hallazgo fue llamado apilamiento de respiraciones o *breath stacking* (BS). Los autores postularon que el origen de esta asincronía se basaba en la menor duración del tiempo inspiratorio del respirador en comparación con el del paciente como se mencionó anteriormente. Posteriormente, Chanques *et al.* evaluaron posibles intervenciones en 30 pacientes con BS frecuente (59). El incremento de la sedación y/o analgesia redujo la cantidad de asincronías, pero en menor medida que dos cambios de configuración

de la ventilación: incremento del tiempo inspiratorio en VC-CMV con el uso de una pausa inspiratoria o cambio de modo ventilatorio a PSV. Ambas medidas redujeron marcadamente las asincronías. Sin embargo, el uso de PSV se asoció a un incremento del  $V_T$  por encima de lo deseado.

En 2013 se describió otro mecanismo responsable de estos doble-ciclos o BS en pacientes sedados. Akoumianaki *et al.* vinculó el hallazgo de BS reportado por Pohlman *et al.* con lo que los autores denominan disparo reverso, *reverse triggering* o RT (58,60). Ellos encontraron diferentes patrones de activación de los centros respiratorios que seguían inspiraciones controladas en 8 pacientes con SDRA profundamente sedados. Esta nueva asincronía denominada RT se ha relacionado con el denominado arrastre (*entrainment*) o bloqueo de fase (*phase locking*) del centro de control del ritmo respiratorio vinculado a la ventilación mecánica (60). Como se ha mencionado anteriormente, el ritmo respiratorio es generado por un oscilador biológico en el centro respiratorio que es modulado por muchas aferencias. Las perturbaciones periódicas de los osciladores biológicos desempeñan un papel importante en muchos procesos biológicos periódicos como el reloj circadiano, el ritmo cardíaco, el patrón respiratorio y el ciclo celular (61). En el caso del control de la ventilación, es posible que en determinadas circunstancias la insuflación mecánica periódica externa del sistema respiratorio pueda inducir un arrastre del centro respiratorio, cuya salida se sincroniza con el estímulo (62). Datos experimentales han demostrado que es factible modular el generador de patrones respiratorios de esta manera tanto en modelos animales como en humanos durante el sueño o en anestesia. Graves *et al.* describieron este bloqueo de fase respiratorio en un grupo de sujetos anestesiados sanos. Encontraron que un bloqueo de fase armónico completo (relación de estimulación por insuflación con la respiración desencadenada por el centro respiratorio del sujeto igual a 1:1) cuando la frecuencia de estimulación mecánica y el volumen estaban cerca del ritmo respiratorio basal de los sujetos (63). También describieron otros patrones de *phase locking* regulares y respuestas irregulares cuando la frecuencia de estímulo y el volumen diferían del patrón de respiración espontánea de los sujetos. Este comportamiento del generador de ritmo respiratorio también se ha encontrado en modelos animales. Los datos fisiológicos de estos estudios sugieren que el reflejo de Hering-Breuer mediado por receptores de

adaptación lenta y otras vías potenciales podrían estar implicados. Petrillo *et al.* y Muzzin *et al.* mostraron que la estimulación inducida por diferentes patrones cíclicos de insuflación pulmonar podía ser abolida después de la vagotomía bilateral en gatos y conejos (64,65). Sin embargo, el fenómeno de arrastre no pudo ser suprimido cuando los nervios neumogástricos se enfriaron para abolir el reflejo inspiratorio de Hering-Breuer en un modelo de conejo (66). Simon *et al.* reportaron que se podía obtener un *entrainment* armónico respiratorio en receptores de trasplante bilateral de pulmón que carecen de aferencias vagales tanto durante la vigilia como el sueño (67). Este hallazgo sugiere que al menos en algunas especies, hay vías aferentes alternativas. Remmers *et al.* demostraron que el patrón de activación de los nervios frénicos podría ser afectado por la estimulación de aferentes intercostales (68). En modelos experimentales realizados en gatos anestesiados observaron un efecto de inhibición o facilitación de la actividad frénica en función del nivel de los nervios intercostales externos estimulados. El mismo grupo, reportó en otro estudio una facilitación para lograr la sincronización entre la insuflación pasiva torácica y la actividad de los nervios frénicos mediante la estimulación de nervios intercostales (69). Por lo tanto, el efecto de arrastre sería secundario a la modulación ejercida sobre el oscilador respiratorio de múltiples aferencias originas en la vía aérea, pulmones y pared torácica. Pese a que esta parece la explicación más fundada, recientemente se documentó RT en 2 casos clínicos de pacientes con diagnóstico de muerte por criterios neurológicos (70). Si bien en este estudio no se registró la actividad neural a nivel del tronco cerebral, los autores postulan que el RT podría ser también explicado por un reflejo medular multimetamérico independiente de centro respiratorio del tronco cerebral.

La respuesta generada por el centro respiratorio frente al estímulo mecánico de insuflación pasiva del sistema respiratorio puede a su vez desencadenar una nueva respiración del ventilador, con lo que se generaría un doble-ciclado o BS (RT con BS). Por otro lado, si el esfuerzo no alcanza el umbral de detección del respirador, el paciente fallaría en forma similar a un esfuerzo ineficaz (RT sin BS). En un estudio piloto que realizamos en 11 pacientes con SDRA hospitalizados entre octubre del 2014 y agosto del 2015 en CEMIC encontramos un índice de asincronías de 41% (71). Al analizar la relación entre las asincronías totales (mayormente RT sin BS) y

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

diferentes parámetros clínicos no encontramos ninguna relación significativa. Sin embargo, observamos una relación inversamente proporcional entre la frecuencia de doble-ciclados (BS) y el parámetro de oxigenación (*incidence rate ratio* 0.99 (IC 95%: 0.99-1),  $p=0.033$ ). Además, encontramos un incremento significativo del  $V_T$  durante el BS, pasando de 5.75 (5.2-6.09) a 9.03 (7.92-10.17) ml;  $p<0.001$ .

## **Hipótesis y objetivos**

La presencia de asincronías inesperadas durante la ventilación controlada en la fase inicial del SDRA podría tener impacto en el curso clínico y pronóstico de los pacientes. La asincronía más probable en este contexto clínico es el RT que puede o no asociarse a BS. La frecuencia de este fenómeno es desconocida, aunque debido a que los pacientes en la fase inicial del tratamiento reciben dosis elevadas de depresores del centro respiratorio que suprimirían su actividad por lo que podría hipotetizarse que la ocurrencia de la asincronía sería baja. La presencia de RT podría favorecer la VILI entre otros problemas, por lo que podría esperarse que su detección se vincule a un pronóstico desfavorable.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la frecuencia de asincronías en pacientes en ventilación mecánica por SDRA en la fase aguda del tratamiento. Los objetivos secundarios son detectar potenciales factores predisponentes y analizar el impacto pronóstico de las asincronías en este contexto.

## **Materiales y métodos**

Este trabajo consta de dos etapas. Primero se desarrolló un algoritmo de detección automática *off-line* de las asincronías para permitir el análisis de gran cantidad de señales minimizando la variabilidad que se registraría en caso de usar sólo una inspección visual de las mismas. En segundo lugar, se realizó un estudio multicéntrico para evaluar los objetivos de esta tesis doctoral en un grupo de pacientes con SDRA durante la fase inicial del tratamiento. A continuación, se describirán aspectos metodológicos de ambos estudios.

### **Algoritmo para la detección automática de asincronías**

Los estudios iniciales sobre asincronía durante la ventilación mecánica se realizaron a partir de la observación de curvas de variables respiratorias en función del tiempo (26,30,33–35,72,73). Las señales que habitualmente se utilizan son la presión en la vía aérea ( $P_{VA}$ ) y el flujo que en general pueden obtenerse sin necesidad de colocar otros dispositivos. Adicionalmente se pueden utilizar la presión esofágica ( $P_{ES}$ ) obtenida con un balón como subrogado de la presión pleural y la presión trasdiafragmática (que requiere doble balón, gástrico y esofágico) que mide el esfuerzo diafragmático. Por otro lado, un método más sencillo, pero con mayor complejidad técnica en el ámbito de la terapia intensiva es la electromiografía diafragmática que puede obtenerse a partir de electrodos superficiales o montados en un catéter esofágico. La inspección visual de estos registros requiere de entrenamiento y siendo una tarea repetitiva suele ser susceptible de errores cuando los tiempos de observación son prolongados. Debido a ello se han propuesto algoritmos automáticos para la detección de distintas asincronías que utilizan diferentes principios (74–78). Todos ellos han sido diseñados para detectar ciertos tipos de asincronías fundamentalmente en pacientes con ventilación espontánea.

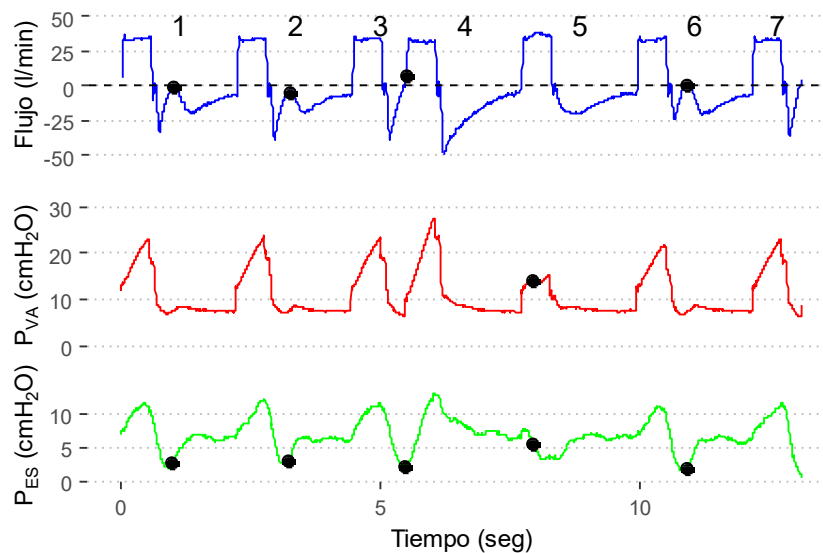
La primera etapa de esta tesis fue desarrollar un algoritmo informático que permita detectar la presencia de las asincronías a partir de señales de  $P_{VA}$  y flujo de la vía aérea previamente obtenidas de los pacientes. Los resultados de este trabajo fueron publicados en *The Journal of Clinical Monitoring and Computing* a fines del 2019 (79). Realicé enteramente la concepción del algoritmo y la programación de este. Conté

con la colaboración del Ing. Matías Madorno (ITBA, Instituto Tecnológico de Buenos Aires). En esta comunicación se detallan aspectos metodológicos y la validación del algoritmo de detección que describiré a continuación.

## Descripción del algoritmo de detección automática de asincronías

Para el desarrollo del algoritmo se utilizó un conjunto de archivos de datos respiratorios adquiridos previamente de pacientes que sufrían SDRA y ventilados con VC-CMV. En la figura 1 se ilustra un ejemplo de señales de 7 respiraciones obtenidas en un paciente donde se observan estas asincronías. Los archivos que procesa el algoritmo deben contener señales de  $P_{VA}$  y flujo. Algunos registros se utilizaron para ajustar los parámetros de las funciones del algoritmo y no para las pruebas de rendimiento diagnóstico. Las funciones utilizadas para la detección de las asincronías fueron incluidas en un paquete R no distribuido (80). El código del algoritmo se encuentra disponible en el anexo I.

Figura 1: Asincronías en un paciente con síndrome de distrés respiratorio agudo



Señales respiratorias registradas en un paciente con SDRA y RT. Los ciclos 1,2,3,5 y 6 son iniciados por el respirador ya que no hay esfuerzo del paciente según la curva de  $P_{ES}$ . Sin embargo, luego de un tiempo de insuflación se genera una activación de los músculos inspiratorios que produce una caída de  $P_{ES}$  como manifestación de la asincronía. El algoritmo detecta estos esfuerzos a partir del flujo o de la  $P_{VA}$ . El instante donde el esfuerzo del paciente es detectado se ilustra con los círculos negros. En los ciclos 1,2 y 6 esto ocurre en espiración, mientras que en el 5 en inspiración. En estos casos se trata de RT sin BS. El esfuerzo gatillado en el ciclo 3 genera un doble ciclado (respiración número 4), es decir un RT con BS.  $P_{VA}$ , presión de la vía aérea;  $P_{ES}$ , presión esofágica; SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo; RT, reverse triggering; BS, breath stacking

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

El paquete incluye funciones para resumir datos ventilatorios a partir de las señales por ciclo respiratorio o de la totalidad del registro y para realizar gráficos de las señales en función del tiempo donde se puede señalar la detección de las asincronías. Para esto último se utilizan los paquetes de R *ggplot2*, *dplyr* y *gridExtra*. Las señales se procesaron como se detalla a continuación.

En primer lugar, se utiliza la señal de flujo-tiempo para identificar cada ciclo a partir del inicio de la inspiración y sus fases inspiratoria y espiratoria. El algoritmo detecta si se utiliza una pausa inspiratoria. Cada respiración se clasifica como asistida o controlada, basándose en el hallazgo de una disminución de la  $P_{VA}$  mayor de 1 cmH<sub>2</sub>O dentro de una ventana de 80 msec previos al inicio de la insuflación como un signo de esfuerzo del sujeto.

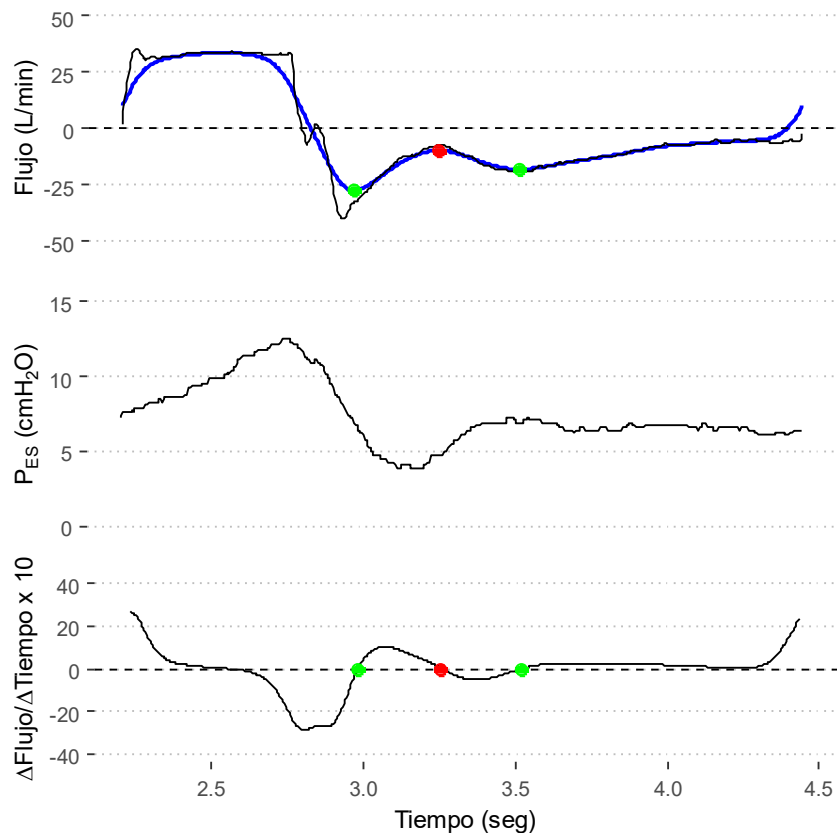
En las respiraciones iniciadas por el respirador (controladas) el algoritmo busca RT sin BS. La distorsión de las señales respiratorias puede darse tanto en inspiración como en espiración, por lo que el algoritmo analiza ambas fases del ciclo. Como se ilustra en la figura 1, cuando se utiliza un modo ventilatorio controlado por flujo y ciclado por tiempo, el esfuerzo del paciente durante la inspiración produce una disminución de la  $P_{VA}$ , mientras que durante el tiempo espiratorio puede generar una pequeña despresurización en la vía aérea pero un más notorio incremento en el flujo.

Para detectar RT durante la espiración (respiraciones 1, 2 y 6 de la figura 1) en primer lugar, se aplica a la señal de flujo un filtro elíptico (paquete *signal* de R) pasa bajo de 4 Hz con la finalidad de eliminar ruido de mayor frecuencia. Este filtro permite obtener una señal con menos ruido para procesar. Luego en cada ciclo respiratorio se encuentran los máximos y mínimos locales de la señal filtrada (figura 2). Para ello se calcula la primera derivada de la función flujo-tiempo y se buscan los puntos de tiempo donde esta es igual a 0 (extremos locales de la función) durante la espiración. Luego, se calcula el valor de la función de la segunda derivada en estos puntos. Con ello se determina si corresponde a un máximo (segunda derivada negativa) o mínimo local (segunda derivada positiva).



## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Figura 2: Detección de reverse triggering durante la espiración



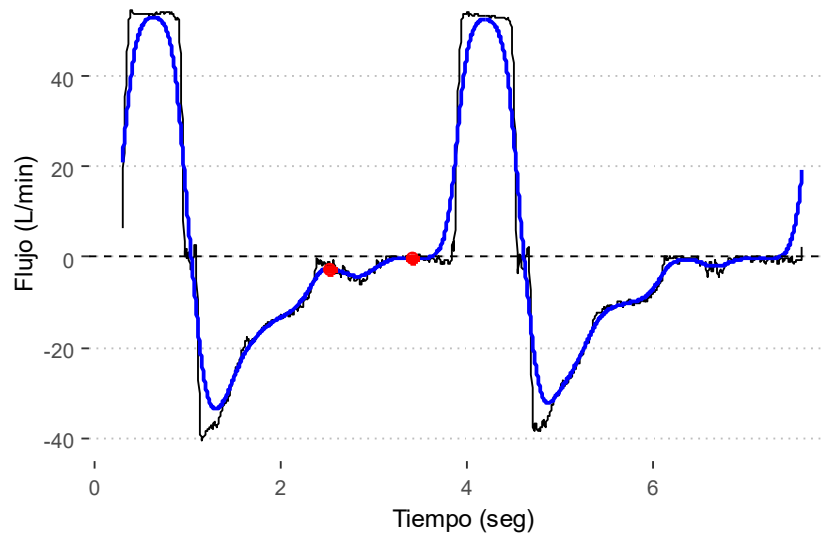
Los 2 paneles superiores ilustran en negro el flujo y  $P_{ES}$  del ciclo respiratorio del paciente. La curva azul es el resultado de la señal filtrada de flujo, donde puede apreciarse la reducción del ruido de la onda original. La  $P_{ES}$  muestra la despresurización de la caja torácica que genera el RT. La curva del panel inferior es la primera derivada del flujo filtrado. Los puntos ilustran los extremos locales (derivada igual a 0), en verde los mínimos y en rojo el máximo local. Si la diferencia de flujo entre el máximo local y el mínimo siguiente, en este caso 8.2 l/min, supera el umbral, y el ciclo respiratorio no fue gatillado por el paciente como en este caso, el algoritmo indica que es RT.  $P_{ES}$ , presión esofágica; RT, reverse triggering.

El primer mínimo local corresponde al pico espiratorio de flujo y no se tiene en cuenta. A continuación, se calcula la diferencia entre cada mínimo local y el máximo local anterior. Si esta distancia excede un umbral ajustable, se establece un RT sin BS (figura 2). Para ello, se estableció empíricamente un umbral basal en 3 l/min. Este se ajusta además en función de la sospecha de actividad cardíaca y la proporción de volumen que queda por exhalar. La actividad cardíaca genera cambios de presión intratorácica que pueden repercutir en el régimen de funcionamiento del respirador y producir gatillados del respirador. En la figura 3 se incluye un ejemplo. El algoritmo

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

sospecha actividad cardíaca cuando encuentra más de 1 máximo local y la frecuencia de estos es superior a 40 por minuto (frecuencia respiratoria máxima esperada). De ser así, el umbral aumenta a razón de 3 l/min por cada máximo local identificado.

Figura 3: Detección de ruido cardíaco



Gráfica de flujo (línea negra) y flujo filtrado (línea azul) en función del tiempo de un paciente. Se puede observar una oscilación en el flujo espiratorio en ambos ciclos compatible con ruido debido a actividad cardíaca. Los puntos rojos en el primer ciclo representan 2 máximos locales identificados por el algoritmo. La distancia entre ellos es de 887 mseg lo que implica una frecuencia de 67.7 por minuto. Esto está por encima de la frecuencia respiratoria máxima esperada (40 por minuto), con lo que el algoritmo asume que podría ser actividad cardíaca y no respiratoria por lo que reajusta el umbral de detección de 3 l/min a 6 l/min.

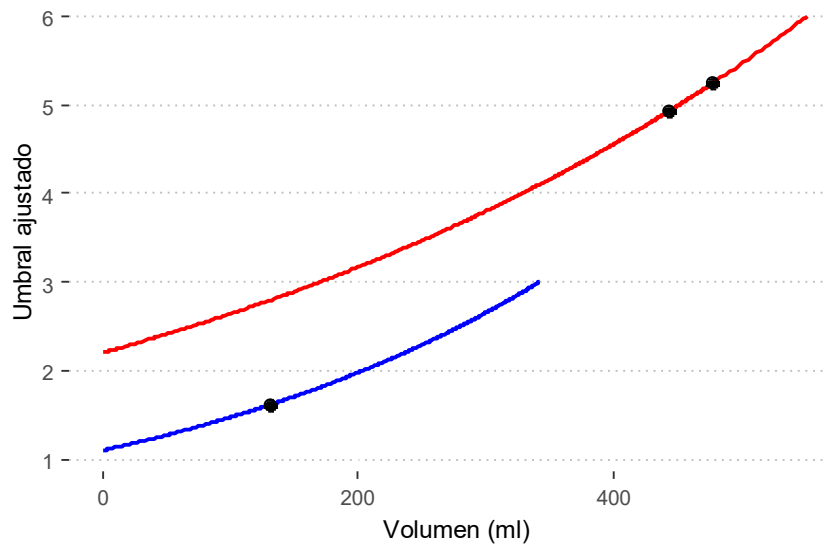
Por último, se incluyó una corrección basada en el volumen espiratorio en el algoritmo. La caída de volumen pulmonar durante la espiración es un proceso pasivo que en ausencia de limitación espiratoria dinámica sigue una función exponencial. A medida que el volumen decae, la presión elástica residual del sistema respiratorio se disipa. Por ello, si el paciente realiza un pequeño esfuerzo durante esta fase del ciclo respiratorio, el aumento observado en el flujo espiratorio asociado al esfuerzo será más evidente a volúmenes pulmonares más bajos que al inicio de la espiración. Para compensar este fenómeno, el algoritmo ajusta el umbral de detección de acuerdo con la siguiente ecuación, donde  $V$  simboliza el volumen espiratorio instantáneo registrado en el máximo local y  $V_T$  el volumen corriente total:

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

$$\text{Umbral ajustado} = \text{Umbral basal} \times e^{-\frac{V}{V_T}}$$

En la figura 4 se grafica el umbral ajustado calculado en función del volumen espirado instantáneo que el algoritmo utiliza de acuerdo con lo expuesto anteriormente utilizando los datos de las respiraciones de las figuras 2 y 3. El umbral ajustado en función del volumen para la figura 2 pasa de 3 l/min a 1.61 l/min, con lo que el algoritmo clasifica la respiración como un RT sin BS. Por otro lado, los dos máximos locales de la figura 3 no lo son, ya que sus umbrales luego del ajuste por volumen (4.93 y 5.24 l/min) son superiores a la diferencia observada (1.71 y 0.03 l/min).

Figura 4: Umbral de detección ajustado final en función del volumen espirado



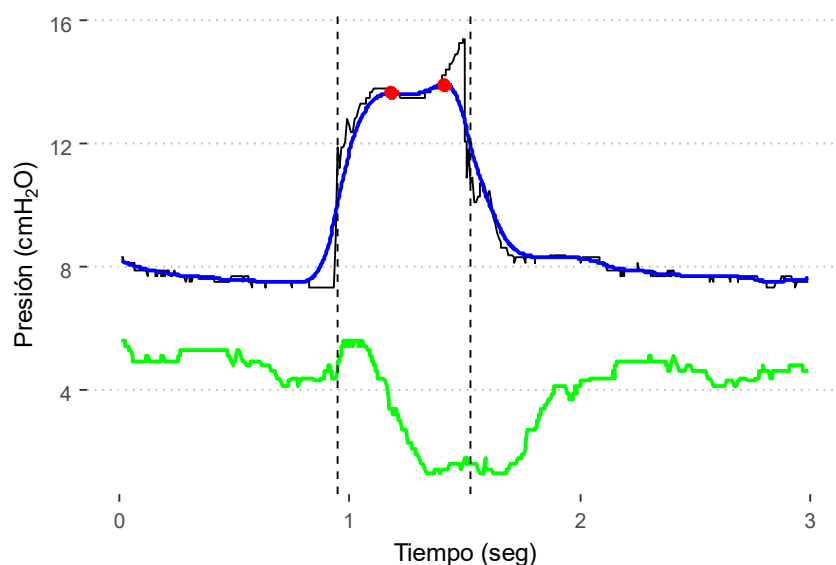
Las líneas azul y roja fueron calculadas con los datos utilizados en las figuras 2 y 3 respectivamente. Los puntos negros representan a los umbrales calculados en el volumen espirado al momento de la detección de los máximos locales en cada caso. El máximo local de la figura 2 es un RT mientras que los observados en la figura 3 son debidos a ruido cardíaco. En el primer caso, el umbral basal de 3 l/min se ajustó a 1.61 l/min, siendo este claramente inferior a los 8.2 l/min correspondientes a la diferencia entre el máximo y mínimo locales. Por otro lado, en la figura 3 el umbral basal es de 6 l/min debido al ajuste de ruido cardíaco. Los umbrales ajustados son 4.93 y 5.24 l/min para los dos máximos locales detectados. Las diferencias en estos dos casos con sus mínimos locales son 1.71 y 0.03 l/min respectivamente, por lo que el algoritmo no clasifica al ciclo como RT. RT, reverse triggering; BS, breath stacking.

Los RT sin BS pueden no ser evidentes en la espiración si se gatillan muy precozmente luego de iniciada la insuflación como se puede ver en la respiración 5 de

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

la figura 1. Cuando esto ocurre, se observa una disminución inesperada de  $P_{VA}$  antes de completar el tiempo inspiratorio del ventilador. Para detectar esta distorsión de la curva, la onda de  $P_{VA}$  es procesada con un filtro pasa bajo de 4 Hz. Los máximos locales se identifican en la señal filtrada resultante durante la inspiración. Se calcula el tiempo entre el primer máximo local y el final de la insuflación. La asincronía se reconoce cuando este período es mayor que 200 mseg o un tercio del tiempo medio de insuflación (en el caso de que el tiempo de insuflación sea inferior a 600 mseg).

Figura 5: Detección de reverse triggering durante la inspiración



Las curvas negra y verde representan las presiones en la vía aérea y esofágica registradas en un paciente. La línea azul es la señal de flujo procesada con un filtro elíptico pasa bajo de 4 Hz. Las líneas verticales punteadas representan el inicio y fin de la insuflación del respirador. Los puntos rojos son los máximos locales durante la inspiración de la señal de presión filtrada establecidos por el algoritmo. El tiempo de insuflación es de 574 mseg y el primer máximo local se encuentra a 226 mseg del final de esta. Dado que este último tiempo es superior a 200 mseg, el algoritmo clasifica a la respiración como reverse triggering sin breath stacking.

Como se ha explicado anteriormente, los doble disparos en pacientes con SDRA pueden generarse a partir dos mecanismos: por doble ciclado en el cual un esfuerzo gatilla 2 insuflaciones del respirador cuyos tiempos inspiratorios son usualmente cortos (*double triggering* o DT), o por RT. El algoritmo define a los DT y RT con BS cuando una insuflación gatillada por el paciente sigue a una respiración de ventilación asistida (en el caso del DT) o controlada (RT) cuyo  $V_T$  y/o tiempo espiratorio resultan

inferiores a la mitad de las medianas de estos parámetros calculadas a partir de todo el registro, o cuando se producen 2 o más insuflaciones consecutivas sin espiración entre ellas. El algoritmo identifica esto último cuando el tiempo de insuflación es mayor a 1.5 veces de la mediana de tiempo inspiratorio del registro completo. Como se comentó antes, el algoritmo establece que una respiración es asistida cuando se observa una disminución superior a 1 cmH<sub>2</sub>O en la presión de la vía respiratoria en una ventana de tiempo de 80 mseg antes de la insuflación. Las asincronías relacionadas con RT se establecen cuando la respiración inicial no es activada por el paciente, como se indicó anteriormente.

La velocidad de procesamiento del algoritmo se valoró con una PC x64 (procesador: CPU Intel Core i3-5010U 2.10GHz, memoria RAM: 12,0 GB) que ejecuta R versión 3.5.1 (2018-07-02) con RStudio desktop IDE versión 1.1.456 en Windows 10. Los tiempos promedio de procesamiento fueron de  $8.97 \pm 0.73$  seg por cada 30 minutos de señales respiratorias o de  $10.09 \pm 0.85$  mseg por cada respiración.

## **Evaluación del rendimiento diagnóstico del algoritmo**

Se realizaron dos tipos de comparaciones para evaluar el rendimiento del algoritmo. Se utilizaron dos conjuntos de archivos de datos respiratorios, adquiridos de diferentes sujetos y no empleados previamente para desarrollar el algoritmo. Estas grabaciones se obtuvieron de pacientes adultos ventilados con SDRA, según la definición de Berlín, que no estaban recibiendo BNM (1). En ambos casos, se configuraron formularios de Google con figuras que contenían 10 respiraciones vinculadas a tablas con opciones para que expertos pudiesen realizar una clasificación de cada ciclo (anexo II).

En primer lugar, clasifiqué cada respiración de los archivos mediante la inspección visual de las señales que incluían la P<sub>ES</sub>. Cada una fue clasificada como normal, RT con o sin BS o DT para luego ser comparada con el diagnóstico del algoritmo. P<sub>ES</sub> fue utilizado como sustituto de la actividad muscular respiratoria del sujeto. En segundo lugar, otro conjunto de datos seleccionados al azar de 20 respiraciones consecutivas obtenidas de las grabaciones del estudio multicéntrico de pacientes con SDRA que comentaré posteriormente fue clasificado en las mismas categorías por expertos que utilizan señales de flujo y P<sub>VA</sub> por un grupo de expertos (81,82). El primer ciclo

respiratorio de cada secuencia de 20 respiraciones fue ignorado en la comparación porque podría ser difícil para los expertos clasificarla sin el historial respiratorio previo. La clase de cada respiración dentro de las categorías mencionadas fue asignada de acuerdo con el voto mayoritario de los expertos y luego comparada con la elegida por del algoritmo.

Para ambas comparaciones, diferentes métricas de clasificación como la precisión, el coeficiente kappa de Cohen ( $\kappa$ ), la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos se calcularon utilizando la función *confusionMatrix* del paquete *caret*. Estas estadísticas de rendimiento se calcularon respiración a respiración. Además, también se obtuvo la mediana (rango de percentiles 25 al 75) de la precisión y la evaluación  $\kappa$  por sujeto.

## **Estudio multicéntrico epidemiológico de asincronías en la fase aguda del síndrome de distrés respiratorio agudo**

La segunda etapa de la tesis consistió en llevar adelante un estudio epidemiológico multicéntrico en pacientes con SDRA, para lo cual creamos un grupo de investigación que acuñamos *GRAAVE plus* (Grupo Argentino de estudio de Asincronías en la VEntilación mecánica). Los centros participantes e investigadores involucrados fueron las terapias intensivas de CEMIC (Lic. Mariano Setten y Dr. Patricio Maskin), del Complejo Médico Churruca Visca (Lic. Norberto Tiribelli y Dra. María Guaymas), del Sanatorio de la Trinidad Mitre (Lic. Sebastián Fredes y Dr. Santiago Ilutovich), del Sanatorio Anchorena Recoleta (Lic. Gustavo Plotnikow y Lic. Romina Pratto) y del Hospital Italiano de Buenos Aires (Lic. Emiliano Gogniat, Dr. Ignacio Fernandez Ceballos y Dr. Eduardo San Román). Este estudio fue aceptado para publicación en la revista *Chest* en agosto del 2020 (83). Personalmente realicé el diseño del estudio y de los elementos de recolección de datos, recolecté datos de CEMIC, hice el análisis estadístico y escribí el manuscrito. Además de los investigadores mencionados anteriormente, participaron en distintas instancias de la investigación el Ing. Matías Madorno (ITBA) y el Dr. Laurent Brochard (*Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Canada*). Previamente realizamos varias comunicaciones en congresos científicos (81,82,84–87). A continuación, se describen

aspectos metodológicos de este trabajo y posteriormente sus resultados en la sección correspondiente.

Se trató de un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional. Los pacientes fueron reclutados entre mayo de 2016 y noviembre de 2018 en los centros mencionados anteriormente. El protocolo de estudio fue aprobado previamente por el Comité de Ética de Investigación de CEMIC (anexos III y IV, número de aprobación: 1008, febrero de 2016) y los comités respectivos de los otros centros. Los formularios de consentimiento informado fueron firmados por un familiar o allegado de cada paciente antes de iniciar los procedimientos, dado que estos no se encontraban en condiciones de consentir por sí mismos.

### **Selección de pacientes**

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SDRA, según la definición de Berlín dentro de las 72 horas de iniciar la ventilación mecánica (1). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: infusión continua de BNM o presencia de signos clínicos de bloqueo neuromuscular persistente, cualquier enfermedad neuromuscular grave conocida o mal pronóstico según el criterio de los investigadores.

### **Procedimientos del estudio y procesamiento de variables**

Los pacientes fueron colocados en una posición con la cabecera elevada a 30°, y las secreciones fueron aspiradas si se consideró necesario. A partir de entonces, se registraron los ajustes de la ventilación,  $P_{VA}$  estáticas basales durante una pausa inspiratoria ( $P_{VA}$  meseta o *plateau*) y una pausa espiratoria (PEEP total), dosis de sedantes y nivel de conciencia utilizando la escala RASS, *Richmond Agitation Sedation Scale* (88). Esta escala se basa en la apreciación del nivel de sedación de los pacientes por parte del personal de salud, y puede asumir un valor que va de -5 a 4 puntos donde los valores negativos indican mayor profundidad de sedación y por consiguiente menor reacción ante estímulos y los valores positivos grados crecientes de excitación o agitación.

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Los datos clínicos basales, incluidas las comorbilidades y los tratamientos previos a de la inclusión se recopilaron a partir de las historias clínicas. Los scores APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) fueron calculados según los datos de las primeras 24 horas de hospitalización y de las 24 horas anteriores al registro respectivamente (89,90). Ambos índices gradúan las alteraciones fisiológicas de pacientes críticos y se asocian con el pronóstico clínico. El APACHE II desarrollado por Knaus *et al.* ha sido calibrado para predecir la mortalidad hospitalaria a partir de parámetros fisiológicos y de laboratorio obtenidos durante las primeras 24 horas de internación en la UTI. Puede asumir valores de 0 a 67 puntos, siendo los valores más altos predictivos de mayor riesgo de mortalidad (89). El score SOFA propuesto por Vincent *et al.* es utilizado para cuantificar la magnitud de la disfunción de órganos en pacientes críticos y puede asumir valores de 0 a 24. Los valores más altos indican mayor disfunción orgánica (90). El tipo y dosis horaria de los medicamentos sedantes y opiáceos se adquirieron de las bombas intravenosas en el momento de la adquisición de la señal. Luego se realizó la conversión de lorazepam a equivalentes de midazolam según Barr *et al.* (91). Las dosis de morfina y remifentanilo se convirtieron en equivalentes de fentanilo (92). Los datos demográficos y clínicos fueron recopilados en un formulario de *Google Forms* por centro. Cada paciente fue identificado con un código único en la base de datos para proteger su identidad.

Se tomaron muestras de sangre de un catéter arterial para medir parámetros de intercambio de gaseoso en laboratorios locales.

A continuación, se colocó un neumotacógrafo luego de la pieza en Y del circuito del respirador. Sin realizar ninguna modificación en el ajuste del respirador, posteriormente se registraron 30 minutos de señales incluyendo flujo y  $P_{VA}$  con un monitor respiratorio FluxMed (MbMed, Buenos Aires, Argentina). La duración fue seleccionada para evitar interferencias con la atención médica del paciente, tal como se ha realizado previamente en otros estudios sobre asincronía en ventilación mecánica (26,33–35). El momento para la adquisición de las señales se estableció tan pronto como se verificaron los criterios de selección, y el paciente estuviese accesible para los procedimientos. En aquellos casos con perfusión continua de BNM, la adquisición de datos podría posponerse hasta que esos medicamentos fueran



descontinuados, siempre que la duración de la ventilación mecánica fuese inferior a 72 horas.

Después del registro de 30 minutos, la frecuencia del ventilador se incrementó y disminuyó en 5 respiraciones por minuto durante períodos de 3 minutos con un orden aleatorio. La duración de estos registros fue seleccionada para evaluar la respuesta de *entrainment* en ausencia de cambios importantes en la PaCO<sub>2</sub>. Se realizaron cinco minutos de ventilación con la frecuencia basal entre ambos períodos para estabilizar la condición.

Los registros de señales respiratorias fueron procesados posteriormente con el algoritmo de detección descrito anteriormente. Además, siguiendo la descripción de Akoumianaki *et al.* (60), se confirmó la presencia de RT cuando se encontró un patrón repetitivo definido por una relación entre los esfuerzos y los ciclos mandatorios de 1 a 1 en más de 5 respiraciones consecutivas, u otras relaciones (1 a 2 o 1 a 3) en más de 10 ciclos. La asincronía se expresó como una frecuencia (cantidad por minuto). Los patrones de *entrainment*, definidos como la relación entre el esfuerzo del paciente y los ciclos mandatorios, se computaron cada 30 segundos.

Los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria. El tiempo hasta la discontinuación de la ventilación mecánica se definió como la diferencia temporal entre la intubación y el último día de requerimiento de asistencia invasiva.

## **Análisis estadístico**

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la proporción esperada de pacientes que podrían mostrar RT. Esta frecuencia era desconocida al momento del diseño del estudio, por lo tanto, en el peor escenario (proporción de 0.5) y aceptando un margen de error de 0.1, se estimó que el tamaño de la muestra debería ser mayor o igual a 97 sujetos.

Los datos cuantitativos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango de percentiles 25 al 75) de acuerdo con la distribución observada. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de los datos cuantitativos. Las

comparaciones de variables continuas se realizaron con una prueba t de Student o una prueba de Wilcoxon según su distribución.

Para evaluar el efecto independiente de los predictores potenciales sobre la probabilidad de detección de RT se utilizó un modelo lineal generalizado binomial. Todas las variables independientes potencialmente implicadas que fueron recopiladas a lo largo del estudio se incluyeron en un modelo completo. Se adecuaron las escalas de algunas variables predictoras continuas para poder obtener coeficientes de regresión más interpretables. Luego, se realizó una selección automática de las variables incluidas en el modelo inicial por un método escalonado en ambas direcciones basado en el AIC (*Akaike Information Criteria*). Los parámetros reportados, *odds ratio* con sus intervalos de confianza, corresponden al modelo final.

El efecto de la presencia de RT durante el registro de señales sobre el tiempo requerido para la desvinculación de la ventilación mecánica fue evaluado por medio de un análisis de riesgos competitivos. Este tipo de análisis se está utilizando en forma creciente para evaluar escenarios como el de este estudio (93). Según este modelo, los pacientes en ventilación mecánica pueden sufrir 2 eventos mutuamente excluyentes a lo largo del tiempo: desvinculación o muerte. Aquellos que fueron trasladados a otro centro mientras estaban en asistencia ventilatoria fueron censurados en el análisis. La función de incidencia acumulada y los *hazard ratio* de cada subdistribución (desvinculación de la ventilación mecánica o muerte) se calcularon de acuerdo al modelo de regresión de Fine y Gray (94). El modelo predictivo incluyó otros factores y covariables potencialmente implicados: APACHE II, gravedad del SDRA,  $P_{VA}$  de trabajo (o *driving pressure*) y la puntuación RASS.

El efecto de RT sobre la mortalidad hospitalaria hasta los 90 días se evaluó por medio del análisis de tiempo al evento de Kaplan-Meier. Además, se utilizó un modelo de riesgo proporcional de Cox para evaluar el efecto ajustado por potenciales confundidores. Los pacientes dados de alta vivos del hospital fueron censurados. El mismo conjunto de predictores utilizados en el análisis de riesgos competitivos fue utilizado en el modelo de Cox. Además, se introdujo un término *cluster* en este modelo para identificar el centro donde los pacientes fueron hospitalizados, dado que esta

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

variable estaría vinculada a una posible falta de independencia de los pacientes dentro de cada centro (95,96).

El análisis estadístico de ambos estudios fue realizado con el paquete R, versiones 3.5.1 y 3.6.1 (97). Para el procesamiento de los datos se utilizaron los paquetes *googlesheets4* y *data.table* (98,99). Los gráficos fueron realizados con los paquetes *DiagrammeR* y *ggplot2* (100,101). Los análisis de tiempo al evento del estudio epidemiológico fueron realizados con los paquetes *survival* y *cmprsk* (94,102). En todos los casos un valor de error alfa menor o igual a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

A continuación se describen en forma sucesiva los resultados de los estudios de validación del algoritmo de detección de asincronías y del estudio multicéntrico en pacientes con SDRA.

### Algoritmo para la detección automática de asincronías

Los datos clínicos de los pacientes cuyas señales fueron utilizadas para la evaluación de la capacidad diagnóstica del algoritmo se incluyen en la tabla 1. Todos los pacientes tenían diagnóstico de SDRA y los parámetros ventilatorios estaban ajustados en forma protectora, incluyendo un baja  $V_T$  y niveles de PEEP moderados a altos.

Tabla 1: Parámetros respiratorios de los pacientes cuyos datos fueron utilizados para la valoración del rendimiento diagnóstico del algoritmo

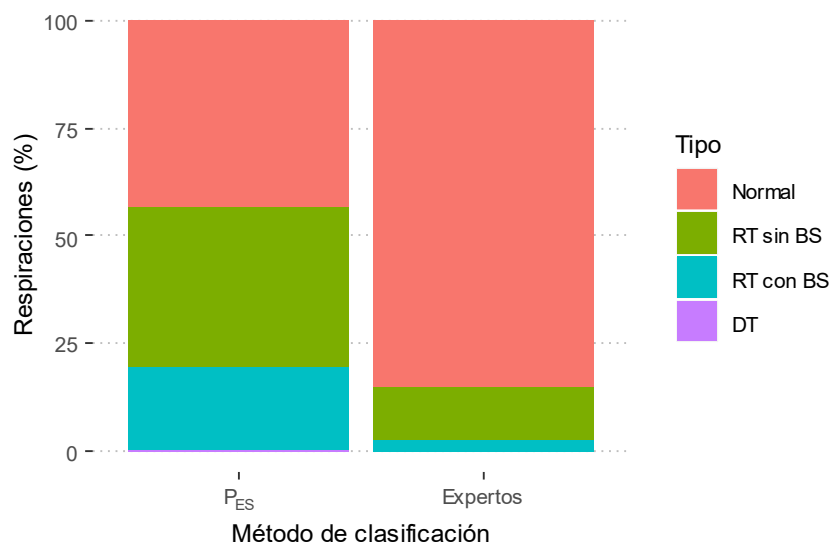
Variable	Clasificación	
	$P_{ES}$	Expertos
$V_T$ (ml/kg)	6.19 (5.86–6.48)	6.06 (5.88–6.53)
FR (bpm)	27 (25.5–29)	26 (23–30)
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	12.1 (9.5–13)	13 (10–16)
$P_{VA}$ meseta (cmH <sub>2</sub> O)	23 (18.75–23.5)	25 (22–27.6)
pH	7.36 (7.34–7.4)	7.35 (7.3–7.41)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	212.5 (156.9–263.3)	183.51 (146.7–230)
RASS	-5 (-5 a -4)	-5 (-5 a -4)

$P_{ES}$ , presión esofágica;  $V_T$ , volumen corriente; FR, frecuencia respiratoria; PEEP, presión positiva tele-espironaria;  $P_{VA}$ , presión de la vía aérea; RASS, Richmond Agitation and Sedation Scale (88)

Los pacientes estaban profundamente sedados (bajo valor de RASS). La clasificación de la respiración según el método de referencia se muestra en la figura 6. Como era de esperar, la frecuencia DT resultó muy baja. Los RT sin BS fueron la asincronía más frecuente en estas series de datos.

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Figura 6: Distribución de las respiraciones por tipo en los datos utilizados para la validación del algoritmo



RT, reverse triggering, BS, breath stacking; DT, double triggering

### Comparación con la inspección visual usando presión esofágica

Para la primera evaluación del algoritmo se utilizaron datos de 11 pacientes que incluían 710 respiraciones con señal de  $P_{ES}$ . Estos registros habían sido obtenidos previamente por motivos clínicos.

Tabla 2: Rendimiento diagnóstico del algoritmo por tipo de respiración comparada con la  $P_{ES}$

Medición	Normal	RT	
		sin BS	con BS
Sensibilidad	0.97	0.86	0.90
Especificidad	0.91	0.98	1.00
VPP	0.89	0.96	1.00
VPN	0.97	0.92	0.98
Prevalencia	0.43	0.37	0.19

RT, reverse triggering, BS: Breath stacking; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

La precisión global de la clasificación del algoritmo fue de 0.92 (IC del 95%: 0.89–0.94,  $p < 0.001$ ) y el coeficiente  $\kappa$  fue de 0.86. Cuando estos parámetros se evaluaron por paciente, la mediana fue 0.95 (0.9–0.97) y 0.91 (0.82–0.95), respectivamente. El

rendimiento de la detección de asincronías por categorías comparado con la clasificación realizada usando la  $P_{ES}$  se incluye en la tabla 2. En esta tabla no se incluyen los DT debido a su baja frecuencia.

### Comparación con la evaluación realizada por expertos

Siete expertos (2 médicos y 5 terapeutas físicos especializados) evaluaron una muestra seleccionada en forma aleatoria de 1881 respiraciones de 99 pacientes enrolados en el estudio multicéntrico disponibles al momento de la publicación del estudio. Estos pacientes, como se verá en la sección del estudio multicéntrico también fueron tratados con parámetros recomendados de ventilación mecánica y sedación profunda (ver tabla 1). La frecuencia de las asincronías en estas respiraciones resultó inferior en comparación con los datos de pacientes con  $P_{ES}$  (figura 6) y aquí también los DT fueron infrecuentes.

Al comparar la concordancia entre los propios expertos, se alcanzó un acuerdo completo en el 72.9% de las respiraciones que valoraron. Los desacuerdos fueron más frecuentes en las categorías RT sin BS y DT, con una mediana de probabilidad de desacuerdo por paciente de 0.14 (0–0.2) y 0.44 (0.36–0.52), respectivamente.

Tabla 3: Rendimiento diagnóstico del algoritmo por tipo de respiración comparada con los expertos

Medición	Normal	RT	
		sin BS	con BS
Sensibilidad	0.99	0.74	0.89
Especificidad	0.80	0.99	1.00
VPP	0.96	0.94	0.93
VPN	0.95	0.97	1.00
Prevalencia	0.85	0.12	0.03

RT, reverse triggering, BS: Breath stacking; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

La clasificación del algoritmo en comparación con la clasificación resultante de los expertos reveló una concordancia general de 0.96 (IC del 95%: 0.95–0.97,  $p < 0.001$ ) y un coeficiente  $\kappa$  de 0.84. Las medianas de estos parámetros calculados por sujeto fueron 1 (0.95–1) y 0.78 (0.6–0.97) respectivamente. La tabla 3 resume el rendimiento de diagnóstico del algoritmo en comparación con los expertos por clase de asincronía.

Si no se consideran los DT debido a su baja frecuencia, la capacidad de detección de asincronías individuales fue precisa. Cabe destacar que si bien la sensibilidad para RT sin BS en este análisis fue menor (0.74) que la observada al comparar con los datos que contenían P<sub>ES</sub> (0.86), la especificidad resultó extremadamente alta (0.99).

### **Detección de *reverse triggering* sin *breath stacking***

El total de datos usados para la validación del algoritmo incluyó 2580 respiraciones. El algoritmo identificó en total 443 RT sin BS. Entre ellos, 324 (71.1%) se detectaron exclusivamente durante la expiración, 63 (14.2%) en la inspiración y los 56 restantes (12.6%) en ambas fases del ciclo respiratorio.

### **Estudio multicéntrico epidemiológico de asincronías en la fase aguda del síndrome de distrés respiratorio agudo**

El periodo de reclutamiento transcurrió entre el 12/05/2016 y el 22/11/2018. Durante el mismo, 145 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. De ellos, 42 tuvieron al menos un criterio de exclusión. El motivo más frecuente de no inclusión fue el uso de BNM. Las señales respiratorias de tres sujetos no pudieron ser utilizadas debido a problemas técnicos, dejando una muestra de 100 pacientes para el análisis (figura 7).

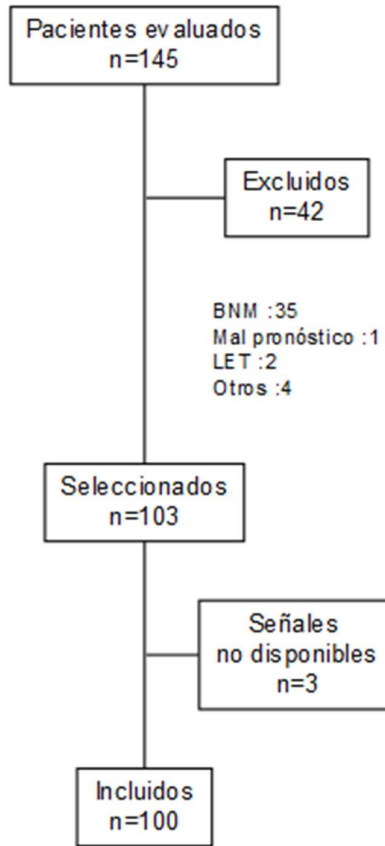
La tabla 4 resume las características basales de los 100 pacientes analizados. El SDRA fue calificado por los investigadores como leve en 35 casos, moderado en 57 y grave en los 8 restantes. La mediana de APACHE II fue de 18 (12–24). La causa más frecuente de SDRA fue neumonía (67%). La duración de internación en la terapia intensiva y de ventilación antes de la inclusión fueron 2 (1–4) y 1 (1–2) días, respectivamente.

En el momento de adquisición de las señales, todos los pacientes estaban siendo ventilados en modo mandatorio controlada por volumen, con flujo constante. Los ajustes del ventilador y las mediciones de mecánica respiratoria en el momento de la adquisición de la señal se resumen en la tabla 4. Los valores observados indican que se utilizaba una estrategia de ventilación protectora con un V<sub>T</sub> bajo de 6.1 (5.9–6.8) ml por kg de peso ideal y valores moderados de PEEP con una mediana de 12 (10–15) cmH<sub>2</sub>O. La mecánica del sistema respiratorio registrada era compatible con esta

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

estrategia de protección pulmonar, siendo las  $P_{VA}$  meseta y de trabajo o distensión del sistema de  $24.2 \pm 3.9$  y  $10$  ( $9-12$ )  $\text{cmH}_2\text{O}$  respectivamente.

Figura 7: Selección de pacientes



LET, limitación de esfuerzos terapéuticos, BNM, uso de fármacos bloqueantes neuromusculares.



**ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO**

*Tabla 4: Características basales de los pacientes*

<b>Variable</b>	<b>Todos (n=100)</b>	<b>Sin RT (n=50)</b>	<b>Con RT (n=50)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	66 (53.5–73)	64 (48–73)	66 (58–73)	0.448
Sexo masculino (n)	62 (62%)	31 (62%)	31 (62%)	1
<b>Gravedad del SDRA</b>				0.321
Leve (n)	35 (35%)	16 (32%)	19 (38%)	
Moderado (n)	57 (57%)	28 (56%)	29 (58%)	
Grave (n)	8 (8%)	6 (12%)	2 (4%)	
APACHE II	18 (12–24)	20 (13–26)	16 (11–22)	0.112
SOFA	7±3	7±3	7±3	0.895
<b>Causa del SDRA</b>				
Neumonía (n)	67 (67%)	34 (68%)	33 (66%)	1
Aspiración (n)	11 (11%)	3 (6%)	8 (16%)	0.2
Trauma (n)	5 (5%)	3 (6%)	2 (4%)	1
Postoperatorio (n)	5 (5%)	3 (6%)	2 (4%)	1
Extrapulmonar (n)	12 (12%)	6 (12%)	6 (12%)	1
Otra (n)	3 (3%)	3 (6%)	0 (0%)	0.242
<b>Comorbilidades</b>				
EPOC (n)	20 (20%)	9 (18%)	11 (22%)	0.803
Insuficiencia cardíaca (n)	13 (13)	7 (14%)	6 (12%)	1
Patología del SNC (n)	9 (9%)	1 (2%)	8 (16%)	0.031
Cáncer activo (n)	15 (15%)	9 (18%)	6 (12%)	0.577
<b>Ventilación mecánica</b>				
V <sub>T</sub> (ml/kg)	6.1 (5.9–6.8)	6.3 (5.9–6.9)	6.1 (5.9–6.5)	0.108
Frecuencia respiratoria (rpm)	25 (22–29)	25 (21–28)	25.5 (25–29)	0.307
Tiempo inspiratorio (seg)	0.7 (0.68–0.78)	0.72 (0.67–0.8)	0.71 (0.7–0.8)	0.657
Flujo inspiratorio (l/min)	29.8±5.2	30.3±5.6	29.3±4.9	0.317
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	12 (10–15)	10 (10–15)	14 (10–15)	0.333
<b>Monitoreo respiratorio</b>				
PEEP intrínseca (cmH <sub>2</sub> O)	1 (0–1.8)	1 (0.2–1.5)	1 (0–2)	0.326
P <sub>Va</sub>				
Meseta (cmH <sub>2</sub> O)	24.2±3.9	23.9±4.2	24.3±3.7	0.685
Trabajo (cmH <sub>2</sub> O)	10 (9–12)	10 (10–12)	10 (8–12)	0.573
<b>Intercambio gaseoso</b>				
pH	7.36 (7.31–7.41)	7.36 (7.31–7.43)	7.34 (7.3–7.4)	0.268
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40 (36–45)	40 (35–46)	40 (37–45)	0.535
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	197 (163–231)	198 (163–230)	194 (166–231)	0.882
<b>Sedación</b>				
RASS	-4 (-5 a -4)	-4 (-5--4)	-4 (-5--4)	0.906
Midazolam (mg/h)	7.1 (4.5–12)	7.5 (5.2–10.5)	6.6 (4.5–12)	0.686
Propofol (mg/h)	110 (100–200)	110 (100–150)	110 (80–200)	0.687
Fentanilo (mcg/h)	96 (62–176)	120 (62–222)	88 (62–125)	0.041
Uso previo de BNM	28 (28%)	14 (28%)	14 (28%)	1

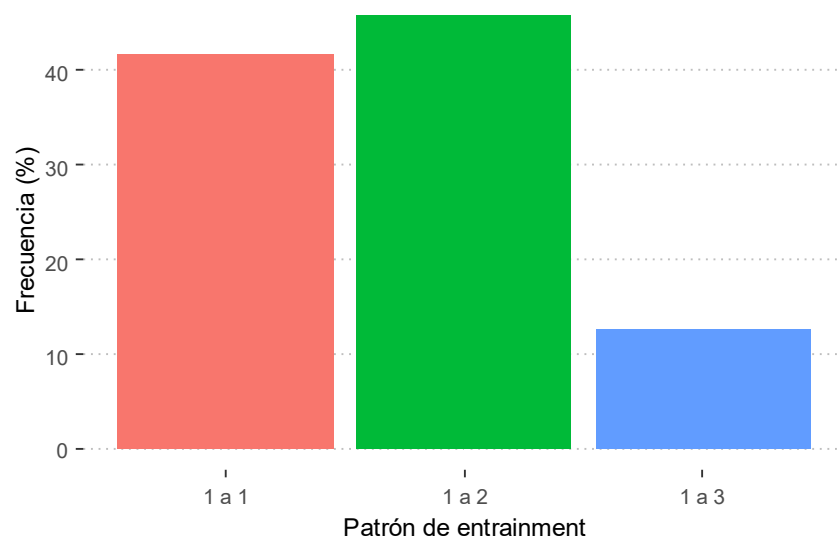
*Las variables cuantitativas se expresan como mediana (rango percentil 25 a 75) o media ± desvío estándar según el tipo de distribución. Se utilizaron las pruebas de t de Student, Wilcoxon y Fisher para comparar entre grupos. Las estadísticas calculadas para las dosis de midazolam y propofol fueron calculadas sólo con los datos de los pacientes que recibían estos fármacos. RT, reverse triggering; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC, sistema nervioso central; V<sub>T</sub>,*

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

*volumen corriente; PEEP, presión positiva tele-espiratoria; P<sub>VA</sub>: presión de las vías respiratorias; RASS, Richmond Agitation Sedation Scale; BNM: drogas bloqueantes neuromusculares.*

Los pacientes estaban profundamente sedados durante la adquisición de la señal (tabla 4). La escala RASS era -4 (-5 a -4). Se utilizó propofol y midazolam como perfusión continua en 38 y 57 casos, respectivamente, y sus dosis fueron 110 (100–200) y 7.1 (4.5–12) mg/h, respectivamente. Tres sujetos recibían una infusión de dexmedetomidina. Setenta y seis pacientes eran tratados con fentanilo, 22 usaban remifentanilo y otros 2 una perfusión de morfina. La dosis equivalente de fentanilo fue de 96 (62–176) mcg/h.

*Figura 8: Frecuencia de los patrones de entrainment o arrastre en respiraciones con reverse triggering*



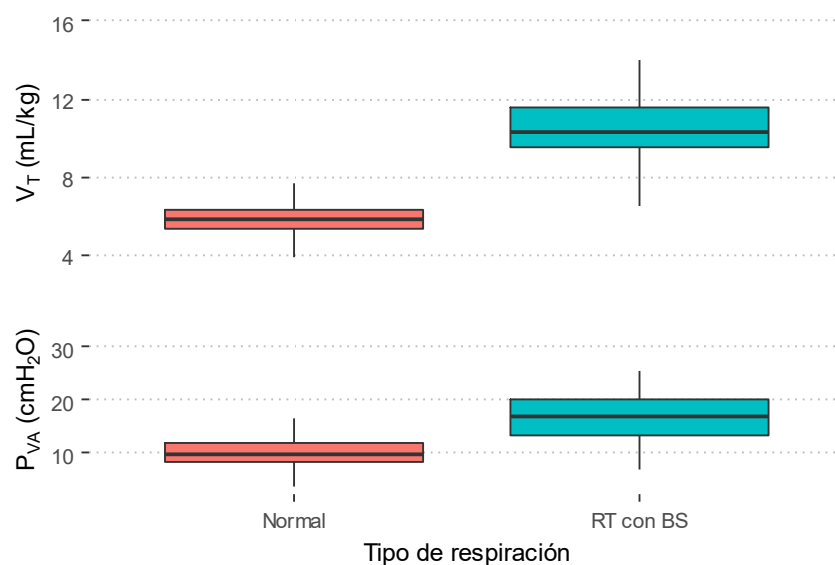
### **Descripción de las asincronías por *reverse triggering***

En 50 de los 100 casos se detectó al menos un evento de RT durante los 30 minutos del registro basal. En estos pacientes, la frecuencia de la asincronía fue de 4.8 (0.3–14.3) por minuto o del 17.7% (0.95–49.5) de la frecuencia respiratoria mandatoria. Las frecuencias de RT sin y con BS fueron 4 (0–12) y 0 (0–1.5) por minuto, respectivamente. El RT sin BS representó el 97.3% (80.5–100) de las asincronías. Los patrones de *entrainment* más frecuentes fueron 1 a 1 y 1 a 2 (figura 8).

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

La figura 9 ilustra la diferencia de  $V_T$  y  $P_{VA}$  de trabajo según el tipo de respiración. El  $V_T$  inspiratorio de las respiraciones sin BS fue de 5.8 (5.4–6.4) ml/kg de peso corporal teórico. Treinta y nueve pacientes tenían RT con BS. La mediana del  $V_T$  acumulado durante BS fue de 10.3 (9.5–11.6) ml/kg ( $p < 0.001$ ). La  $P_{VA}$  de trabajo calculada utilizando la elastancia del sistema respiratorio basal durante las respiraciones normales y aquellas con BS fue de 9.8 (8.5–11.8) y 16.9 (13.5–20.2) cmH<sub>2</sub>O respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Figura 9: Volumen corriente y presión de trabajo según el tipo de respiración



En el panel superior se grafica el volumen corriente inspirado en ciclos normales y acumulado en el caso de RT asociado a BS. El panel inferior ilustra las  $P_{VA}$  de trabajo asociadas a estos volúmenes calculadas con la elastancia medida al inicio de los procedimientos. RT, reverse triggering; BS, breath stacking;  $V_T$ , volumen corriente;  $P_{VA}$ , presión de la vía aérea

### Predictores de asincronías

En la tabla 4 se incluyen los datos clínicos basales en función de la detección de RT. Esta comparación no permite identificar diferencias entre los pacientes en función la mayoría de las variables evaluadas. No hubo diferencias en el tiempo de ventilación mecánica hasta el registro entre los grupos. Este análisis exploratorio no fue corregido para comparaciones múltiples. En la tabla puede apreciarse que los pacientes sin RT tendían a tener un APACHE II ( $p=0.112$ ). Sin embargo, tanto el SOFA calculado al momento de la adquisición de señales como la gravedad del SDRA valorada por los

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

investigadores ( $p=0.321$ ) no resultaron diferentes. Las causas del SDRA resultaron similares entre los grupos. Dentro de las comorbilidades, se observó un número superior de patologías del SNC entre los casos con RT ( $p=0.031$ ). Dentro de los parámetros ventilatorios, sólo el  $V_T$  resultó ser algo superior, aunque en forma no significativa en este análisis ( $p=0.108$ ), en los pacientes sin asincronías. Las mediciones de mecánica respiratoria e intercambio gaseoso no mostraron diferencias significativas. Finalmente, dentro de las variables de sedación, la dosis de fentanilo resultó ser más alta en los pacientes sin asincronías ( $p=0.041$ ).

Para evaluar la probabilidad de encontrar RT en el registro basal se utilizó un modelo lineal generalizado binomial (regresión logística). En este se incluyeron todas las variables reportadas en la tabla 4. La tabla 5 presenta los *odds ratio* ajustados de las variables retenidas en el modelo final luego del proceso de selección automática. La presencia de RT se asoció independientemente con un  $V_T$  inferior ( $p=0.019$ ) y una menor velocidad de infusión de fentanilo ( $p=0.018$ ). Además, se observó una relación que no alcanzó el límite de significancia estadística con una mayor gravedad del SDRA ( $p=0.08$ ), un pH más alto ( $p=0.053$ ) y un menor *score* de APACHE II ( $p=0.052$ ).

Tabla 5: Predictores de reverse triggering

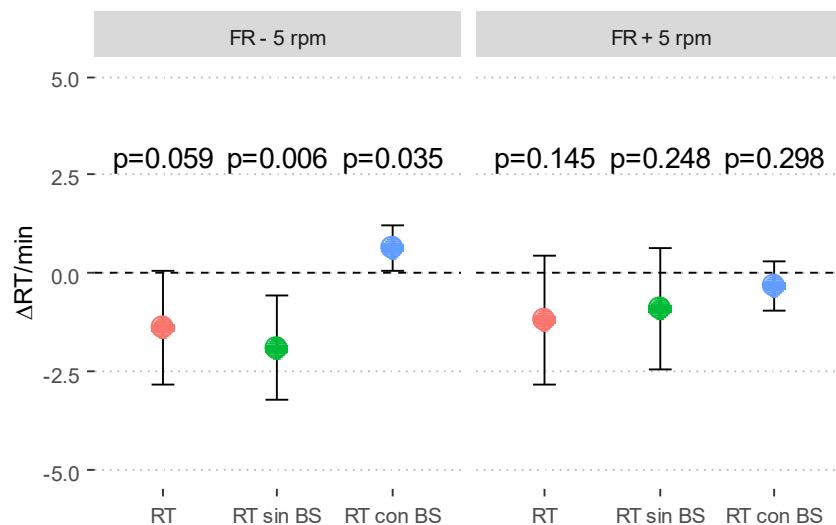
Predictor	Odds ratio	p
APACHE II	0.95 (0.9–1.00)	0.052
Gravedad del SDRA		0.080
Leve	referencia	
Moderado	0.59 (0.21–1.66)	
Grave	0.12 (0.01–0.90)	
$V_T$ (por 0.1 ml/kg)	0.91 (0.84–0.98)	0.019
pH (por 0.1 unidades)	0.57 (0.32–1.01)	0.053
Fentanilo (por 10 mcg/h)	0.93 (0.88–0.99)	0.018

*Coefficientes del modelo lineal generalizado binominal (Odds ratio ajustados). La variable dependiente es la detección de reverse triggering. El volumen corriente, el pH y la dosis de perfusión de fentanilo se redimensionaron en 0,1 ml/kg de peso corporal ideal, 0,1 unidades y 10 mcg/h respectivamente, para obtener estimaciones clínicamente entendibles. La p correspondiente a de la gravedad del SDRA fue calculada con un likelihood ratio test. SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II;  $V_T$ , volumen corriente.*

## Efecto de la modificación de la frecuencia respiratoria sobre el *reverse triggering*

Luego de completar el registro de 30 minutos, se incrementó o disminuyó la frecuencia respiratoria en orden aleatorio para evaluar cambios en el patrón de asincronía. Como puede apreciarse en la figura 10, la cantidad de RT sin BS disminuyó cuando la frecuencia respiratoria mandatoria se redujo en 5 respiraciones por minuto (diferencia con respecto al valor basal:  $-1.9 \pm 4.71$  respiraciones por minuto,  $p=0.006$  con una prueba de t para datos apareados). Paralelamente el número de RT con BS aumentó significativamente en  $0.63 \pm 2.05$  respiraciones por minuto ( $p=0.035$ ).

Figura 10: Variación de tasa de reverse triggering después de aumentar o disminuir la frecuencia respiratoria



Los puntos representan el cambio promedio desde en comparación con el registro basal. Las barras de error representan el intervalo de confianza del 95% de las medias. Los valores p corresponden a comparaciones con pruebas t apareadas. Los paneles se refieren al cambio de frecuencia respiratoria mandatoria. RT, reverse triggering; FR, frecuencia respiratoria; bpm, respiraciones por minuto; BS, breath stacking.

Cuando la frecuencia mandatoria se incrementó en 5 respiraciones por minuto, no se observó ningún cambio significativo en el recuento de RT.

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

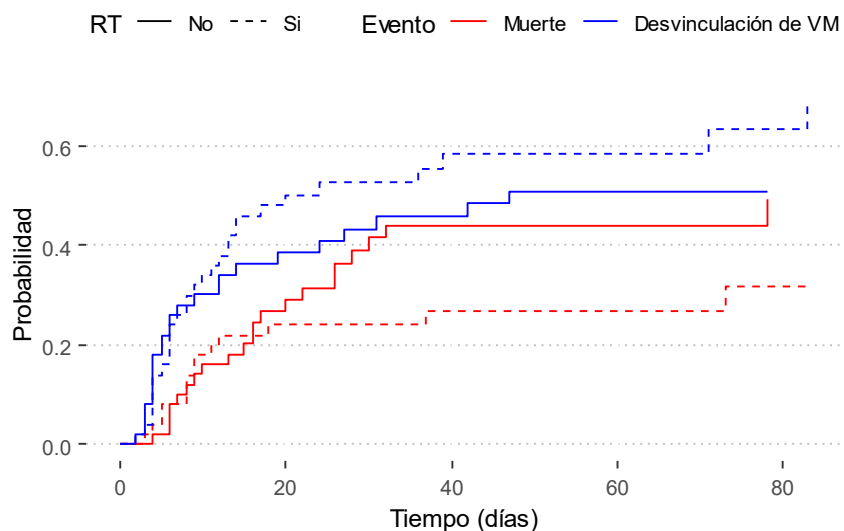
Tabla 6: Resultado clínico de los pacientes según la presencia de asincronías

Resultado	Todos (n=100)	Sin RT (n=50)	Con RT (n=50)	p
<i>Ventilación mecánica</i>				
Duración (días)	10.5 (6–20)	12 (6–23)	10 (6–19)	0.49
Duración en sobrevivientes (días)	10 (5–20)	9 (5–20)	11 (6–20)	0.597
Traqueostomía (n)	34 (34%)	18 (36%)	16 (32%)	0.833
<i>Estadía en terapia intensiva</i>				
Egreso vivo (n)	65 (65%)	29 (58%)	36 (72%)	0.208
Tiempo (días)	17.5 (11–31)	18 (11–31)	17 (11–29)	0.632
<i>Estadía en hospital</i>				
Egreso vivo (n)	60 (60%)	27 (54%)	33 (66%)	0.307
Tiempo (días)	30 (17–57)	30 (19–50)	29 (17–59)	0.937

### Duración de ventilación mecánica y mortalidad

La tabla 6 resume el análisis univariado del resultado clínico de la internación en función de la detección de RT. Treinta y cinco pacientes murieron en la UTI y otros 9 (13,8% de los sobrevivientes) fueron trasladados a centros de rehabilitación crónica. Entre ellos, 3 fueron dados de alta del hospital estando aun en ventilación mecánica.

Figura 11: Probabilidad de desvinculación de la ventilación mecánica o muerte en función de la detección de reverse triggering



Curvas de incidencia acumulada de desvinculación de la ventilación mecánica ( $p=0.378$ ) o muerte ( $p=0.179$ ) como eventos competitivos a lo largo del tiempo de acuerdo con la presencia de reverse triggering. El tipo de línea corresponde a la presencia o no de RT y el color de la línea representa el desenlace medido. RT, reverse triggering; VM, ventilación mecánica.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

El tiempo que pasó desde la intubación hasta el último día de ventilación mecánica en el hospital fue de 10.5 (6-20.5) días. No se detectaron diferencias tanto en la totalidad de los pacientes como en aquellos que sobrevivieron entre pacientes con y sin asincronías.

La figura 11 y la tabla 6 resumen los resultados del análisis de riesgos competitivos entre la desvinculación de la ventilación mecánica y la muerte. El primer evento no se vio afectado por la detección de RT en el análisis de incidencia acumulativa ( $p=0.378$ ). El *hazard ratio* ajustado en el modelo Fine and Gray fue de 1.11 (IC del 95% 0.65–1.91,  $p=0.710$ ). Este mismo modelo mostró una tendencia a un efecto de la  $P_{VA}$  de trabajo sobre el tiempo a la desvinculación ( $p=0.056$ ).

El tiempo desde el ingreso hasta el alta hospitalaria fue de 30 (17–57) días y no resultó diferente en función de la detección de RT. La mortalidad hospitalaria fue del 40%. La proporción de pacientes con RT que egresaron vivos del hospital fue de 66% en comparación con 54% en el grupo sin asincronías ( $p=0.307$ ).

*Tabla 7: Efecto ajustado del reverse triggering sobre el tiempo de ventilación mecánica y la mortalidad*

	Desvinculación de VM			Mortalidad a 90 días		
	SHR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
RT	1.11	0.65–1.91	0.710	0.65	0.57–0.73	<0.001
APACHE II	0.98	0.95–1.01	0.150	1.02	1–1.05	0.038
SDRA						
▪ Moderado	0.90	0.5–1.62	0.740	0.83	0.49–1.42	0.504
▪ Grave	0.35	0.08–1.44	0.140	0.50	0.24–1.03	0.060
$P_{VA}$ (cmH <sub>2</sub> O)	0.90	0.82–1	0.056	1.13	1.04–1.23	0.003
RASS	1.00	0.83–1.2	0.990	0.96	0.75–1.24	0.774

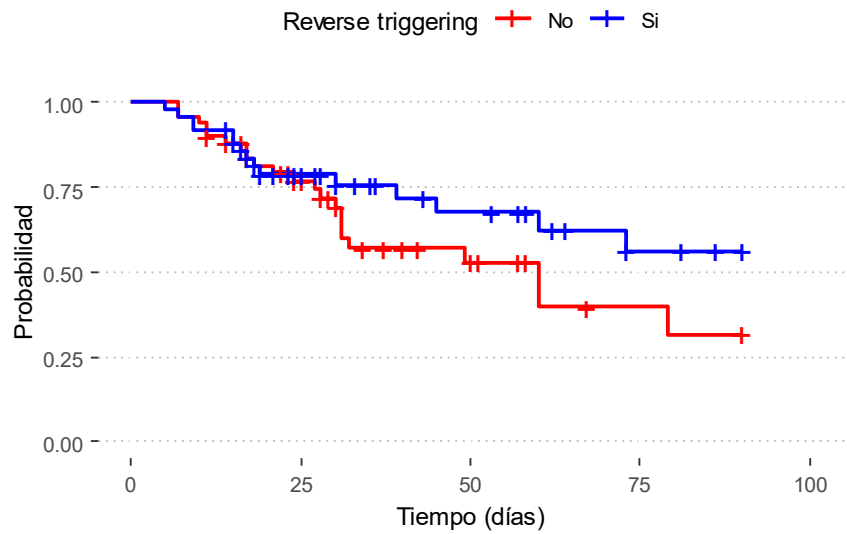
*Resumen de los coeficientes de los modelos de riesgo competitivo de Fine y Gray y de regresión de riesgo proporcional de Cox para el tiempo hasta la desvinculación de la ventilación mecánica y la mortalidad hospitalaria a 90 días. Se utilizó la gravedad leve del SDRA como referencia en el modelo. SHR, hazard ratio de la sub-distribución; HR, hazard ratio; VM, ventilación mecánica; RT, reverse triggering; SDRA, síndrome de distres respiratorio agudo; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II;  $P_{VA}$ , presión de trabajo de las vías respiratorias; RASS, Richmond Agitation Sedation Scale.*

La figura 12 ilustra la probabilidad de supervivencia hospitalaria de 90 días de acuerdo con la detección de RT. La comparación entre grupos no resultó estadísticamente significativa ( $p=0.180$ ). Después de ajustar por otros predictores potenciales, el *hazard ratio* de RT en el modelo de regresión de Cox fue de 0.65 (IC del 95%: 0.57–0.73,

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

$p=0.001$ , tabla 6). En este modelo puede observarse que tanto la  $P_{VA}$  de trabajo como el score APACHE II también se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria a 90 días.

Figura 12: Probabilidad de supervivencia hospitalaria de 90 días según la detección de reverse triggering



El color de las líneas representa la presencia o no de reverse triggering. Las cruces identifican los pacientes censurados del análisis.



## Discusión

Los estudios que fundamentan esta tesis permitieron validar una herramienta de detección automática de asincronías para el problema que constituye el objeto de estudio y posteriormente realizar una descripción del fenómeno de asincronías en pacientes con SDRA precoz en quienes se esperaba una ventilación puramente controlada. Se presenta a continuación una discusión de estos resultados.

### Algoritmo para la detección automática de asincronías

El principal hallazgo de este estudio es que un algoritmo automático pudo detectar con precisión las asincronías relacionadas con RT en pacientes con SDRA. La precisión es muy alta para RT con y sin BS. Si bien la sensibilidad de detección de RT sin BS fue ligeramente menor, el algoritmo mostró una alta especificidad. El rendimiento diagnóstico para DT genuinos (un esfuerzo de paciente desencadena dos ciclos respiratorios) no se pudo evaluar porque estas asincronías resultaron ser muy poco frecuentes en ambos conjuntos de datos.

### Comparación con algoritmos de detección de asincronías previamente reportados

La mayoría de los estudios clínicos sobre la interacción paciente-respirador han utilizado la inspección visual de las señales respiratorias por parte de expertos como la principal herramienta de clasificación. Esto consume mucho tiempo, es susceptible a problemas de reproducibilidad y no es práctico en la evaluación de grandes conjuntos de datos. Los estudios sobre asincronía paciente-respirador iniciales han utilizado principalmente señales de flujo y presión de la vía aérea para la clasificación de la respiración (26,34). Utilizando esta técnica, encontramos un acuerdo completo en la clasificación de las respiraciones realizada por los expertos en el 73% de los ciclos evaluados. Este resultado puede estar relacionado con las razones indicadas anteriormente. Otros autores han utilizado la  $P_{ES}$  como subrogado de presión pleural y por lo tanto indicador de las fases del ciclo respiratorio del paciente (103). Hay acuerdo en que la detección de esfuerzos ineficaces (inspiraciones del paciente no detectadas por el respirador) y otras asincronías, como el auto-disparo, podría mejorarse con el uso de electromiografía diafrágica con sensores de superficie o

colocados en el esófago (Edi) (104,105). Sin embargo, tanto la monitorización de la  $P_{ES}$  como la Edi son invasivas, requieren herramientas específicas y poco disponibles. La  $P_{ES}$  puede verse afectada por el ritmo cardíaco y la interpretación de esta señal en presencia de este tipo de ruido es difícil. La Edi es muy sensible, pero incluso podría no detectar esfuerzos ineficaces cuando los músculos inspiratorios accesorios son la fuente principal del trabajo respiratorio (105).

#### *Doble ciclados o breath stacking*

Los doble ciclados pueden ser detectados con facilidad mediante la inspección visual de las curvas de presión y de flujo. Pohlman *et al.* describieron el *breath stacking* en pacientes con SDRA ventilados con un  $V_T$  bajo (58). Estos autores definieron estos DT como dos respiraciones que se producen en proximidad, por lo que interpretaron que eran gatillados por un único esfuerzo respiratorio. Aunque esta definición puede ser lo suficientemente buena para la inspección visual humana de curvas, no es útil como regla para desarrollar un algoritmo. En un estudio sobre pacientes heterogéneos, Thille *et al.* definieron al DT como 2 ciclos donde el primer tiempo espiratorio es menor a la mitad del tiempo inspiratorio medio y el primer ciclo es asistido (26). Mulqueeny *et al.* propusieron que el DT pudiera ser definida cuando el tiempo espiratorio entre estas inspiraciones era inferior a 500 msec (77). Más recientemente, los criterios BREATHE (*Breathing Recognizing Expected vs. Actual Tidal volume for lung Health Enhancement*) propuestos por Beitler *et al.* demostraron que la inclusión de reglas suplementarias permitiría la detección de respiraciones con mayor potencial de injuria. (106). En este estudio, la presencia de BS se estableció a partir de 5 criterios. En primer lugar, debían ser ciclos consecutivos, con un tiempo y un  $V_T$  espiratorio entre ellos inferiores a 1 seg y al menos 2 ml/kg de peso predicho más bajo que el  $V_T$  inspiratorio inicial respectivamente. El tiempo desde el inicio de la primera insuflación hasta la finalización de la segunda debía ser mayor o igual al 120% de tiempo inspiratorio habitual y finalmente el volumen acumulado entre los 2 ciclos debía ser al menos 2 ml/kg superior al  $V_T$  configurado. Los autores reportan en ese estudio una comparación de la detección de BS en 33 pacientes con SDRA al utilizar los criterios mencionados en comparación con los utilizados en el estudio de Thille *et al.* La mediana de volumen acumulado en el BS con los criterios BREATHE fue de 11.3 ml/kg. Al utilizar la definición de Thille *et al.* se encontraron más BS, pero el

volumen acumulado resultó de 8.6 ml/kg, por lo que los autores concluyen que su definición ofrece la posibilidad de detectar BS asociada a mayores volúmenes pudiendo esto último asociarse a un incremento del riesgo de lesión pulmonar. Nuestro algoritmo propuso una definición BS, tanto por DT o por RT, basada en los valores históricos del registro de  $V_T$  espirado y tiempo espiratorio. El DT se definió cuando se detectó un esfuerzo del paciente al iniciar la primera insuflación, mientras que el RT se clasificó cuando la respiración inicial no fue activada por el paciente. Como se muestra en las tablas 2 y 3, esta definición de BS fundamentalmente por RT resultó muy sensible y extremadamente específica en comparación con la inspección visual de señales respiratorias realizada por expertos. El volumen acumulado por el BS no fue reportado en el estudio de validación. Sin embargo, este valor fue de 10.3 (9.5–11.6) ml/kg a partir de los datos del trabajo multicéntrico. Esto sugiere que la definición de BS utilizada por el algoritmo tuvo un desempeño comparable a la de los criterios BREATHE para pesquisar altos volúmenes inspirados. De hecho, la  $P_{VA}$  de trabajo calculada a partir de los datos obtenidos en los pacientes fue de 16.9 (13.5–20.2) cmH<sub>2</sub>O, superior a los 15 cmH<sub>2</sub>O reportados como parámetro de riesgo a partir del reporte de Amato *et al.* (107).

#### *Reverse triggering sin breath stacking*

Los algoritmos para la detección automática de asincronías paciente-respirador se han desarrollado y validado principalmente en contexto de la ventilación espontánea o asistida. En este escenario, los esfuerzos ineficaces son una de las asincronías más reportadas y a su vez más desafiantes para la detección. Los RT sin BS producen la misma distorsión en las formas de onda de flujo y  $P_{VA}$  durante el tiempo espiratorio que estos últimos. Teniendo en cuenta esto, resulta justificado realizar una comparación con algunos algoritmos que se han propuesto para detectar esfuerzos ineficaces en la ventilación asistida. Mulqueeny *et al.* utilizaron la primer y segunda derivada de la señal de flujo para detectar perturbaciones en las espiraciones después de transcurridos 600 msec (77). Los autores estudiaron pacientes en ventilación convencional y en ventilación no invasiva, y reportaron una sensibilidad del 91% y una especificidad del 97% para la detección de esfuerzos ineficaces comparando con la inspección de curvas de presión transdiafragmática ( $P_{ES}$  menos la gástrica). Nuestro algoritmo, a diferencia del anterior, intenta detectar durante toda la espiración signos

de esfuerzo por parte del paciente, ya que el RT puede producirse durante la inspiración o espiración. El rendimiento diagnóstico del algoritmo presentado en esta tesis es comparable al analizar los datos de validación con  $P_{ES}$ . Chen *et al.* desarrollaron un algoritmo basado en medición de la diferencia de flujo y  $P_{VA}$  asociada a esfuerzos ineficaces durante la espiración (75). Los autores reportaron que la mejor combinación de sensibilidad y especificidad se observó con fluctuaciones del flujo espiratorio iguales o mayores a 5.45 l/min (sensibilidad=0.91 y especificidad=0.96), mientras que la diferencia de presión óptima fue de 0.45 cmH<sub>2</sub>O (sensibilidad=0.93 y especificidad=0.92). Los autores observaron una variación significativa en los valores óptimos entre los pacientes estudiados. Además, reconocieron problemas de clasificación errónea cuando había pequeños  $V_T$  inspiratorios o ruido por actividad cardíaca o secreciones respiratorias. El algoritmo que presento aquí utiliza algunos de los principios de estos dos estudios para detectar RT sin BS durante la fase espiratoria, pero ajusta el umbral de diferencia de flujo (a partir de 3 l/min) basado en 2 variables: detección de ruido cardíaco y volumen espiratorio instantáneo en el tiempo máximo local de flujo como se ilustra en las figuras 3 y 4. Los parámetros fueron elegidos durante el desarrollo del algoritmo para maximizar la capacidad de detección, minimizando los falsos positivos. Estas dos reglas posiblemente aumentan la precisión, lo que produce una excelente concordancia tanto al evaluar los datos con la clasificación basada en las señales de  $P_{ES}$  como aquella obtenida por la opinión mayoritaria de expertos.

Blanch *et al.* desarrollaron un algoritmo basado en un principio diferente que está embebido en el sistema Better Care® (74). Este sistema modeliza la curva de flujo espirado según una función exponencial teórica y la compara con la curva de flujo espiratorio real. A continuación, calcula la desviación porcentual observada punto a punto. Para la detección de esfuerzos ineficaces los autores encontraron que una diferencia del 42% como punto de corte ofrecía el mejor rendimiento. En comparación con la inspección visual realizada por expertos en señales de 8 pacientes, Better Care® logró una sensibilidad de 0.91 y una especificidad de 0.91. La estadística  $\kappa$  fue de 0.79. En el mismo estudio de validación los autores compararon el rendimiento del algoritmo contra señales de 8 casos que contenían Edi. Como se comentó anteriormente, la electromiografía sería mucho más sensible que las señales

mecánicas respiratorias para evidenciar esfuerzos del paciente. Con este último grupo de datos encontraron los autores reportan una sensibilidad de 0.65, especificidad de 0.99 y la estadística  $\kappa$  de 0.73. La mayor sensibilidad del electromiograma explicaría el menor rédito observado con esta serie de datos. La  $P_{ES}$ , que fue utilizada en la primera valoración de rendimiento del algoritmo, es un buen indicador de fase del ciclo respiratorio. Pese a que ha sido claramente demostrado que existen desfases en relación a la actividad electromiográfica tanto en la respiración espontánea como en la ventilación asistida, esto probablemente no afecte la clasificación respiración a respiración (44,108).

Cuvelier *et al.* propuso evaluar el uso de retratos de fase para la detección de esfuerzos ineficaces (78). Los retratos de fase son representaciones geométricas de las trayectorias posibles de un sistema dinámico (109). Básicamente son gráficas donde se representa un estado versus otro de un sistema dinámico. Por ejemplo, en el estudio del movimiento del péndulo se puede representar su posición versus velocidad angular. Cuvelier *et al.* en su estudio realizan gráficos usando el flujo como serie temporal. En su estudio, el retrato de fase es construido a partir de la señal original versus la misma secuencia desfasada en términos temporales por una constante. Luego, los autores establecen un patrón normal y otros anormales que se relacionan con alteraciones en el patrón de las gráficas. A partir de estas distorsiones en el patrón del retrato de fase de flujo y el cambio observado en la  $P_{VA}$  desarrollaron un algoritmo informático. Los autores validaron su algoritmo en un grupo de 14 pacientes ventilados en forma no invasiva por fibrosis quística. En las señales utilizadas los autores identificaron esfuerzos ineficaces en solo el 2.6% de los ciclos evaluados y estos fueron detectados en su mayoría por el algoritmo (53 de 56 respiraciones, 94.6%). La baja frecuencia de la asincronía no hace posible extraer conclusiones sobre el rendimiento diagnóstico de la técnica propuesta.

Por último, Gutiérrez *et al.* mostraron algunos resultados interesantes con el análisis espectral del flujo espiratorio (76). Los autores realizaron una transformación rápida de Fourier sobre la señal de flujo y calcularon el cociente entre la potencia pico de la primera armónica (H1) y la señal basal (frecuencia 0 Hz, DC). Este cociente denominado por los autores H1/DC mostró una relación inversamente proporcional cuando se lo comparó con la tasa de asincronías detectada por inspección visual de

los registros previamente adquiridos. En este estudio se encontró que un cociente H1/DC de 0.43 ofrecía la mejor combinación de sensibilidad (82.7%) y especificidad (82.7%) para detectar un índice de asincronías mayor o igual al 10%. El método propuesto por Gutierrez *et al.* ofrecería entonces una estimación cuantitativa de la carga de asincronía global y no permitiría detectar tipos específicos.

Todos los métodos descritos anteriormente detectan esfuerzos ineficaces durante la espiración en ventilación mecánica asistida o espontánea. Sin embargo, es posible observar RT sin BS durante la inspiración del ventilador como se ilustra en las figuras 1 y 5. En este caso, la totalidad del esfuerzo gatillado por la insuflación mandatoria, es decir el RT, ocurre durante la inspiración del respirador, de manera que no genera alteraciones en la señal de flujo espiratorio. El 26,8% de los RT en el estudio de validación del algoritmo fueron detectados durante la insuflación, por lo resulta justificado la inclusión de una regla específica para este propósito.

#### *Limitaciones de la validación del algoritmo*

En primer lugar, el algoritmo, los expertos y las evaluaciones de basadas en la  $P_{ES}$  pueden no detectar los RT cuando el esfuerzo del paciente es pequeño. Una herramienta más sensible, como Edi, puede superar esta situación, pero esta técnica tiene sus propias limitaciones y no está disponible ampliamente. En segundo lugar, el algoritmo ha sido desarrollado y validado para pacientes en ventilados en modo VC-CMV con flujo constante (modo más frecuentemente utilizado en la fase inicial del tratamiento del SDRA). Esto responde a nuestra necesidad de desarrollar una herramienta para esta investigación. Sin embargo, si se modifican algunas reglas, el espectro del algoritmo podría ampliarse. En tercer lugar, es posible clasificar erróneamente un RT que ocurre durante una gran pausa inspiratoria. Dado que esto generalmente no se utiliza en la práctica clínica, probablemente no esta limitación no genere una falla de detección significativa.

## **Estudio multicéntrico epidemiológico de asincronías en la fase aguda del SDRA**

El estudio multicéntrico proporciona nuevos datos epidemiológicos sobre presencia de asincronías vinculadas a RT en ventilación mecánica durante la fase temprana del

tratamiento con SDRA, sus posibles determinantes y eventuales consecuencias clínicas. Los hallazgos clave de este trabajo se pueden resumir de la siguiente manera:

1. La mitad de los pacientes presentaron *reverse triggering* poco tiempo después de iniciar la ventilación mecánica por SDRA en un registro de 30 minutos realizado luego de verificar los criterios de selección.
2. La mayor parte de los *reverse triggering* no se asoció con la presencia de *breath stacking*.
3. El *breath stacking* secundario al *reverse triggering* produjo cambios de volumen muy por encima del valor configurado de  $V_T$ , lo que se asociaría a  $P_{VA}$  de trabajo superiores a lo considerado seguro.
4. La frecuencia de RT se asoció en forma inversamente proporcional tanto a la magnitud del  $V_T$  y como a la dosis de opiáceos.
5. La presencia temprana de RT no estuvo relacionada con el tiempo requerido de ventilación mecánica. Sin embargo, luego de ajustar por confundidores conocidos, se asoció con una reducción de la tasa de mortalidad hospitalaria.

### **Características clínicas de los pacientes**

Los pacientes del estudio multicéntrico fueron evaluados en forma sucesiva en los 5 centros participantes. Al comparar la composición de pacientes con la del estudio LUNG SAFE, que es el estudio epidemiológico de SDRA más reciente, la distribución por sexo y edad resultaron similares al igual que la frecuencia de comorbilidades (8). Igualmente, la principal causa de SDRA fue neumonía y la mayor parte de los casos fueron clasificados como moderados. En dicho estudio, el 46% de ellos pertenecían a esta categoría mientras que el 23.4% eran graves. Esta última proporción es mayor a la encontrada en nuestra serie, siendo esto explicable por 2 motivos. En primer lugar, la valoración de la gravedad basada en la relación  $PaO_2/FiO_2$  depende de variables instrumentales, en particular de la PEEP. En promedio, esta variable en nuestro estudio fue de 12.4 mmHg mientras que la reportada por Bellani *et al.* fue de 8.4

mmHg. Los valores más bajos de PEEP del estudio LUNG SAFE podrían explicar una mayor frecuencia de pacientes graves. En segundo lugar, 13 de los 45 pacientes excluidos en nuestro estudio tenían formas graves (29%). Dado que el uso de BNM fue el principal criterio de exclusión del estudio, probablemente la necesidad de este tratamiento haya favorecido la no inclusión de estos pacientes con SDRA grave.

### **Frecuencia y variables predictivas**

En la mitad de los pacientes incluidos en el estudio se encontraron asincronías que relacionamos con el fenómeno de RT. La mayoría de ellas no estaban vinculadas con BS. Akoumianaki *et al.* realizaron el primer reporte de este tipo de asincronía en pacientes críticos profundamente sedados, pese a que las descripciones de *entrainment* del control de la ventilación habían sido mayormente realizadas durante los años 70 (60). Los autores reportan el hallazgo de esta asincronía en 8 pacientes ventilados en quienes tenían registros de P<sub>ES</sub> o Edi.

Estudios fisiológicos en humanos sin patología pulmonar han mostrado *entrainment* respiratorio con un patrón estable durante el sueño o en anestesia cuando el estímulo mecánico estaba alrededor de la frecuencia respiratoria intrínseca (63,67,110). La definición de *entrainment* del ritmo respiratorio implica que exista una sincronización del oscilador respiratorio con la fuente de estimulación (ciclo del respirador). Para estudiar esto, se ha utilizado la medición del tiempo de desfase entre ambas señales, habitualmente expresado en grado. En términos fisiológicos, el rango de desfase iría de -180° a 180°, siendo negativos cuando el esfuerzo del paciente precede a la insuflación y viceversa. Graves *e al.* lograron sincronizar la insuflación con el ritmo respiratorio en 7 de 8 pacientes sin patología pulmonar bajo anestesia inhalatoria. El patrón usual fue de 1:1, observado sobre un amplio rango de frecuencias y volúmenes de estimulación (111). La secuencia 1:1 se logró con rangos menores de frecuencia de estimulación al reducir el volumen de insuflación, observándose una pérdida del mecanismo de sincronización con volúmenes menores a 150 ml. Simon *et al.* en un estudio experimental realizado en sujetos sanos durante el sueño, logró inducir un patrón estable de *entrainment* 1:1 cuando la frecuencia de insuflación pasiva era mayor al 84±4% de la observada durante la respiración espontánea (110). Los autores detectaron un ángulo de fase positivo cuando la frecuencia de estimulación era superior a la espontánea. El ángulo resultó negativo, es decir el esfuerzo neural



precedió a la insuflación, cuando la frecuencia de estimulación fue menor. En este último caso, se observó un cambio de patrón de 1:1 a 1:2. En el mismo estudio, se encontró que la frecuencia de insuflación mínima para inducir el *entrainment* en sujetos despiertos era de  $41 \pm 18\%$  de la espontánea. En función de esto, los autores especulan que los mecanismos responsables serían diferentes. En sujetos despiertos, las aferencias corticales serían las responsables del acomodamiento a la frecuencia de estimulación. Durante el sueño no REM esto sería mediado, al menos en parte, por un reflejo dependiente de aferentes vagales. En este caso, la insuflación pasiva inmediatamente anterior a la inspiración (o durante la misma) produciría una reducción del tiempo inspiratorio debido al reflejo inhibitorio de la inspiración de Hering-Breuer (110). Esto explica una relación inversamente proporcional entre el ángulo de fase y el tiempo inspiratorio neural durante el sueño no REM reportada por los autores. Por otro lado, cuando la respiración espontánea precede a la insuflación, el aumento del volumen induciría un mayor tiempo espiratorio por el reflejo promotor de la espiración de Hering-Breuer (111). Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, este mecanismo explicaría parcialmente el *entrainment* del ritmo de la ventilación. En otro estudio, Simon *et al.*, pudo detectar una sincronización en sujetos trasplantados de pulmón (que carecen de aferencias pulmonares o bronquiales transmitidas por los nervios neumogástricos) durante el sueño, aunque en rangos más acotados de frecuencia de estimulación que los correspondientes a sujetos sanos (67). En ausencia de los aferentes pulmonares sensibles a cambios de volumen, otros potenciales estímulos que podrían estar implicados como el flujo de aire, la presión, y el estiramiento de receptores intercostales o frénicos (67–69).

Desafortunadamente, el ángulo de fase del *entrainment* no pudo ser medido directamente en nuestro estudio debido a que no disponemos de una señal que indique el inicio del esfuerzo del paciente. Akoumianaki *et al.* definen en su artículo al *entrainment* del ritmo como un patrón según el cual los esfuerzos inspiratorios del paciente ocurren en sincronía siguiendo en forma repetida el ciclo del respirador. Para realizar su análisis, establecieron una definición según la cual el patrón debía repetirse en al menos 5 ciclos si había una relación 1 a 1 entre inspiración gatillada en el paciente y respiración mandatoria, o 10 o más si esta relación era diferente. En nuestro estudio epidemiológico adoptamos esta misma definición de caso. Los autores

describen que el patrón 1:1 fue más estable en el tiempo durante sus registros, y reportan también que el RT estaba presente en el 12 al 100% de las señales de cada paciente. Cabe aclarar que estos casos fueron seleccionados en función de la pesquisa de la asincronía en los monitores de sus respiradores. El patrón más frecuente en nuestro estudio fue 1:2 en el 45.8% de los ciclos asincrónicos, seguido de 1:1 en un 41.6% como se ilustra en la figura 8. Esta aparente diferencia con el estudio de anterior probablemente se deba a un artefacto de cálculo por dos motivos. En el estudio epidemiológico computamos el patrón ciclo a ciclo usando una ventana de 5 o 10 respiraciones según la secuencia de interés. Esto puede incrementar la probabilidad de encontrar relaciones diferentes a 1:1. Por otro lado, en el caso de BS, se calculó que había una asincronía y 2 ciclos respiratorios, por lo que en estos casos la relación sería 1:2. En el reporte de Akoumianaki *et al.*, se encontró que la detección del esfuerzo neural, a partir de la  $P_{ES}$  (6 casos) o de Edi (2 casos), ocurrió durante el tiempo inspiratorio del respirador. Los autores incluyen un gráfico donde puede apreciarse que los ángulos de fase oscilan entre  $15^\circ$  y  $150^\circ$ . El ángulo de fase tuvo una pequeña variación (desvío estándar de  $4^\circ$  a  $10^\circ$ ) cuando el patrón era 1:1 y algo mayor ( $12^\circ$  a  $23^\circ$ ) cuando la relación era 1:2. Estas interesantes mediciones fisiológicas confirman que el mecanismo subyacente en las asincronías en estos casos es el *entrainment* del sistema respiratorio.

### *Breath stacking en pacientes con SDRA*

El BS o apilamiento de respiraciones, es la consecuencia más llamativa y evidente de RT en la práctica clínica. Esta asincronía se puede identificar fácilmente en los trazados de ventiladores (106). Pohlman *et al.* encontraron una mediana de BS de 0 (0–4) respiraciones por minuto en pacientes con SDRA temprano (58). Esto coincide con los hallazgos de nuestro estudio. de Haro *et al.* describieron una baja frecuencia de estas asincronías en 67 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda de diversas causas ventilados con diferentes modos ciclados por tiempo (112). Este estudio incluía sólo 5 casos de SDRA. Los autores encontraron un 0.6% de doble-ciclados sobre un periodo de registro prolongado, de los cuales el 34.6% fueron por RT y el resto gatillados por el paciente. La distribución de las asincronías en términos temporales no fue homogénea. Algunos casos tuvieron muy pocas de ellas, y otros las presentaron en algunos momentos del registro. Beitler *et al.* evaluaron la presencia de

BS usando los criterios BREATHE mencionados anteriormente en 33 pacientes con SDRA evaluados dentro de las 24 horas de iniciada la ventilación mecánica (106). En su estudio también reportan una gran variabilidad de presentación de la asincronía, en mediana 27 (7-59) respiraciones por hora en registros continuos de 66 (44-72) horas por caso. En nuestro estudio, la cantidad de BS por hora fue de 0 (0-7.6) al considerar a todos los pacientes y de 8 (0-87) al restringir el análisis a los 50 casos que mostraron algún tipo de asincronía. Al igual que nuestros resultados, estos autores demostraron que el BS induce un alto  $V_T$  acumulado y consecuentemente un incremento de la  $P_{VA}$  pico en caso de los modos controlados por volumen. Estos hallazgos podrían alertar a los médicos o terapeutas respiratorios e incluso activar alarmas de presión en los respiradores. Lo anterior llevaría a los primeros a aumentar el nivel de sedación, a indicar drogas relajantes musculares o ajustar el dispositivo (59). En la fase inicial del tratamiento del SDRA, es posible que la mayoría de los médicos no se sientan cómodos realizando ajustes del respirador, debido a que en la mayor parte de los casos esto lleva a elevar el  $V_T$  tal como mostró en su estudio Chanques *et al.* (59). Por lo tanto, es esperable observar un aumento de la sedación y/o el uso de BNM frente a la evidencia del BS. Esta asincronía requiere un alto esfuerzo inspiratorio para sobrepasar la carga elástica del sistema respiratorio durante la espiración temprana para lograr disparar el respirador. El esfuerzo debe mantenerse durante la fase de disparo del respirador y alcanzar el umbral seleccionado. Además, el uso de ventiladores con diferentes sensibilidades inspiratorias y diferentes períodos refractarios podrían también afectar la probabilidad de BS. Nuestros datos sugieren que el esfuerzo de los pacientes durante el RT en general no sería lo suficientemente intenso como para gatillar un BS. En sintonía con esta observación, Akoumianaki *et al.* lograron calcular el producto presión-tiempo esofágico como subrogado del esfuerzo respiratorio en 3 de sus 8 casos (60). Los valores observados fueron  $38 \pm 7.2$ ,  $20 \pm 4.1$  y  $19 \pm 8.3$   $\text{cmH}_2\text{O} \times \text{s}/\text{min}$ . La magnitud de los mismos se encuentra muy por debajo de los  $86 \pm 21$   $\text{cmH}_2\text{O} \times \text{s}/\text{min}$  esperados de acuerdo a registros en sujetos sanos durante la respiración espontánea (113,114). Si bien sería esperable encontrar una gran demanda ventilatoria en pacientes con SDRA, al momento del registro nuestros casos tenían valores normales de  $\text{PaCO}_2$  y  $\text{PaO}_2$ , y eran tratados con fármacos hipnóticos. Esto llevaría a una atenuación de los mecanismos de reflejos neuroquímicos. Además, como ya se ha mencionado el RT

suele detectarse poco después de iniciar la insuflación pulmonar pasiva, el reflejo neuromecánico de inhibición de la inspiración de Hering-Breuer podría también participar en la disminución del tiempo inspiratorio neural, la magnitud del esfuerzo y la probabilidad de BS (60,110).

### *Predictores de reverse triggering*

El control de la ventilación es un proceso complejo en el cual un patrón de descarga periódico generado por neuronas en el tronco cerebral modula su actividad para responder a múltiples demandas reflejas o volitivas (115). Si bien los pacientes con SDRA suelen presentar hiperventilación, cuando se inicia la ventilación mecánica diversos factores químicos, farmacológicos y mecánicos terminan interactuando para atenuar esta actividad. Potencialmente estas variables podrían también estar implicados en la aparición de RT.

Se evaluaron varios predictores potenciales de la asincronía por RT en los pacientes con SDRA. La frecuencia respiratoria del ventilador es un determinante mayor del fenómeno de *entrainment* del ritmo respiratorio. Sin embargo, no encontramos un efecto significativo de la configuración de la frecuencia mandatoria basal del respirador sobre el número de RT. Cuando este parámetro se redujo en 5 respiraciones por minuto, se observó una reducción repentina de RT sin BS y paralelamente un aumento en la frecuencia de BS. El primer efecto representa la respuesta esperada debido al *entrainment*. Por otro lado, el aumento en el número de BS podría indicar una condición más favorable para activar el ventilador asociado a una reducción en la PEEP intrínseca o a un esfuerzo más intenso por parte del paciente. El aumento de la frecuencia mandatoria del respirador no indujo más RT. En este ajuste, las altas frecuencias de estimulación podrían estar por encima de la capacidad de respuesta del control de la ventilación, como ha sido establecido en modelos experimentales (63).

El  $V_T$  reveló claramente un efecto significativo en la ocurrencia de RT, siendo esta más probable cuanto más bajo era el primero. Graves et al. han demostrado en sujetos bajo anestesia que el *entrainment* 1:1 se facilita con  $V_T$  de 40 a 140% del espontáneo. Según los autores, el efecto desapareció cuando el volumen se disminuyó por debajo de 150 mL. En nuestro estudio, el  $V_T$  espontáneo de los pacientes era desconocido y

ningún paciente tuvo volúmenes tan bajos. El rango de los  $V_T$  utilizados fue de 240 a 648 mL, de acuerdo con lo prescrito por los equipos tratantes y no se varió durante el estudio. Es posible que parte del efecto de reducción de RT asociado a mayores  $V_T$  se deba, como se comentó antes, al reflejo de Hering-Breuer. Esto podría ser potenciado también por los niveles altos de PEEP utilizados en los pacientes, ya que los volúmenes pulmonares mayores podrían inhibir la inspiración o abortarla precozmente. En este último escenario, el esfuerzo inspiratorio sería muy bajo con lo cual es factible que el algoritmo de detección falle.

La  $PaCO_2$  no se relacionó con la detección de RT, pero esta variable no estaba marcadamente alterada en la mayoría de nuestros pacientes. La mediana de esta variable fue de 40 (36–45) mmHg con un rango de 25.1 a 74.5 mmHg. Si bien no resulta directamente comparable, Simon *et al.* reportó que pequeños aumentos en la  $PCO_2$  espiratoria no modificaron el comportamiento de *phase locking* en sujetos sanos durante el sueño no REM, pero si detectaron un incremento de la magnitud del esfuerzo inspiratorio (110).

La utilización clínica de sedación o anestesia implica un factor adicional de desacople en los reflejos potencialmente responsables del RT. Graves *et al.* evaluaron el *entrainment* respiratorio en pacientes bajo anestesia inhalatoria. Bajo esta modalidad de tratamiento, lograron evocar un *phase locking* con un rango de frecuencias de  $\pm 40\%$  de la que mostraban los pacientes en la situación espontánea (63). Por otro lado, Simon *et al.* en su estudio reporta que este patrón no era sostenido cuando la estimulación era reducida por debajo del 86% de la frecuencia espontánea durante el sueño (110). En estos estudios se observó que, por debajo de estos umbrales, el patrón de *entrainment* variaba y luego desaparecía. Esto implica que la supresión o atenuación de mecanismos neuroquímicos y/o neuromecánicos por los anestésicos podría eventualmente facilitar la aparición de RT bajo determinados regímenes ventilatorios. En nuestro estudio, la profundidad de sedación medida con la escala RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*) no se relacionó con la detección de la asincronía. Nuestros casos estaban profundamente sedados, ya que 92 de ellos tenían un RASS menor o igual a -3. Esta escala probablemente sea poco sensible para detectar pequeñas variaciones del nivel de sedación en comparación con métodos cuantitativos como el *bi-spectral index* (BIS) (116,117). Es posible que la baja

variabilidad de nivel de sedación en la serie haya impedido detectar algún efecto de esta variable. Las dosis de midazolam y propofol que se empleaban al momento del registro basal no afectaron a la probabilidad de detección de RT (estas variables fueron excluidas del modelo de regresión final). Estos hipnóticos producen una reducción dependiente de la dosis en la respuesta ventilatoria a la PaCO<sub>2</sub> (118). Sin embargo, es posible que en nuestro estudio su efecto potencial haya estado atenuado por la interacción con otros depresores. En línea con lo anterior, la dosis de opiáceos afectó la probabilidad de detectar la asincronía. Observamos una reducción del 7% de chances de detectar la asincronía por cada incremento de 10 mcg/h en la velocidad de perfusión de opiáceos (dosis equivalente de fentanilo). Estos fármacos tienen efectos depresores tanto sobre la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> como al O<sub>2</sub> dependiente de receptores centrales y periféricos (119). En dosis altas pueden producir apnea o una marcada reducción de la frecuencia respiratoria junto a un incremento en la variabilidad del V<sub>T</sub>. El efecto individual de cada fármaco sedante sobre la ocurrencia de asincronías no ha sido evaluado y menos aún la interacción entre ellos. Sin embargo, nuestros datos sugieren que el efecto de los opiáceos sería algo superior a los hipnóticos. Pohlman *et al.* informó que la tasa de BS aumentó cuando se interrumpía la sedación de sus pacientes (58). Estos autores no discriminaron por tipo de doble-ciclado, con lo que es posible que parte del incremento en ausencia de sedación sea debido a asincronías gatilladas por el paciente y no a RT. Chanques *et al.* en un grupo de pacientes seleccionados por presentar alta frecuencia de esta asincronía, también reportaron una disminución de BS de 41% a 27% cuando la sedación era intensificada (59). Desafortunadamente, estos dos estudios no proporcionaron información sobre los fármacos y dosis específicas utilizados en sus pacientes.

Otros parámetros asociados a la gravedad clínica del SDRA mostraron una asociación no significativa con la detección de RT. El SDRA se asocia a un incremento de la actividad de descarga de los centros respiratorios (120). Además de los mecanismos neuroquímicos clásicos dependientes de la PaCO<sub>2</sub> y la PaO<sub>2</sub>, es posible que la propia inflamación tisular induzca un incremento de la ventilación más allá de la demanda metabólica. El score APACHE II mostró una relación inversamente proporcional con las chances de la asincronía. Este score cuantifica las alteraciones fisiológicas de los

pacientes críticos en sus primeras 24 horas en UTI y permite predecir el riesgo de muerte hospitalaria (89). Es posible que la relación entre la gravedad clínica estimada a partir del APACHE II y la frecuencia de RT sea expresión de las dosis acumuladas de depresores del control de la ventilación. Esto último también explicaría la tendencia a una menor probabilidad de encontrar la asincronía en función de la gravedad inicial del SDRA de acuerdo con la definición de Berlín. Por otro lado, la acidosis o más claramente un menor pH, que habitualmente incrementa la actividad ventilatoria, se asoció en forma no fue significativa con una mayor frecuencia de detección de RT.

### **Resultado clínico en función de la presencia de asincronías**

El pronóstico clínico del SDRA depende probablemente de la interacción entre la gravedad de la lesión pulmonar, que se relaciona con anomalías en el intercambio de gases y la distensibilidad pulmonar, la presencia de comorbilidades significativas y la disfunción concomitante de otros órganos (8,107). En este contexto, la capacidad predictiva en términos pronósticos de una sola variable respiratoria como sería la ocurrencia de RT en un momento de la evolución debe interpretarse con gran precaución. En nuestro estudio, la asincronía no se relacionó con el tiempo necesario para la desvinculación de la ventilación mecánica en el análisis de riesgos competitivos, pero si se asoció independientemente a una disminución en la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, estudios realizados en pacientes de terapia intensiva en ventilación mecánica en modos espontáneos han reportado una asociación entre la cantidad de asincronías y un peor pronóstico clínico (26,36,37). Estos han incluido un número bajo de pacientes con diagnósticos heterogéneos lo que limita su análisis. El estudio de Thille *et al.* fue realizado con diseño similar en 62 pacientes con diagnósticos diversos una vez que se detectaba la actividad ventilatoria espontánea. En él reportamos un incremento en el tiempo de ventilación mecánica y la necesidad de traqueostomía en aquellos con mayor frecuencia de asincronías (26). Posteriormente, Blanch *et al.* reportó los resultados de un estudio realizado en un centro en 50 pacientes (36). El criterio de inclusión fundamental era estar ventilado en una de las 4 habitaciones del servicio equipadas con el sistema Better Care®. Los pacientes fueron monitoreados hasta su egreso del servicio y se cuantificaron asincronías de diferentes tipos durante la ventilación espontánea. Como consecuencia del diseño del estudio, los diagnósticos y modos ventilatorios utilizados fueron muy

heterogéneos. Los autores reportan una variabilidad temporal marcada en la cantidad de las asincronías y, en un análisis no ajustado por potenciales confundidores, una mayor mortalidad en los casos con alta frecuencia de asincronías. Debido a los confundidores no contemplados, no es posible inferir una asociación causal a partir de esta observación. En contraste con lo anterior, nuestro estudio se centró en pacientes con un diagnóstico homogéneo y un régimen ventilatorio uniforme. Las asincronías encontradas tienen una fisiopatología diferente. En este grupo de pacientes, el efecto sobre el resultado clínico parece ser opuestos. Si bien la asociación entre RT y un mejor pronóstico puede ser fortuita, alternativamente podría reflejar tanto una vinculación causal o no causal. Una explicación posible sería que los pacientes con más asincronías tienen una menor gravedad general que impactaría favorablemente en las mediciones de resultado. En este sentido, un estudio preliminar recientemente presentado mostró que los pacientes con RT eran más propensos a activar completamente el respirador o a ser extubados al día siguiente en comparación con aquellos que no tenían la asincronía (121). Por lo tanto, la presencia de RT puede indicar que el paciente es más propenso a reanudar la actividad espontánea rápidamente, lo que a su vez podría estar relacionado con un mejor resultado. Alternativamente, se podría especular que en pacientes con SDRA leves a moderados, la activación diafragmática podría asociarse a efectos positivos tanto a nivel pulmonar como a nivel muscular.

Existe un debate considerable sobre el efecto de la ventilación espontánea en el SDRA (122). Los posibles efectos beneficiosos de la respiración espontánea en este contexto serían la facilitación de un reclutamiento regional y la preservación de la actividad muscular inspiratoria. Lo primero mejoraría la relación ventilación-perfusión pulmonar y lo segundo redundaría en una menor atrofia muscular (123–125). Estos estudios han evaluado la ventilación espontánea y no específicamente la presencia de asincronías como las que describimos. La activación diafragmática transitoria vinculable al RT muy probablemente prevenga la rápida atrofia muscular asociada a la ventilación controlada bien descrita en pacientes con diagnóstico de muerte por criterios neurológicos desarrollada por Levine *et al.* (126). Sin embargo, el efecto de los RT en términos de la función pulmonar es menos evidente. En ausencia de BS, la presencia de un esfuerzo inspiratorio durante la deflación reduce la presión de retracción elástica



del sistema respiratorio, con lo que sería esperable que el volumen espirado sea algo menor que en los ciclos puramente mandatorios. Por otro lado, en presencia de BS se produce un mayor volumen inspiratorio que si bien puede ser deletéreo, podría funcionar como suspiros aumentando intermitentemente el volumen pulmonar y facilitando el reclutamiento alveolar (127). Sin embargo, la ventilación espontánea durante el SDRA puede asociarse a efectos nocivos aun cuando se utilicen  $V_T$  pequeños (128). Esto explicaría los resultados positivos, aunque no reproducidos en estudios posteriores, del ensayo ACURASYS en el cual se evaluó el efecto del cisatracurio, un bloqueante neuromuscular, en pacientes con SDRA (129). En este estudio multicéntrico francés que involucró 340 pacientes con SDRA moderado a grave, Papazian *et al.* reportaron un efecto protector sobre la mortalidad hospitalaria a 90 días con el uso precoz del bloqueante. Los autores no evaluaron los factores responsables del potencial beneficio, pero la hipótesis más probable sería que este se debe a una supresión de la ventilación espontánea durante las primeras 48 horas de ventilación. Los principales mecanismos por los cuales la actividad respiratoria espontánea facilitarían la injuria pulmonar en pacientes con SDRA ventilados con bajos  $V_T$  serían el BS y el denominado *pendelluft* (movimiento de gas de una zona del pulmón a otra sin ganancia neta de volumen) oculto. La presencia de BS en pacientes ventilados en modos controlados por volumen produce  $V_T$  por encima de lo considerado seguro (58,106). Esto generaría un aumento excesivo de la deformación pulmonar inspiratoria o *strain* que ha sido vinculado a la injuria pulmonar asociada a la ventilación mecánica (19). El RT sin BS, si ocurre durante la inspiración, podría también asociarse a un incremento de volumen en ventilación controlada por presión. Adicionalmente, se ha descrito la presencia de *pendelluft* oculto en un paciente con SDRA con ventilación espontánea y esta condición se ha reproducido en un modelo experimental (130). En este estudio Yoshida *et al.* reportan que la ventilación espontánea produce un movimiento de gas en la fase inicial de la inspiración de las zonas no dependientes (bien ventiladas) a las dependientes (pobremente ventiladas o atelectásicas) sólo cuando existe injuria pulmonar. El *pendelluft* no pudo ser reproducido en el modelo experimental en ausencia de lesión pulmonar, por lo que se supone que esto es un factor determinante. Este movimiento de gas no produce cambio de volumen pulmonar neto, de tal manera que no es detectable con los instrumentos de monitoreo habituales. Sin embargo, induciría un incremento marcado

de la tensión de unidades alveolares de las zonas dependientes. Si bien esto podría asociarse a un mayor reclutamiento regional, el *stress* al que serían sometidas estas zonas del parénquima facilitaría la injuria. Este mecanismo potencial de injuria ha sido puesto en evidencia por el mismo grupo en un estudio experimental realizado en un modelo de SDRA en cerdos que tenían RT. En este trabajo, Yoshida *et al.* encontró que el cambio de impedancia regional medido por tomografía de impedancia eléctrica (subrogado de cambio de volumen local) durante el RT era equivalente al observado cuando los mismos animales eran ventilados con relajantes muscular y un  $V_T$  cercano a los 11 ml/kg (131). El patrón de insuflación anormal y potencialmente deletéreo producto del *pendelluft* en las regiones dependientes de los pulmones era proporcional al esfuerzo realizado durante los RT.

Las contracciones diafragmáticas generadas durante el RT podrían inducir también lesión muscular. Esto se debería la presencia de contracciones excéntricas, es decir que se producen a partir del musculo previamente elongado. Este tipo de contracciones pueden generarse en forma experimental al reducir el volumen pulmonar mediante el incremento de la presión intraabdominal (131). En este caso, las fibras del diafragma se encuentran en su longitud máxima y su estimulación produce una pérdida de fuerza que puede persistir en el tiempo y una lesión ultraestructural. Este mecanismo de injuria muscular no ha sido demostrado en el caso del RT. Sin embargo, es posible que juegue un rol en pacientes con SDRA que habitualmente tienen pérdidas significativas de volumen pulmonar tele-espiratorio con lo que sus diafragmas estarían más elongados.

En resumen, el efecto neto del RT sobre el sistema respiratorio puede depender de la gravedad de la lesión pulmonar y la intensidad del esfuerzo inspiratorio. La mayoría de nuestros pacientes tenían un SDRA con una gravedad leve a moderada producto de la selección de casos y el BS fue infrecuente. Por lo tanto, la asincronía en este escenario generaría algunos esfuerzos respiratorios espontáneos leves que podrían potencialmente contribuir a mejorar el resultado clínico.

## Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Elegimos realizar una adquisición de señal respiratoria de 30 minutos tan pronto como se confirmaron los criterios de selección. Esta muestra nos permitió detectar varios parámetros potencialmente asociados con el RT. Estudios previos sobre la interacción paciente-ventilador han utilizado duraciones similares y también han proporcionado datos interesantes sobre este tema (26,33–35). El uso de periodos de registro más prolongados proporcionarían datos más robustos con respecto a la frecuencia del problema, su variabilidad o la posible agrupación en *clusters* de la asincronía a expensas de una mayor complejidad instrumental difícil de implementar en el marco de un estudio multicéntrico (112,132).

La detección de la asincronía se basó en el análisis de las señales de flujo y la  $P_{VA}$ . Esta metodología es potencialmente insensible a esfuerzos inspiratorios muy pequeños en comparación con las grabaciones de electromiografía como ya se ha mencionado. Por lo tanto, incluso si hemos validado previamente nuestro script de detección, nuestras estimaciones de la frecuencia real de la asincronía relacionada con RT estarían por debajo de su valor real.

Por último, el uso de BNM fue el criterio de exclusión más frecuente. Los pacientes que cumplieron este criterio tenían ciertamente una condición más grave que aquellos finalmente fueron incluidos. Sólo el 8% de los casos incluidos fueron graves, siendo esta proporción inferior a la esperada. Esto limita la extrapolación de los hallazgos a pacientes más graves.

## Conclusiones

La ventilación mecánica ha evolucionado como técnica de soporte desde sus inicios gracias a la mejor comprensión de los principios fisiopatológicos subyacentes a las causas que motivan su utilización y al reconocimiento del potencial de lesión tisular asociado a la misma. Si bien existen múltiples modos ventilatorios diseñados para satisfacer las necesidades de los pacientes en diferentes circunstancias, la interacción entre paciente y respirador puede llegar a ser compleja. La falta de coordinación entre ambos puede ser grosera o más sutil y difícil de detectar sin herramientas específicas. En general el efecto pronóstico de las mismas puede depender de múltiples factores, algunos obvios como la causa subyacente por la que la ventilación mecánica fue iniciada, los requerimientos de sedación asociados al proceso y el tipo de asincronía. Sin embargo, cuando se focaliza en una patología en particular como en este trabajo, es probable que factores más complicados de evaluar como la lesión pulmonar y muscular asociada a la ventilación estén implicados en el resultado.

La detección de asincronías entre paciente y respirador puede ser sencilla o más compleja en función de lo que busquemos. Dado que es un proceso altamente repetitivo, es importante desarrollar algoritmos de búsqueda automatizados. Si bien se puede contar con señales de detección del esfuerzo respiratorio confiables como el electromiograma diafragmático y la presión esofágica, en la mayor parte de los casos no contamos con esta información, por lo que la herramienta debe basarse en los parámetros que habitualmente ofrecen los dispositivos (flujo y presión de la vía aérea). El algoritmo que aquí se presenta detecta con precisión asincronías clínicamente relevantes que pueden estar relacionadas con *reverse triggering* en pacientes con SDRA ventilados en un modo controlado por volumen. Si bien el algoritmo fue específicamente diseñado para poder realizar el estudio epidemiológico que sustenta esta tesis, gran parte de sus funciones permitirían ampliar el espectro de este a otros modos de ventilación mecánica y escenarios clínicos. El programa procesa los datos en forma *offline*, pero dado que el algoritmo ha demostrado ser eficiente y rápido podría imaginarse una implementación para análisis en tiempo real. Esto permitiría a los usuarios reaccionar en función de la carga de asincronía que presente el paciente.

El estudio epidemiológico multicéntrico aquí presentado mostró que la asincronía por *reverse triggering* se encontró en la mitad de los pacientes con ventilación mecánica con SDRA sin tratamiento con bloqueantes musculares poco después de la intubación. Este es el primer estudio multicéntrico que describe el problema en forma sistemática. El *reverse triggering* es un fenómeno fisiológico evocable en múltiples contextos, pero en pacientes con SDRA un  $V_T$  mayor y dosis más altas de opiáceos se vincularon con una menor frecuencia de la asincronía. La asociación con el APACHE II probablemente esté relacionada con la selección de los pacientes. Este estudio observacional sugirió que la detección temprana de *reverse triggering* mayoritariamente sin *breath stacking* podría ser un marcador independiente de resultado favorable en pacientes que sufren de SDRA leve a moderada. En función de esto, podría considerarse razonable tolerar este tipo de asincronías en estos pacientes. Sin embargo, esto no puede extrapolarse a pacientes más graves o que manifiesten un esfuerzo respiratorio mayor con riesgo de *breath stacking* frecuente. Este estudio deja múltiples interrogantes a evaluar. Por ejemplo, el efecto del *reverse triggering* sobre el denominado *mechanical power* o de biotrauma dado que, como se expresa en la discusión de los resultados, muy probablemente el efecto pronóstico de estas asincronías dependa del esfuerzo del paciente y la magnitud de la deformación del tejido pulmonar afectado a la ventilación. También sería importante caracterizar mejor el perfil temporal o de fase de la asincronía. Es altamente probable que esta asincronía se presente en forma irregular en el tiempo en función de diferentes factores disparadores. El reconocimiento de estos elementos fisiopatológicos probablemente contribuirá a establecer estrategias terapéuticas para aquellos casos que lo justifiquen.

## Bibliografía

1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
2. Ashbaugh DG, D. BB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;290(7511):319–23.
3. 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*. 1994/03/01. 1994;149(3 Pt 1):818–24.
4. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720–3.
5. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol*. 1976 Oct;85(1):209–28.
6. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J-M, Aramburu J-A, Peñuelas O, et al. Comparison of the Berlin Definition for Acute Respiratory Distress Syndrome with Autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr;187(7):761–7.
7. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr;195(7):860–70.
8. 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;315(8):788–800.
9. Zambon M, Vincent J-L. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008 May 1;133(5):1120–7.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

10. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 Influenza A in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 20;182(1):41–8.
11. Lopez Saubidet I, Maskin LP, Rodríguez PO, Bonelli I, Setten M, Valentini R. Mortality in patients with respiratory distress syndrome. *Med Intensiva.* 2016;40(6):356–63.
12. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jan 1;193(1):52–9.
13. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Oct 15;176(8):795–804.
14. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1685–93.
15. Chopin C. L'histoire de la ventilation mécanique : des machines et des hommes. *Réanimation.* 2007 Feb;16(1):4–12.
16. Rodriguez P, Dojat M, Brochard L. Mechanical ventilation: changing concepts. *Indian J Crit Care Med.* 2005;9(4):235.
17. Rodriguez PO, Setten M. Modos ventilatorios controlados por presión. In: Setten M, Tiribelli N, Plotnikow G, Rodrigues La Moglie R, editors. PROAKI: Programa de Actualización en Kinesiología Intensiva. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 11–34.
18. de Prost N, Ricard J-D, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care.* 2011 Jul 23;1(1):28.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

19. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008/05/03. 2008;178(4):346–55.
20. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama.* 1999;282(1):54–61.
21. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):69.
22. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):e825–73.
23. National Heart, Lung and BIPCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 May 10;380(21):1–12.
24. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013 Jun 6;368(23):2159–68.
25. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(1):34–47.
26. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32(10):1515–22.
27. Rodriguez PO, Setten M. Asincronías paciente-ventilador. ¿Cómo detectarlas y corregirlas? In: Ceraso D, Chiappero G, editors. PROATI: Programa de



ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Actualización en Terapia Intensiva. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 11–61.

28. Rodríguez PO, Thille AW. Asincronías paciente-ventilador. In: Chiappero GR, Ríos F, Setten M, editors. Ventilación mecánica. 3a. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 169–91.
29. Fabry B, Guttman J, Eberhard L, Bauer T, Haberthur C, Wolff G. An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest*. 1995;107(5):1387–94.
30. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 1997 Dec 1;112(6):1592–9.
31. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi A, Rubini F. Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J*. 1997;10(1):177–83.
32. Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):662–7.
33. de Wit M, Pedram S, Best AM, Epstein SK. Observational study of patient-ventilator asynchrony and relationship to sedation level. *J Crit Care*. 2009 Mar;24(1):74–80.
34. de Wit M, Miller KB, Green D a., Ostman HE, Gennings C, Epstein SK. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2740–5.
35. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2009/02/03. 2009;35(5):840–6.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

36. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med.* 2015 Apr;41(4):633–41.
37. de Wit, MPedram S, Best AM, Epstein SK. Observational study of patient-ventilator asynchrony and relationship to sedation level. *J Crit Care.* 2009/03/11. 2009;24(1):74–80.
38. Benditt JO. The Neuromuscular Respiratory System: Physiology, Pathophysiology, and a Respiratory Care Approach to Patients Introduction: Historical Overview Functional Anatomy of the Neurorespiratory System Summary: A Respiratory Approach to the Individual Intro. *Respir Care.* 2006;51(8):829–37.
39. Bianchi AL, Gestreau C. The brainstem respiratory network: an overview of a half century of research. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009 Aug 31;168(1–2):4–12.
40. Puddy A, Younes M. Effect of inspiratory flow rate on respiratory output in normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(3):787–9.
41. Corne S, Webster K, Younes M. Effects of inspiratory flow on diaphragmatic motor output in normal subjects. *J Appl Physiol.* 2000 Aug;89(2):481–92.
42. Corne S, Gillespie D, Roberts D, Younes M. Effect of inspiratory flow rate on respiratory rate in intubated ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):304–8.
43. Chiumello D, Pelosi P, Taccone P, Slutsky A, Gattinoni L. Effect of different inspiratory rise time and cycling off criteria during pressure support ventilation in patients recovering from acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31(11):2604–10.
44. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1471–8.
45. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand M-CC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

- al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9):2007–15.
46. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):336–41.
47. Powers SK, Kavazis AN, Levine S. Prolonged mechanical ventilation alters diaphragmatic structure and function. *Crit Care Med.* 2009 Oct;37(10 Suppl):S347-53.
48. Smith TC, Marini JJ. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1988 Oct;65(4):1488–99.
49. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Jul;126(1):166–70.
50. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, et al. Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest.* 2004 Sep;126(3):851–9.
51. Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, Kimball WR, Yahagi N, Kumon K. Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2000 Feb;28(2):402–7.
52. Leung P, Jubran A, Tobin MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1940–8.
53. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med.* 1995;21(11):871–9.
54. Meza S, Giannouli E, Younes M. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol.* 1998 Jan;84(1):3–12.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

55. Meza S, Younes M. Ventilatory stability during sleep studied with proportional assist ventilation (PAV). *Sleep*. 1996;19(10 Suppl):S164-6.
56. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1998 Nov;85(5):1929–40.
57. Parthasarathy S, Tobin MJ. Effect of ventilator mode on sleep quality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1423–9.
58. Pohlman MC, McCallister KE, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos CP, Krishnan J a, et al. Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3019–23.
59. Chanques G, Kress JP, Pohlman A, Patel S, Poston J, Jaber S, et al. Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in patients ventilated in assist-control mode. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2177–87.
60. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest*. 2013 Apr;143(4):927–38.
61. Forger DB, Paydarfar D. Starting , stopping , and resetting biological oscillators : in search of optimum perturbations. 2004;230:521–32.
62. Baconnier PF, Benchetrit G, Pachot P, Demongeot J. Entrainment of the respiratory rhythm: a new approach. *J Theor Biol*. 1993 Sep 21;164(2):149–62.
63. Graves C, Glass L, Laporta D, Meloche R, Grassino A. Respiratory phase locking during mechanical ventilation in anesthetized human subjects. *Am J Physiol*. 1986 May;250(5 Pt 2):R902-9.
64. Petrillo GA, Glass L, Trippenbach T. Phase locking of the respiratory rhythm in cats to a mechanical ventilator. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983 Jun;61(6):599–607.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

65. Muzzin S, Baconnier P, Benchetrit G. Entrainment of respiratory rhythm by periodic lung inflation: effect of airflow rate and duration. *Am J Physiol.* 1992 Aug;263(2 Pt 2):R292-300.
66. Muzzin S, Trippenbach T, Baconnier P, Benchetrit G. Entrainment of the respiratory rhythm by periodic lung inflation during vagal cooling. *Respir Physiol.* 1989 Feb;75(2):157-72.
67. Simon PM, Habel AM, Daubenspeck JA, Leiter JC. Vagal feedback in the entrainment of respiration to mechanical ventilation in sleeping humans. *J Appl Physiol.* 2000 Aug 1;89(2):760-9.
68. Remmers JE. Extra-segmental reflexes derived from intercostal afferents: phrenic and laryngeal responses. *J Physiol.* 1973 Aug 1;233(1):45-62.
69. Remmers JE, Marttila I. Action of intercostal muscle afferents on the respiratory rhythm of anesthetized cats. *Respir Physiol.* 1975;24(1):31-41.
70. Delisle S, Charbonney E, Albert M, Ouellet P, Marsolais P, Rigollot M, et al. Patient-Ventilator Asynchrony due to Reverse Triggering Occurring in Brain-Dead Patients: Clinical Implications and Physiological Meaning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(9):1166-8.
71. Rodriguez PO, Setten M, Madorno M, Gogniat E, Bonelli I, Maskin LP, et al. Asincronías en pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo: predictores fisiológicos. In: 26° Congreso Argentino de Terapia Intensiva. Salta, Argentina; 2016. p. 187.
72. Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008/04/26. 2008;34(8):1477-86.
73. Sassoon CS, Foster GT. Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7:28-33.
74. Blanch L, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Garcia-Esquirol O, Villagra A, et

- al. Validation of the Better Care® system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2012 May;38(5):772–80.
75. Chen C-W, Lin W-C, Hsu C-H, Cheng K-S, Lo C-S. Detecting ineffective triggering in the expiratory phase in mechanically ventilated patients based on airway flow and pressure deflection: feasibility of using a computer algorithm. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(2):455–61.
76. Gutierrez G, Ballarino GJ, Turkan H, Abril J, De La Cruz L, Edsall C, et al. Automatic detection of patient-ventilator asynchrony by spectral analysis of airway flow. *Crit Care.* 2011;15(4):R167.
77. Mulqueeny Q, Ceriana P, Carlucci A, Fanfulla F, Delmastro M, Nava S. Automatic detection of ineffective triggering and double triggering during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):2014–8.
78. Cuvelier A, Achour L, Rabarimanantsoa H, Letellier C, Muir J-F, Fauroux B. A Noninvasive Method to Identify Ineffective Triggering in Patients with Noninvasive Pressure Support Ventilation. *Respiration.* 2010;80(3):198–206.
79. Rodriguez PO, Tiribelli N, Gogniat E, Plotnikow GA, Fredes S, Fernandez-Ceballos I, et al. Automatic Detection of Reverse-Triggering Related Asynchronies During Mechanical Ventilation in ARDS Patients using Flow and Pressure Signals. *J Clin Monit Comput.* 2019;
80. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria; 2018.
81. Rodriguez PO, Setten M, Gogniat E, Tiribelli N, Fredes S, Plotnikow G, et al. Asincronías en la ventilación mecánica del SDRA: frecuencia y factores predictivos. In: 28° Congreso Argentino de Terapia Intensiva. Rosario, Argentina; 2018. p. PO 0207.
82. Rodriguez PO, Setten M, Gogniat E, Tiribelli N, Fredes S, Plotnikow G, et al. Asincronías en la ventilación mecánica del SDRA: efecto sobre el tiempo de

- ventilación y el pronóstico. In: 28° Congreso Argentino de Terapia Intensiva. Rosario, Argentina; 2018. p. PO 0383.
83. Rodriguez PO, Tiribelli N, Fredes S, Gogniat E, Plotnikow G, Ceballos IF, et al. Prevalence of Reverse Triggering in Early ARDS: Results from a Multicenter Observational Study. *Chest*. 2020 Aug;
  84. Rodriguez PO, Tiribelli N, Fredes S, Gogniat E, Plotnikow G, Fernandez-Ceballos I, et al. Variabilidad temporal de reverse-triggering en pacientes con SDRA en ventilación controlada. In: 29° Congreso Internacional de Terapia Intensiva. Mendoza; 2019.
  85. Rodriguez PO, Fredes S, Tiribelli N, Fernandez-Ceballos I, Plotnikow G, Gogniat E, et al. Reverse-triggering en pacientes con SDRA: efecto de la frecuencia respiratoria. In: 29° Congreso Internacional de Terapia Intensiva. Mendoza; 2019.
  86. Rodriguez PO, Plotnikow G, Gogniat E, Fernandez-Ceballos I, Fredes S, Tiribelli N, et al. Patrones de reverse-triggering en pacientes con SDRA. In: 29° Congreso Internacional de Terapia Intensiva2. Mendoza; 2019.
  87. Rodriguez PO, Tiribelli N, Fredes S, Plotnikow G, Setten M. Asynchronies related to reverse triggering in ARDS: effect of changing ventilator respiratory rate. In: The PLUG (Pleural Pressure Working Group). 2019.
  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 Nov 15;166(10):1338–44.
  89. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
  90. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

1996;22(7):707–10.

91. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology*. 2001 Aug;95(2):286–98.
92. Muellejans B, López A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJ. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care*. 2004 Nov 20;8(1):R1.
93. 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.
94. Gray B. *cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks*. 2019.
95. Crawley MJ. *The R Book*. 2nd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
96. Fox J, Weisberg S. Cox Proportional-Hazards Regression for Survival Data in R. In: Fox J, Weisberg S, editors. *An R Companion to Applied Regression*. 3rd editio. SAGE Publications, Inc; 2018. p. 1–20.
97. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing; 2019.
98. Bryan J. *googlesheets4: Access Google Sheets using the Sheets API V4*. 2020.
99. Dowle M, Srinivasan A. *data.table: Extension of `data.frame`*. 2019.
100. Iannone R. *DiagrammeR: Graph/Network Visualization*. 2019.
101. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York; 2016.
102. Therneau TM. *A Package for Survival Analysis in S*. 2015.



ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

103. 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.
104. Sinderby C, Liu S, Colombo D, Camarotta G, Slutsky AS, Navalesi P, et al. An automated and standardized neural index to quantify patient-ventilator interaction. *Crit Care*. 2013 Oct 16;17(5):R239.
105. Rolland-Debord C, Bureau C, Poitou T, Belin L, Clavel M, Perbet S, et al. Prevalence and Prognosis Impact of Patient–Ventilator Asynchrony in Early Phase of Weaning according to Two Detection Methods. *Anesthesiology*. 2017 Dec 1;127(6):989–97.
106. Beitler JR, Sands SA, Loring SH, Owens RL, Malhotra A, Spragg RG, et al. Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE criteria. *Intensive Care Med*. 2016;
107. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
108. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):546–52.
109. Retrato de fase - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: [https://es.wikipedia.org/wiki/Retrato\\_de\\_fase](https://es.wikipedia.org/wiki/Retrato_de_fase)
110. Simon PM, Zurob AS, Wies WM, Leiter JC, Hubmayr RD. Entrainment of respiration in humans by periodic lung inflations. Effect of state and CO(2). *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep 14;160(3):950–60.
111. Graves C, Glass L, Laporta D, Meloche R, Grassino A. Respiratory phase locking during mechanical ventilation in anesthetized human subjects. *Am J Physiol*. 1986 May;250(5 Pt 2):R902-9.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

112. de Haro C, López-Aguilar J, Magrans R, Montanya J, Fernández-Gonzalo S, Turon M, et al. Double Cycling During Mechanical Ventilation: Frequency, Mechanisms, and Physiologic Implications. *Crit Care Med.* 2018;46(9):1385–92.
113. Mancebo J, Isabey D, Lorino H, Lofaso F, Lemaire F, Brochard L. Comparative effects of pressure support ventilation and intermittent positive pressure breathing (IPPB) in non-intubated healthy subjects. *Eur Respir J.* 1995;8(11).
114. 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. Vol. 189, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Thoracic Society; 2014. p. 520–31.
115. Ravé Moss, Immanuela. Neural control of breathing. In: Hamid Q, Shannon J, Martin J, editors. *Physiological Basis of Respiratory Disease.* Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc.; 2005. p. 251–61.
116. Arbour R, Waterhouse J, Seckel MA, Bucher L. Correlation between the Sedation-Agitation Scale and the Bispectral Index in ventilated patients in the intensive care unit. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2009 Jul;38(4):336–45.
117. Bilgili B, Montoya JC, Layon AJ, Berger AL, Kirchner HL, Gupta LK, et al. Utilizing Bi-Spectral Index (BIS) for the monitoring of sedated adult ICU patients: A systematic review. Vol. 83, *Minerva Anestesiologica.* Edizioni Minerva Medica; 2017. p. 288–301.
118. Cohn M. Hypnotics and the control of breathing: a review. *Br J Clin Pharmacol.* 1983 Apr 1;16(S2):245S-250S.
119. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. Vol. 100, *British Journal of Anaesthesia.* Oxford University Press; 2008. p. 747–58.
120. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. Vol. 46, *Intensive Care Medicine.* Springer; 2020. p. 606–18.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

121. Mellado Artigas R, Daminani F, Piraino T, Rauseo M, Solimani I, Junhasavasdikul D, et al. Prevalence of reverse triggering early after intubation. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(2):40.
122. Mauri T, Cambiaghi B, Spinelli E, Langer T, Grasselli G. Spontaneous breathing: A double-edged sword to handle with care. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2017.
123. Pellegrini M, Hedenstierna G, Roneus A, Segelsjö M, Larsson A, Perchiizzi G. The Diaphragm Acts as a Brake during Expiration to Prevent Lung Collapse. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 15;195(12):1608–16.
124. Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, Maripuu E, Andersson LG, et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1090–5.
125. Vassilakopoulos T. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med*. 2008;34:7–16.
126. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1327–35.
127. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):872–80.
128. Yoshida T, Nakahashi S, Nakamura MAM, Koyama Y, Roldan R, Torsani V, et al. Volume-controlled Ventilation Does Not Prevent Injurious Inflation during Spontaneous Effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 1;196(5):590–601.
129. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107–16.
130. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, Santis RR De, Beraldo MA, Costa EL V, et al.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL  
SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(12):1420–7.

131. Yoshida T, Nakamura MAM, Morais CCA, Amato MBP, Kavanagh BP. Reverse triggering causes an injurious inflation pattern during mechanical ventilation. Vol. 198, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* American Thoracic Society; 2018. p. 1096–9.
132. Vaporidi K, Babalis D, Chytas A, Lilitsis E, Kondili E, Amargianitakis V, et al. Clusters of ineffective efforts during mechanical ventilation: impact on outcome. *Intensive Care Med.* 2017 Feb 24;43(2):184–91.

## Anexos

### I. Código del paquete R *asyn* para detección de asincronías

El paquete incluye tres funciones principales:

- Detección de asincronías en señales respiratorias
- Cálculos de parámetros resumidos por paciente y/o por ciclo
- Generador de gráficos basados en *ggplot2*

```
# Función para subsetting 'data' entre 2 tiempos en minutos
dataTimeFilter<-function (data,samplingFreq=256,minTime=min(data$Time/60),
                          maxTime=max(data$Time/60)){
  subsetting<-c((minTime*60*samplingFreq):(maxTime*60*samplingFreq))
  return(subsetting)
}

# Función para calcular diferencias de 'points' abajo hasta 'points' arriba del
# valor del vector y
differential<-function(y,points){
  y2<-c(rep(NA,points*2),y,rep(NA,points*2))
  dy<-diff(y2,lag = points*2,differences = 1)
  dy<-dy[points+1:length(y)]
}

# Función para calcular derivada de una señal
derivation<-function (time,y,points=1){
  dy<-differential(y = y,points = points)
  dx<-differential(y = time, points = points)
  dydx<-dy/dx
  return(dydx)
}

# Función para integrar en función del tiempo
integral<-function(x, timeUnit="min",freq=256){
  if(timeUnit=="min") t=60

  i<-cumsum((x/t)*(1000/freq))
  return(i)
}

# Funciones para detección de "umbralCero" de flujo en inspiración (de negativo a positivo)
# o espiración (de positivo a negativo)
zeroInsp<-function (x, threshold=0){
  test1<-c(x[1:length(x)-1],NA)
  test2<-c(x[2:length(x)],NA)
  test1<-test1<=threshold
  test2<-test2>threshold

  test3<-test1&test2
  return(test3)
}
zeroExp<-function (x, threshold=0){
  test1<-c(x[1:length(x)-1],NA)
  test2<-c(x[2:length(x)],NA)
  test1<-test1>=threshold
  test2<-test2<threshold
```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```
test3<-test1&test2
return(test3)
}

# Función para filtrar señales
filteredSignals<-function(x, arguments){

  ell<-with (arguments, ellip(n = order,Rp = .1,Rs = 40, W = frequency, type = as.character(type)))
  xFilter<-as.numeric(filtfilt(ell, x))
  return(xFilter)
}

# Función para crear subsetting de ventana de evaluación de La función de búsqueda de asincronías
windowFun<-function (index>window, side, maxIndex){
  if (side=="lower") {
    result<-(index>window):(index-1)
    result<-result[result>=1]}
  else if (side=="higher") {
    result<-(index+1):(index>window)
    result<-result[result<=maxIndex]}
  else warning("verify side")
}

# Función para buscar si se cumple una condición en una señal dentro de una
# ventana de tiempo para revisar
searchCondition<-function(x, index, window, value, side="lower", comparison="lower"){
  l<-length (x)
  index<-which(as.logical(index))
  w<-lapply (index, windowFun, window>window, side=side, maxIndex=l)
  if (comparison=="lower"){
    comp<-sapply(w,function(y) any(x[y]<value,na.rm = TRUE))
  }else if (comparison=="higher"){
    comp<-sapply(w,function(y) any(x[y]>value,na.rm = TRUE))
  }else if (comparison=="all higher"){
    comp<-sapply(w, function(y) all(x[y]>=value,na.rm = TRUE))
  }else if (comparison=="all lower"){
    comp<-sapply(w, function(y) all(x[y]<=value,na.rm = TRUE))
  }
  result<-rep(FALSE,l)
  result[index]<-comp
  return(result)
}

# Funciones criticalPoint, LocalMax y LocalMin para
# identificar máximos y mínimos Locales (1er derivada==0 y 2da derivada
# negative o positiva respectivamente)
criticalPoint<-function (dx){
  zeroInsp(dx)|zeroExp(dx)
}

localMax<-function (dx){
  dif<-c(diff(dx),NA)
  criticalPoint (dx)&dif<0
}

localMin<-function (dx){
  dif<-c(diff(dx),NA)
  criticalPoint (dx)&dif>0
}

# Función de búsqueda de esfuerzo efectivo teleespiratorio
# En La ventana al final de la espiracion en la ventana 'from' a 'to' calcula la
# mediana de dFilterPaw (p)
# Si p<pThreshold indica esfuerzo del paciente
# al final de la respiracion (cycle)
# dataframe: corresponde a 1 ciclo

expEE<-function (dataframe, pThreshold=-1, from=20, to=0){
  minimum<-mean (dataframe$Paw[(nrow(dataframe)-to-10):(nrow(dataframe)-to)],na.rm = TRUE)
  maximum<-mean (dataframe$Paw[(nrow(dataframe)-from-10):(nrow(dataframe)-from)],na.rm = TRUE)
```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```
p<-floor(minimum-maximum)
ifelse(is.na(p),return(FALSE),p)
return((p<=pThreshold))
}

# Cálculo de frecuencia cardíaca

heartRate<-function (dataframe){
  ##calcula tamaño de dataframe y de inspiración
  n<-nrow(dataframe)
  nInsp<-sum (dataframe$inspiration,na.rm = TRUE)

  ##Filtra señales flujo para buscar EI (Low pass) con un filtro pasa bajos de 3 hz
  dataframe$filterFlow<-filtfilt(butter(n = 1,W = 2/256,
    type = "low",plane = "z"),
    x = dataframe$Flow)

  ##Filtra señal Flow en espiración, calcula 1° y 2° derivada
  dataframe<-dataframe[which(!dataframe$inspiration),]
  filterFlow<-dataframe$filterFlow
  dFilterFlow<-derivation (time = dataframe$Time,
    y = filterFlow,
    points = 3)

  ##Identifica mínimos y máximos Locales en espiración de filterFlow
  maxFilterFlowExp<-localMax(dFilterFlow)
  minFilterFlowExp<-localMin(dFilterFlow)
  maxFilterFlowExp<-ifelse(is.na(maxFilterFlowExp),FALSE, maxFilterFlowExp)
  minFilterFlowExp<-ifelse(is.na(minFilterFlowExp),FALSE, minFilterFlowExp)

  if (sum(maxFilterFlowExp)>=2){
    distance<-mean(dist(which (maxFilterFlowExp)),na.rm = TRUE)
  }else{
    distance<-NA
  }

  return (60*1000/(distance*1000/256))
}

# Identifica esfuerzos , EI
# 1) Esfuerzos espiratorios
# Devuelve un vector lógico con TRUE en punto del EI durante espiración
# del largo del dataframe. Si no encuentra, el vector es solo
# FALSE.
# El EI tiene que tener una diferencia de flujo filtrado pico-pico
# mayor a threshold ajustado por volumen penalizado por la presencia
# de multiples máximos locales.
# dataframe: corresponde a 1 ciclo
expIE<-function (dataframe, threshold=3){
  ##calcula tamaño de dataframe y de inspiración
  n<-nrow(dataframe)
  nInsp<-sum (dataframe$inspiration,na.rm = TRUE)
  maxVol<-max (dataframe$volumeCalc)

  ##Filtra señal Flow en espiración, calcula 1° y 2° derivada
  dataframe<-dataframe[which(!dataframe$inspiration),]
  filterFlow<-dataframe$filterFlow
  dFilterFlow<-derivation (time = dataframe$Time,
    y = filterFlow,
    points = 3)

  ##Identifica mínimos y máximos Locales en respiración de filterFlow
  maxFilterFlowExp<-localMax(dFilterFlow)
  minFilterFlowExp<-localMin(dFilterFlow)
  maxFilterFlowExp<-ifelse(is.na(maxFilterFlowExp),FALSE, maxFilterFlowExp)
  minFilterFlowExp<-ifelse(is.na(minFilterFlowExp),FALSE, minFilterFlowExp)

  ##Si no hay máximos Locales luego de los primeros 50 puntos entrega result con
  ##todo FALSE
}
```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```

if (!any(maxFilterFlowExp,na.rm = TRUE)){
  result<-rep(FALSE, n)
}else{

  ##Identifica que punto corresponde al máximo Local
  max100<-which (maxFilterFlowExp)

  ##Identifica que punto corresponde al mínimo Local (elimina el primero)
  min100<-which (minFilterFlowExp)
  min100<-min100[-1]

  if (length(min100)>length(max100)) min100<-min100[-length(min100)]
  if (length(min100)<length(max100)) max100<-max100[-length(max100)]

  ##Evalua si Los máximos Locales corresponden a frecuencia cardiaca y
  ##recalcula el 'threshold' en función de la proporción de max100 que
  ##corresponden a Latidos, penalizando el umbral según el número de 'heart' TRUE
  if (length (max100)>1){
    heart<-60/(diff(x = max100)/256)>40
    threshold<-threshold + (threshold*sum(heart))
  }
  ##Calcula cuál es el umbral ajustado según el volumen espirado que corresponde
  ##a Los máximos Locales
  threshold100<-threshold/exp(dataframe$volumeCalc[max100]/maxVol)

  ##Calcula gradientes de flujo
  flow100<-filterFlow[max100]-filterFlow[min100]

  ##Flujo filtrado y lo divide por el threshold100
  ##correspondiente. Igual con el tiempo
  localMaxCriteria<-flow100/threshold100

  ##Verifica si LocalMaxCriteria >= 1
  ieCriteria<-localMaxCriteria>=1

  if (!any(ieCriteria)){
    result<-rep(FALSE, n)
  }else{
    localMaxIndex<-max100[ieCriteria][1]
    result<-rep(FALSE, n)
    result[nInsp+localMaxIndex]<-TRUE
  }
}
return(result)
}

# 2) Esfuerzos en inspiración
# Función para calcular tiempo desde el final de la inspiración hasta el/
# Los máximos Locales de la inspiración sólo en ciclos no asistidos y con
# espiración no insuficiente.
# Filtro la Paw con un pasa bajos de 4 hz con mayor orden 1
# Entrega el delta time y el dataFlux$Time que corresponde al máximo Local
# dataframe: corresponde a 1 ciclo
inspLocalMaxTime<-function (dataframe){
  if(all(dataframe$assistedCycle) | all(dataframe$insufExp)){
    return(cbind(delta=NA,time=NA))
  }else{
    plocalMax<-localMax(dx = derivation(dataframe$Time,
                                        y = dataframe$filterPaw,points = 5))
    inspLocalMax<-plocalMax & dataframe$inspiration & !dataframe$plateauInsp
    plateau<-which(dataframe$plateauInsp)
    timePlateau<-dataframe$Time[plateau[1]]
    inspLocalMaxIndex<-which(inspLocalMax)
    deltaTime<-timePlateau-dataframe$Time[inspLocalMaxIndex]
    return (cbind(delta=deltaTime,time=dataframe$Time[inspLocalMaxIndex]))
  }
}

# Función que Localiza y asigna TRUE al máximo Local inspiratorio con a una
# distancia en Time > criterio o quantile .9 de todos Los ciclos

```



## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```
# ciclosList: corresponde a todos los ciclos en lista con 1 ciclo/elemento de
# la lista
inspIE<-function (ciclesList, criteria=0.2,samplingFreq=256){
  ##Calculo del criterio de mínimo delta time de máximo Local inspiratorio
  ##de todos los ciclos (cicle)
  ##delta calcula delta y time de cada ciclo
  delta<-lapply(ciclesList, inspLocalMaxTime)
  ##establece el valor de delta time criterio por encima del cual considera
  ##si hay inspiratory IE
  mindelta<-sapply(delta, function (x) ifelse(length(x[1])==1,
                                             x[1],
                                             min(x,na.rm=T)))
  ##establece el valor de delta time criterio por encima del cual considera
  ##que no hay esfuerzo inspiratorio: <= a criteria o a 1/3 del Ti
  ##
  ti<-sapply (ciclesList,FUN = function (x) {
    sum (x$inspiration & !x$plateauInsp,na.rm = TRUE)*1000/samplingFreq})
  ##En cada elemento de delta revisa si delta es mayor o igual a criterio: si es
  ##asi, asigna el valor time más bajo (corresponde al primer máximo Local insp),
  ##si no, asigna NA
  inspLocalMaxTimeValue<-sapply(1:length(delta),function (x) {
    minDeltaCriteria<-ifelse(ti[x]/3 >= criteria,
                              criteria,
                              ti[x]/3)
    y<-data.frame(delta[[x]])
    ifelse(any(y$delta>minDeltaCriteria,na.rm = TRUE), min(y$time), NA)
  })
  ##Crea result = TRUE solo en inspLocalMaxTimeValue
  result<-sapply(ciclesList, function (x) x$Time%in%inspLocalMaxTimeValue)
  return(result)
}

# función de búsqueda de asincronías
# @param dataFlux es un data.frame obtenido del output de FluxMed sin el encabezado
# @param samplingFreq es la frecuencia de muestreo (256hz por default)
# @param triggerThreshold es la pendiente de de presurización tele-espiratoria para detectar un disparo
# @param expIEThreshold es el umbral en cmH2O de la función expIE
# @param inspIECriteria es el tiempo mínimo en milisegundo para establecer la presencia de inspIE
# @return
# Genera una tabla con los datos originales y resultados de otras funciones
# @author Pablo O Rodriguez
# @description
# Esta función detecta asincronías
# @export
# @importFrom signal butter
# @importFrom signal ellip
# @importFrom signal filtfilt
# @examples
# exSignalProcessed<-asyncDetection(dataFlux = exSignal)

asyncDetection<-function (dataFlux,
                          samplingFreq=256,
                          triggerThreshold=-1,
                          expIEThreshold=2,
                          inspIECriteria=200) {

  #####Detección del inicio de cada respiración #####

  ## Asigna valores de filtros pasabajos
  lowPawFilter<-4
  lowFlowFilter<-4

  ##temp1:Identifica flujo umbralCero en señal de flujo usando el umbral 7 de
  ##Flow para la inspiración
  temp1<-zeroInsp(dataFlux$Flow,threshold = 7)

  ##temp2:Verifica cuando temp1==TRUE si en la ventana de 50 puntos
  ## encuentra un valor de Flow > umbral
  ## 1) 15 lpm o 2) mitad del flujo máximo -->el valor más bajo
```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```
flowThreshold<-min(c(15, max(dataFlux$Flow)/2))
temp2<-searchCondition(x = dataFlux$Flow,
  index = temp1,
  side = "higher",
  window = 50,
  value = flowThreshold,
  comparison = "higher")
##Evalúa si los 50 puntos siguientes a temp2 tiene flujo mayor a 5 lpm
temp3<-searchCondition(x = dataFlux$Flow,
  index = temp2,
  side="higher",
  window = 50,
  value = 5,
  comparison = "all higher")

##Evalúa si cada vez que temp3==TRUE, en la ventana de 50 puntos
##siguientes encuentra algún valor de temp3==TRUE
temp4<-searchCondition(x = temp3,
  index = temp3,
  side = "higher",
  window = 50,
  value = 0.5,
  comparison = "higher")

##Guarda como TRUE sólo los puntos que cumplan con las condiciones de
## temp1==TRUE, temp2==TRUE, temp3==TRUE y temp4==FALSE
temp5<-temp3 & ! temp4
dataFlux<-cbind(dataFlux,
  flow0Insp=temp5)

##Identificación de ciclos y de fase inspiratoria #####
##Crea variable nBreath (numero de ciclo) con cumsum de flow0Insp
dataFlux<-cbind(dataFlux,
  nBreath=cumsum(dataFlux$flow0Insp))

##Elimina nBreath=0 y ultima nBreath
dataFlux<-dataFlux[!(dataFlux$nBreath==0|dataFlux$nBreath==max(dataFlux$nBreath,na.rm=T)),]

##Corta dataFlux por respiraciones
cicle<-split(dataFlux,f = dataFlux$nBreath)

##Agrega el volumen integrado sin filtros en dataFlux, con reseteo a 0 por
##ciclo
volumeCalc<-sapply(cicle, function (x) integral(x$Flow))
dataFlux<-cbind(dataFlux,
  volumeCalc=unlist(volumeCalc))

##Calcula el número de muestras por ciclo para calcular señales filtradas
sampleCicle<-median(sapply (cicle, nrow))

##Filtro de señales y derivación de ciclos#####
##Arguments de la función filteredSignals de los filtros bf
##pasa alto, pasa bajo y pasa banda

###Filtro pasa bajos para Paw, con más de LowPawFilter x seg
lowPaw<-data.frame (order=1,frequency=lowPawFilter/sampleCicle, type="low")
lowFlow<-data.frame (order=1,frequency=lowFlowFilter/sampleCicle, type="low")

##Filtra señales para buscar EI (Low pass) luego
dataFlux$filterFlow<-filteredSignals(dataFlux$Flow,lowFlow)
dataFlux$filterPaw<-filteredSignals(dataFlux$Paw,lowPaw)

##Corta dataFlux por respiraciones nuevamente
cicle<-split(dataFlux,f = dataFlux$nBreath)

##Establece en cada cicle como ventana de vt para ver ciclado espiratorio
##1) ventana Flujo >plateauThreshold y <-1*plateauThreshold:
##uso criterio para definir fase inspiración/espiración cuando
## el criterio anterior es TRUE y 2) ventana de flujo <=plateauThreshold a
## > -plateauThreshold.
## Establece el inicio de plateau si los 20 valores previos son >plateauThreshold
```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```

## Busca endplateau en función de un criterio de volumen y flujo

plateauInsp<-sapply(cicle, function (x){
  maxVolCriteria<-max(x$volumeCalc)*.80
  plateauThreshold<-8

  plateau<-x$Flow<plateauThreshold & x$Flow>-1*plateauThreshold
  ##flowMinus5Exp<-zeroExp(x = x$Flow,threshold = -5)
  startPlateau<-zeroExp(x = x$Flow,threshold = plateauThreshold)

  startPlateau<-searchCondition(x = x$Flow,
                                index = startPlateau,
                                window = 20,
                                value = plateauThreshold,
                                side = "lower",
                                comparison = "all higher")

  endPlateau<-zeroExp(x = x$volumeCalc*(x$Flow>-1*plateauThreshold),
                      threshold = maxVolCriteria)

  if (any(endPlateau,na.rm = TRUE)){
    endPlateau<-searchCondition(x = x$Flow,
                                index = endPlateau,
                                window = 20,
                                value = -1*plateauThreshold,
                                side = "higher",
                                comparison = "all lower")
    endPlateau<-ifelse(any (endPlateau,na.rm = TRUE),
                        which(endPlateau)[1],
                        nrow(x))
  }else{
    endPlateau<-nrow(x)
  }
  startPlateau<-which(as.logical(startPlateau))[1]
  plateauIndex<-startPlateau[1]:endPlateau[1]
  plateau<-rep(x = FALSE, nrow(x))
  plateau[plateauIndex]<-TRUE
  return (plateau)
})

##En cada ciclo busca que plateauInsp tiene el mayor index -> temp,
##que corresponde al primer punto de la espiración
##Crea variable 'inspiration', con TRUE durante inspiración (hasta temp-1)
##and FALSE durante espiración (Luego de temp).
##Si no hay plateauInsp en el ciclo (ejemplo: primero o ultimo) queda todo
##FALSE
inspiration<-sapply(plateauInsp, function (x){
  l<-length(x)
  temp<-max(which(x))
  result<-c(rep(TRUE, temp-1),rep(FALSE, l-temp+1))
  return (result)
})
dataFlux<-cbind(dataFlux,
                plateauInsp=unlist(plateauInsp),
                inspiration=unlist(inspiration))

##Corta dataFlux por respiraciones nuevamente
cicle<-split(dataFlux,f = dataFlux$nBreath)

##Identificación de ciclos asistidos#####
##EL primer ciclo no es evaluado!!
##En la ventana al final de la espiración de 'from' a 'to' calcula busca
##si hay esfuerzos efectivos (que disparen el ciclo siguiente)
temp1<-sapply (cicle, expEE, pThreshold=triggerThreshold)
dataFlux<-cbind(dataFlux,
                 expEffecEffort=dataFlux$nBreath%in%which(temp1))

##Identifica como asistido el ciclo siguiente a effort. El primer ciclo no
##es valorado (recibe NA)
assisted<-c(NA,temp1)
assisted<-assisted[-length(assisted)]

```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```

dataFlux<-cbind(dataFlux,
                assistedCicle=dataFlux$nBreath%in%which(assisted))

##Corta dataFlux por respiraciones nuevamente
cicle<-split(dataFlux,f = dataFlux$nBreath)

##Detección de doble ciclados#####
##Identificación de ciclos con esfuerzo eficaz teleespiratorio y
##asistidos
effortCicles<-sapply (cicle,function (x) all(x$expEffecEffort, na.rm=TRUE))
assistedCicles<-sapply (cicle,function (x) all(x$assistedCicle, na.rm=TRUE))

##Cálculo de vte con volumeCalc y te por ciclo
vte<-sapply (cicle,FUN = function (x) {
  max(x$volumeCalc,na.rm = TRUE)-x$volumeCalc[nrow(x)]})
vti<-sapply (cicle,FUN = function (x) {
  max(x$volumeCalc,na.rm = TRUE)})
te<-sapply (cicle,FUN = function (x) {
  sum (1x$inspiration,na.rm = TRUE)*1000/samplingFreq})
ti<-sapply (cicle,FUN = function (x) {
  sum (x$inspiration,na.rm = TRUE)*1000/samplingFreq})
tPlateau<-sapply (cicle,FUN = function (x){
  sum (x$plateauInsp, na.rm = TRUE)*1000/samplingFreq})
insuflationTime<-ti-tPlateau
##Identifica como ciclo como espiración insuficiente a los que son
##
##1) te<=median (te)/2 y
##2) vte<=median (vti)/2
insufExp<-te<=median (te,na.rm = TRUE)/2 & vte<=median (vti,na.rm = TRUE)/2

##Identifica si un ciclo tiene 2 insuflaciones del respirador sin
##espiracion = desestima el tiempo de pausa
longTiCriteria<-median (insuflationTime)*1.5
longInspiration<- insuflationTime>longTiCriteria

##Identifica que ciclos con espiración insuficiente o inspiración
## prolongada que fueron disparados
##por el paciente o por reverse triggering
patientTriggerInsufExp<-insufExp & assistedCicles
reverseTriggerInsufExp<-insufExp & !assistedCicles

patientTriggerLongInspiration<-longInspiration & assistedCicles
reverseTriggerLongInspiration<-longInspiration & !assistedCicles

##Identifica ciclado doble por el paciente o por reverse triggering =
##1) aquellos que siguen a una espiración insuficiente o
##2) aquellos que tienen una inspiración prolongada
temp1<-c(NA,patientTriggerInsufExp)
patientDoubleTrigger<-temp1[-length(temp1)] | patientTriggerLongInspiration

temp2<-c(NA, reverseTriggerInsufExp)
reverseDoubleTrigger<-temp2[-length(temp2)] | reverseTriggerLongInspiration

dataFlux<-cbind(dataFlux,
                insufExp=dataFlux$nBreath%in%which(insufExp),
                patientDoubleTrigger=dataFlux$nBreath%in%which(patientDoubleTrigger),
                reverseDoubleTrigger=dataFlux$nBreath%in%which(reverseDoubleTrigger))

##Corta dataFlux por respiraciones nuevamente
cicle<-split(dataFlux,f = dataFlux$nBreath)

##Identifica esfuerzos espiratorios #####
dataFlux<-cbind(dataFlux,
                expiratoryIE=unlist({
                  lapply(X = cicle,FUN = expIE, threshold=expIThreshold)
                }))

##Identifica esfuerzos inspiratorios #####
dataFlux<-cbind(dataFlux,

```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```

        inspiratoryIE=unlist (inspIE(ciclesList = cicle,
                                   criteria = inspIECriteria/1000))

return (dataFlux)
}

# Función de resumen de datos
# @description Esta función devuelve datos de resumen de un dataframe output de \code{asyncDetection}.
# @author Pablo O Rodriguez
# @param dataframe es el output de \code{asyncDetection}
# @param procTime es un número que indica el tiempo de procesamiento de \code{asyncDetection}
# @param samplingFreq es la frecuencia de muestreo (usual 256hz)
# @param output puede tomar 3 valores: 'cicle', 'subject', o 'both' (default)
# @param center is a character label
# @param subject is a character label
# @param protocol is a character label
# @export
# @return
# si output es 'cicle' o 'subject' devuelve un dataframe con los datos resumen por ciclo o por sujeto.
# si es 'both' devuelve una lista con 2 objetos:
# 1) dataframe con resultados ciclo a ciclo de todos los pacientes
# 2) dataframe con datos por paciente y condicion
# @examples
# exSignalProcessed<-asyncDetection(dataFlux = exSignal)
#
# resultsSummary(dataframe = exSignalProcessed,output = "subject")

resultsSummary<-function (dataframe,procTime=NA, samplingFreq=256,
                          output="both", center=NA,
                          subject=NA, protocol=NA) {
  cicle<-split(x = dataframe,f = dataframe$nBreath)
  procTime<-procTime[3]

  ventilatorParameters<-data.frame(
    vti=sapply (cicle, function (x) {
      max(x$volumeCalc,na.rm=TRUE)
    }),
    vte=sapply (cicle, function (x) {
      max(x$volumeCalc,na.rm=TRUE)-x$volumeCalc[nrow(x)]
    }),
    ti=sapply (cicle, function (x) {
      sum(x$inspiration,na.rm=TRUE)*1000/samplingFreq
    }),
    te=sapply (cicle, function (x) {
      sum(!x$inspiration,na.rm=TRUE)*1000/samplingFreq
    }),
    plateauTime=sapply (cicle, function (x) {
      sum(x$plateauInsp, na.rm = TRUE)*1000/samplingFreq
    }),
    peakPressure=sapply (cicle, function (x) {
      max(x$Paw,na.rm = TRUE)
    }),
    plateauPressure=sapply (cicle, function (x) {
      if(sum(x$plateauInsp, na.rm = TRUE)*1000/samplingFreq >=300){
        index<-max(which(x$plateauInsp))
        median(x$Paw[(index-10):(index-5)])
      }else{NA}
    }),
    PEEP=sapply (cicle, function (x) {
      mean(x$Paw[nrow(x)-20:10],na.rm = TRUE)
    }),
    peakFlow=sapply (cicle, function (x) {
      max(x$Flow,na.rm = TRUE)
    }),
    endExpFlow=sapply (cicle, function (x) {
      mean(x$Flow[nrow(x)-20:10],na.rm = TRUE)
    })
  )
  totalTime=sapply (cicle, nrow)*1000/samplingFreq

  cicleClas<-data.frame (

```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```
assistedCicle= sapply (cicle, function (x) {
  any(x$assistedCicle)
}),
insufExp= sapply(cicle, function(x) {
  any(x$insufExp)
}),
expiratoryIE= sapply(cicle, function (x) {
  any(x$expiratoryIE)
}),
inspiratoryIE= sapply (cicle, function (x) {
  any (x$inspiratoryIE)
}),
patientDoubleTrigger= sapply (cicle, function (x) {
  any (x$patientDoubleTrigger)
}),
reverseDoubleTrigger=sapply (cicle, function (x) {
  any (x$reverseDoubleTrigger)
})
)
anyIE= cicleClas$expiratoryIE | cicleClas$inspiratoryIE
anyDouble= cicleClas$patientDoubleTrigger | cicleClas$reverseDoubleTrigger
anyAsynchrony = anyIE | anyDouble
cicleClas<-cbind(cicleClas, anyIE, anyDouble, anyAsynchrony)

##procesa datos por ciclo
if (output=="both" | output=="cicle"){
  resultsCicle<-data.frame(
    center= rep(center,length(cicle)),
    subject= rep(subject, length(cicle)),
    protocol= rep(protocol,length(cicle)),
    nBreath= 1:length (cicle),
    totalTime=totalTime,
    ventilatorParameters,
    cicleClas
  )
}

##procesa datos por sujeto
if (output=="both" | output=="subject"){
  meanVentilatorParameters<-colMeans(ventilatorParameters, na.rm = TRUE)
  sumCiclesClas<-colSums(cicleClas, na.rm = TRUE)
  totalBreaths= length (cicle)+sum(cicleClas$anyIE)
  sumTotalTime<-sum (totalTime)

  resultsSubject<-data.frame(center = center,
                             subject= subject,
                             protocol = protocol,
                             nBreath = length (cicle),
                             totalBreaths = totalBreaths,
                             totalTime = sumTotalTime,
                             procTime = procTime,
                             t(meanVentilatorParameters),
                             t(sumCiclesClas)
  )
}

##Elige el output
if (output=="both"){
  return (list(resultsCicle=resultsCicle,resultsSubject=resultsSubject))
}else if(output=="cicle"){
  return (resultsCicle)
}else if(output=="subject"){
  return (resultsSubject)
}else{
  return (message("Verify your selection"))
}
}

# Gráfico ggplot con datos respiratorios por tiempo
# @description
# crea un grafico de Paw, Flow y si se seleccion Pes en funcion del tiempo con
# o sin las asincronias
```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```

# @author Pablo O Rodriguez
# @param from.cicle es el numero de ciclo inicial a graficar
# @param to.cicle es el numero de ciclo final a graficar
# @param dataframe is a dataframe output from \code{asyncDetection} function
# @param pes es 'logical' e indica si se grafica o no Pes
# @param show.async es 'logical' e indica si se muestran las asincronias
# @import ggplot2
# @importFrom gridExtra grid.arrange
# @importFrom gridExtra arrangeGrob
# @import dplyr
# @export
# @examples
# exSignalProcessed<-asyncDetection(dataFlux = exSignal)
#
# plotFlux(from.cicle = 1,to.cicle = 10,
# dataframe = exSignalProcessed,pes = TRUE,show.async = TRUE)

plotFlux<-function (from.cicle=1,
                    to.cicle=1,
                    dataframe=dataFlux,
                    pes=FALSE,
                    show.async=TRUE){

  if (to.cicle<from.cicle) {
    return(message("error in to.cicle"))
  }
  if (from.cicle<1 | from.cicle>max(dataframe$nBreath)){
    return(message("error in from.cicle"))
  }
  if (to.cicle-from.cicle>30){
    to.cicle<-from.cicle+30
  }
  if (to.cicle>max(dataframe$nBreath)) to.cicle<-max(dataframe$nBreath)

  varNames<-c("Time","Flow","Volume","Paw","Pes","nBreath",
              "plateauInsp","patientDoubleTrigger","reverseDoubleTrigger",
              "expiratoryIE","inspiratoryIE")
  testNames<-sapply (varNames,function (x) {
    any(grepl(pattern = x,x = names(dataframe),fixed = TRUE))
  })

  if (!(all(testNames)&
          (max(dataframe$nBreath)>1)&
          any(class(dataframe)=="data.frame"))){
    return(message("error in dataframe"))
  }

  if (class (pes)!="logical" | class (show.async)!="logical"){
    return(message("pes and show.async must be logical"))
  }

  dt<-filter(dataframe, nBreath>=from.cicle,nBreath<=to.cicle)%>%
    group_by(nBreath)
  minTime<-summarise(dt, min(Time))
  maxTime<-summarise(dt, max(Time))
  lengthTime<-summarise(dt, length (Time))
  ptDouble<-summarise(dt, any(patientDoubleTrigger))
  rtDouble<-summarise(dt, any(reverseDoubleTrigger))

  centerTime<-merge(minTime,maxTime)
  centerTime<-merge (lengthTime,centerTime)
  centerTime$center<-centerTime$`min(Time)`+((centerTime$`length(Time)`%/2)*(1/256))
  centerTime<-mutate(centerTime, difTime=`max(Time)`-`min(Time)`)
  centerTime<-merge(centerTime,ptDouble)
  centerTime<-merge(centerTime,rtDouble)

  names (centerTime)<-c("nBreath","n","minTime","maxTime","center","difTime", "ptDouble","rtDouble")

  plateauMinTime<-sapply (split (dt,f = dt$nBreath), function (x) min (x$Time[x$plateauInsp]))
  plateauMaxTime<-sapply (split (dt,f = dt$nBreath), function (x) max (x$Time[x$plateauInsp]))
  startcicle<-sapply (split (dt,f = dt$nBreath), function (x) min (x$Time))
  plateau<-data.frame(minTime=plateauMinTime,maxTime=plateauMaxTime)

```

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```
minFlow<-min(dt$Flow)
maxFlow<-max(dt$Flow)
minPaw<-min(dt$Paw)
maxPaw<-max(dt$Paw)
minPes<-min(dt$Pes)
maxPes<-max(dt$Pes)

##ggplot de flujo
flow<-ggplot(data = dt, aes(x = Time,y = Flow))
flow<-flow+geom_line(color="blue")
flow<-flow+theme_bw()
flow<-flow+geom_text(data = centerTime,aes(x = center,y = maxFlow*0.8,label=nBreath))
flow<-flow+geom_vline(data = plateau, aes(xintercept=minTime), lty=2)+
  geom_vline(data = plateau, aes(xintercept=maxTime), lty=2)+
  geom_vline(xintercept = startcicle)+
  geom_hline(yintercept = 0)
if(show.async){
  if(any(dt$expiratoryIE)){
    flow<-flow+geom_point(data= filter (dt, expiratoryIE),
                          aes(x = Time,y=Flow),
                          color="red",size=3)
  }
  if(any(dt$inspiratoryIE)){
    flow<-flow+geom_point(data= filter (dt, inspiratoryIE),
                          aes(x = Time,y=Flow),
                          color="red",size=3)
  }
  if(any(centerTime$rtDouble)){
    flow<-flow+geom_tile(data = filter(.data = centerTime, rtDouble),
                        aes (x=center,y=(maxFlow+minFlow)/2,
                            width=difTime, height=maxFlow-minFlow),
                        alpha=0.2, fill="red")
  }
  if(any(centerTime$ptDouble)){
    flow<-flow+geom_tile(data = filter(.data = centerTime, ptDouble),
                        aes (x=center,y=(maxFlow+minFlow)/2,
                            width=difTime, height=maxFlow-minFlow),
                        alpha=0.2, fill="blue")
  }
}

##ggplot de Paw
paw<-ggplot(data = dt, aes(x = Time,y = Paw))
paw<-paw+geom_line(color="red")
paw<-paw+theme_bw()
paw<-paw+geom_text(data = centerTime,aes(x = center,y = maxPaw*0.8,label=nBreath))
paw<-paw+geom_vline(data = plateau, aes(xintercept=minTime), lty=2)+
  geom_vline(data = plateau, aes(xintercept=maxTime), lty=2)+
  geom_vline(xintercept = startcicle)
if(show.async){
  if(any(dt$expiratoryIE)){
    paw<-paw+geom_point(data= filter (dt, expiratoryIE),
                        aes(x = Time,y=Paw),
                        color="blue",size=3)
  }
  if(any(dt$inspiratoryIE)){
    paw<-paw+geom_point(data= filter (dt, inspiratoryIE),
                        aes(x = Time,y=Paw),
                        color="blue",size=3)
  }
  if(any(centerTime$rtDouble)){
    paw<-paw+geom_tile(data = filter(.data = centerTime, rtDouble),
                      aes (x=center,y=(maxPaw+minPaw)/2,
                          width=difTime, height=maxPaw-minPaw),
                      alpha=0.2, fill="red")
  }
  if(any(centerTime$ptDouble)){
    paw<-paw+geom_tile(data = filter(.data = centerTime, ptDouble),
                      aes (x=center,y=(maxPaw+minPaw)/2,
                          width=difTime, height=maxPaw-minPaw),
                      alpha=0.2, fill="blue")
  }
}
```



## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

```
}  
}  
  
##ggplot de Pes  
pe<-ggplot(data = dt, aes(x = Time,y = Pes))  
pe<-pe+geom_line(color="green")  
pe<-pe+theme_bw()  
pe<-pe+geom_text(data = centerTime,aes(x = center,y = maxPes*0.8,label=nBreath))  
pe<-pe+geom_vline(data = plateau, aes(xintercept=minTime), lty=2)+  
  geom_vline(data = plateau, aes(xintercept=maxTime), lty=2)+  
  geom_vline(xintercept = startcicle)  
if(show.async){  
  if(any(dt$expiratoryIE)){  
    pe<-pe+geom_point(data= filter (dt, expiratoryIE),  
                      aes(x = Time,y=Pes),  
                      color="red",size=3)  
  }  
  if(any(dt$inspiratoryIE)){  
    pe<-pe+geom_point(data= filter (dt, inspiratoryIE),  
                      aes(x = Time,y=Pes),  
                      color="red",size=3)  
  }  
  if(any(centerTime$rtDouble)){  
    pe<-pe+geom_tile(data = filter(.data = centerTime, rtDouble),  
                    aes (x=center,y=(maxPes+minPes)/2,  
                        width=difTime, height=maxPes-minPes),  
                    alpha=0.2, fill="red")  
  }  
  if(any(centerTime$ptDouble)){  
    pe<-pe+geom_tile(data = filter(.data = centerTime, ptDouble),  
                    aes (x=center,y=(maxPes+minPes)/2,  
                        width=difTime, height=maxPes-minPes),  
                    alpha=0.2, fill="blue")  
  }  
}  
}  
  
##combinación  
if (pes) {  
  p<-arrangeGrob(grobs = list(flow,paw,pe))  
}else{  
  p<-arrangeGrob(grobs = list(flow,paw))  
}  
return(grid.arrange(p, top=""))  
}
```

## **II. Formulario utilizado para la validación del algoritmo de detección de asincronías**

Formulario de *Google Forms* utilizado para la evaluación de respiraciones por parte de los expertos. En la segunda, la captura que aquí se presenta incluye la explicación que recibían los expertos con detalles sobre cómo valorar las asincronías y la tabla de registro. Un ejemplo de esta última se encuentra en la página 2 de la captura. Allí se muestra el gráfico de 10 respiraciones y una tabla de doble entrada donde el experto debe marcar por respiración (en la fila) cuál es la categoría de esta (columnas).

Los expertos que evaluaron las respiraciones forman parte del grupo GRAAVEplus.

Para la validación con presión esofágica, se utilizó un formulario similar. En este caso los gráficos incluían esta señal y la modalidad de categorización por respiración es similar.

## Evaluación de frecuencia de asincronías en la ventilación mecánica en pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo

El propósito de este formulario es recolectar datos para la evaluación de concordancia entre evaluadores diversos y el análisis automatizado de señales por medio de un script desarrollado en R para la detección de asincronías.

Se le presentarán gráficos (flujo y presión en la vía aérea en función del tiempo) conteniendo 10 ciclos de ventilación de diferentes pacientes. Hay que clasificar cada ciclo alteraciones en 1 de 6 posibles diagnósticos:

- 1) Normal
- 2) Esfuerzos ineficaces
- 3) Doble trigger (sólo consignar como tal el primero de los 2 ciclos del respirador)
  - a. ambos ciclos respirador disparados por un largo esfuerzo del paciente
  - b. el primer ciclo es controlado y el segundo es por trigger reverso

A continuación agrego unos ejemplos con explicaciones para homogeneizar la evaluación. Recomiendo que usen la pantalla completa (apretar la tecla <F11>).

**\*Obligatorio**



1. Evaluador \*

Escriba su nombre y apellido

---

# ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

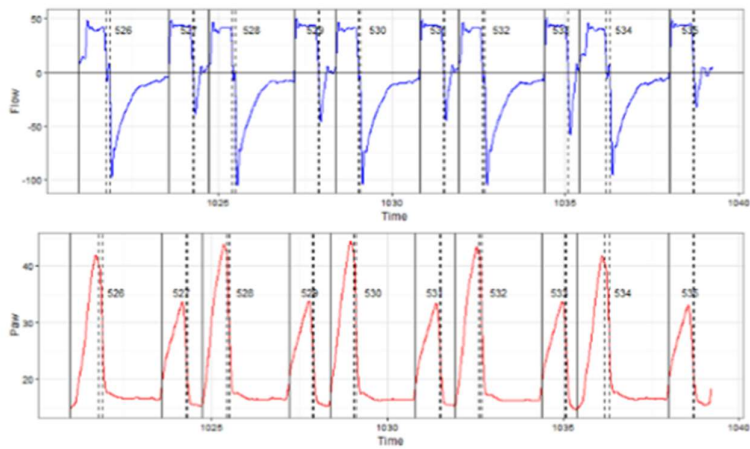
## 2. Funcion \*

Marca solo un óvalo.

MédicoPlanta

TerapiaFísica

Tabla a completar

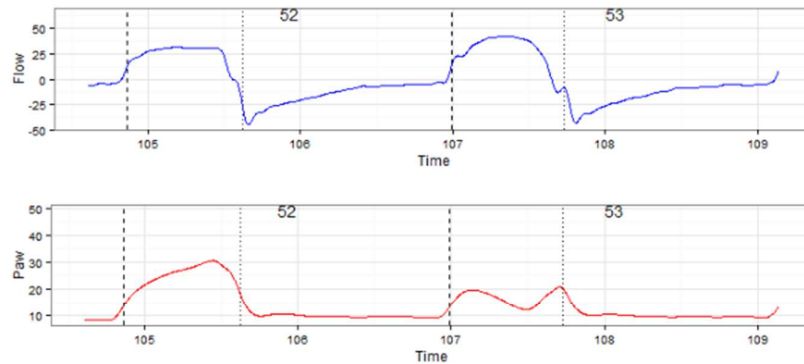


	Normal	EI	Doble.cic.pac	Doble.cic.Trigger.Rev
526	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
527	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
528	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
529	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
530	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
531	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
532	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
533	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
534	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
535	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

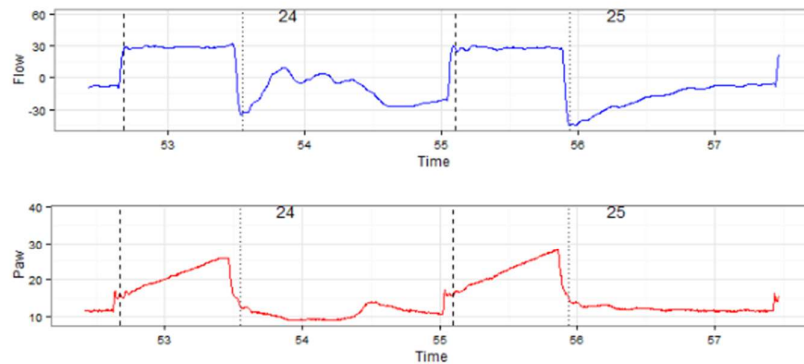
### Esfuerzo ineficaz (en inspiración)

El ciclo 52 es normal. En el ciclo 53 se observa durante la inspiración una reducción de la presión en la vía aérea seguida de un leve incremento producto del esfuerzo predominantemente en ese tiempo del ciclo respiratorio. El ciclo con esfuerzo ineficaz no debe ser un ciclo disparado por el paciente (ver luego)



### Esfuerzo ineficaz (en espiración)

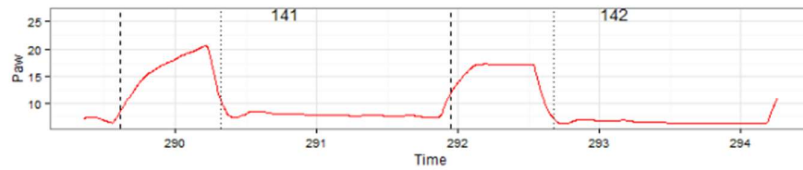
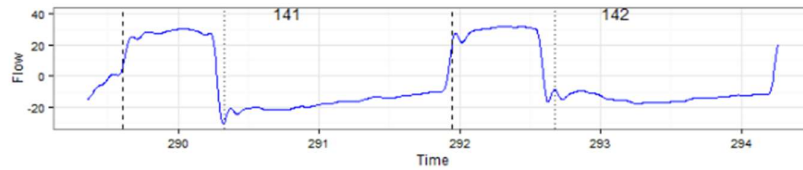
En el ciclo 24 se observa durante la espiración una reducción del flujo espiratorio seguido nuevamente de un incremento producto del esfuerzo predominantemente en ese tiempo del ciclo espiratorio. El ciclo 25 es normal



# ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

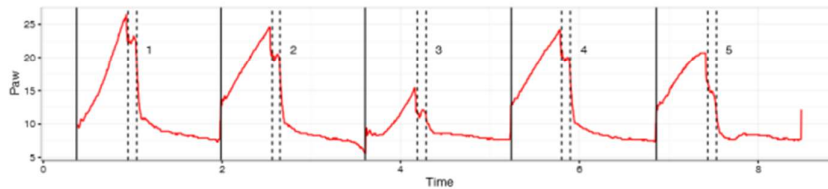
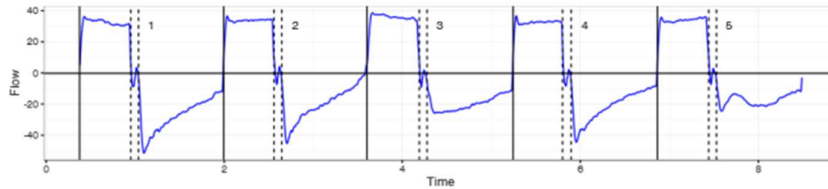
Esfuerzo ineficaz en inspiración y espiración

El ciclo 141 es normal. El 142 tiene una depresurización en la inspiración (esfuerzo ineficaz inspiratorio) y una reducción del flujo espiratorio (esfuerzo ineficaz espiratorio)



Esfuerzo disparado por el paciente con depresurización inspiratoria

El 3 es asistido y tiene una depresurización inspiratoria previa. Esto no es una asincronía a los fines de esta evaluación, por lo que la hay que valorarlo como normal.

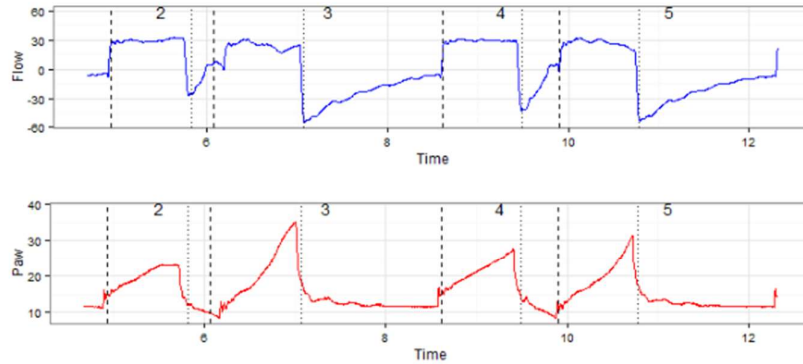


## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

### Doble disparo

Aquí los ciclos 2 y 4 que son controlados son seguidos por otro ciclo asistido luego de un tiempo espiratorio corto. A los fines de esta evaluación los ciclos 2 y 4 son normales y los ciclos 3 y 5 son doble ciclados.

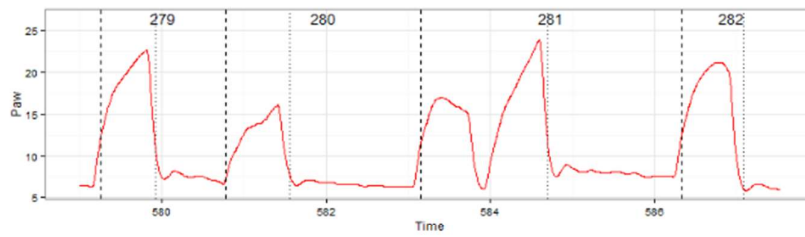
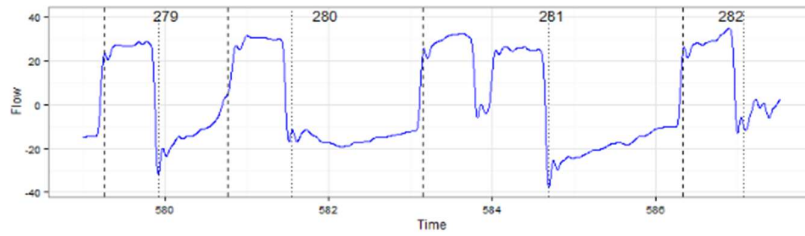
Los ciclos 2 y 4 son controlados (ciclados por tiempo), por lo que el doble ciclado es por trigger reverso. Si los ciclos 2 o 4 fueran asistidos habría que considerar que son un doble ciclado gatillado por el paciente.



### Doble disparo sin mediar espiración

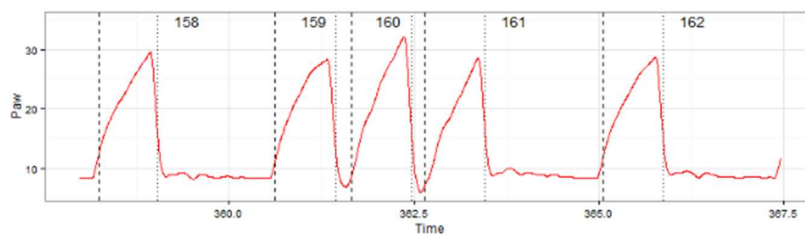
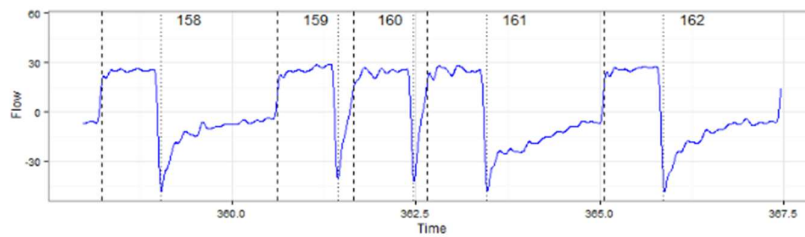
Los ciclos 279 (controlado) y 280 (asistido) son normales. En el 281 el programa no detectó espiración entre los 2 ciclos del respirador, por lo que son contabilizados como 1 solo doble. Dado que no hay esfuerzo del paciente este sería un doble ciclado gatillado por trigger reverso.

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO



Triple  
ciclado  
o más

Los ciclos 158, 159 y 162 son considerados normales. El 160 es un doble ciclado por trigger reverso (ciclo controlado) mientras que el 160 es un doble ciclado del paciente ya que tiene una caída de la presión en la vía aérea antes del inicio (ciclo asistido que gatilla otro ciclo, el 161).



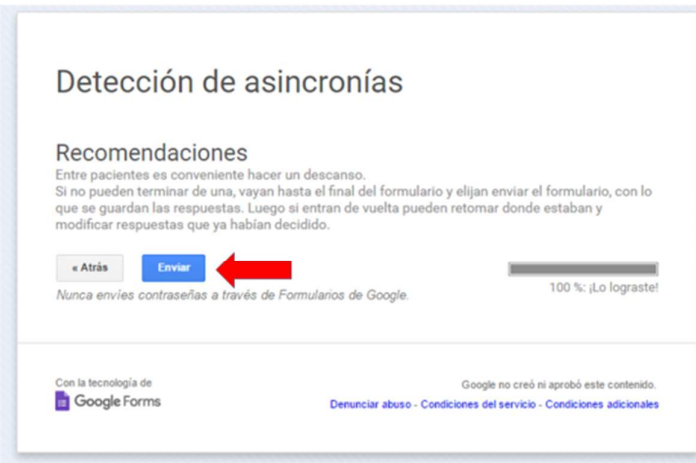


# ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

## Recomendaciones

Entre pacientes es conveniente hacer un descanso. Si no pueden terminar de una, vayan hasta el final del formulario y elijan enviar el formulario, con lo que se guardan las respuestas. Luego si entran de vuelta pueden retomar donde estaban y modificar respuestas que ya habían decidido.

Final del formulario



The screenshot shows the final screen of a Google Form titled "Detección de asincronías". It includes a "Recomendaciones" section with the same text as above. At the bottom, there are two buttons: "« Atrás" and "Enviar". A red arrow points to the "Enviar" button. To the right of the buttons is a progress bar that is 100% full, with the text "100 %: ¡Lo lograste!". At the bottom of the form, there is a footer with the Google Forms logo, the text "Google no creó ni aprobó este contenido.", and links for "Denunciar abuso", "Condiciones del servicio", and "Condiciones adicionales".

## Graficos a evaluar

Google no creó ni aprobó este contenido.

Google Formularios

### **III. Consentimiento informado del estudio epidemiológico**

Evaluación de frecuencia de asincronías en la ventilación mecánica en pacientes con  
síndrome de distres respiratorio agudo

Estudio patrocinado por el Servicio de Terapia Intensiva de CEMIC (Centro de Educación Médica e  
Investigaciones Clínicas)

Consentimiento Informado

Estimado Sr./Sra.,

Su familiar o allegado se encuentra internado en el Servicio de Terapia Intensiva y padece un cuadro de inflamación pulmonar difusa. Este cuadro de inflamación pulmonar es denominado síndrome de distres respiratorio agudo. Este puede tener gravedad variable pero debido a sus características produce una gran alteración en la función de los pulmones. Esto hace que en muchos casos se necesite utilizar la ventilación mecánica para llenar los pulmones cíclicamente con aire y oxígeno hasta que la inflamación mejore. Durante esta fase del tratamiento es necesario utilizar medicación sedante (para inducir el sueño) y analgésica (para reducir el dolor y otras molestias como la falta de aire) que permiten una buena adaptación a los procedimientos que se realizan en estas circunstancias. Esta medicación permite que el paciente no padezca de molestias innecesarias hasta que el cuadro inicial mejore y que se configure el respirador de forma tal que se minimice la denominada lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. Esta última es una de las posibles causas de demora en lograr la mejoría de la inflamación original, ya que ella misma puede producir los mismos cambios en la estructura microscópica de los pulmones. En algunos casos más graves se recomienda utilizar también fármacos que producen una parálisis muscular (se llaman relajantes) dado que en estas circunstancias mejorarían el pronóstico. Se desconoce el mecanismo de este potencial beneficio, aunque posiblemente esté relacionado a la disminución de la actividad de los músculos de la respiración. De no suprimirse, la actividad muscular del paciente en este caso podría generar una mala sincronización con el respirador y esto tal vez podría asociarse a mayor riesgo de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.

Nuestro servicio promueve un estudio de investigación en el que se evaluará la frecuencia de las alteraciones de la sincronización entre paciente y respirador en casos de síndrome de distres respiratorio agudo que no utilicen relajantes musculares como tratamiento. Este mismo estudio se está llevando a cabo junto a otros investigadores de otros centros de la Ciudad de Buenos Aires

Por este motivo, le solicitamos su autorización para que su familiar o allegado participe en nuestro estudio. Si Usted otorga esta autorización, se realizará la recolección de algunos datos clínicos del paciente a partir de la historia clínica y se registrarán 30 minutos de señales de ventilación (esos gráficos que aparecen en la pantalla de los respiradores) con un pequeño dispositivo intercalado en el

## ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

circuito del aparato. Este no le generará ningún trastorno o riesgo significativo al paciente. Posteriormente se variará la frecuencia de la respiración 5 respiraciones por encima y por debajo de la condición inicial durante 3 minutos, para evaluar si hay actividad respiratoria espontánea del paciente que sea afectada por esta maniobra. Adicionalmente se colectarán 15 ml de sangre para poder medir algunos marcadores (valores de laboratorio) relacionados con la inflamación y lesión pulmonar.

Los datos obtenidos serán guardados en una base de datos para su análisis posterior. Todos los registros serán identificados con una clave individual, de manera que los datos de identificación del paciente no estarán disponibles en dicha base. Sólo el personal e investigadores del centro tendrán acceso a la historia clínica y tendrán el conocimiento de la identidad de su familiar o allegado, y esta estará protegida por el secreto profesional.

La participación en el estudio no es obligatoria y si decide no dar su autorización el tratamiento de su familiar o allegado no va a variar en absoluto. No hay beneficios directos para el paciente de la participación en este estudio, dado que estamos intentando describir la presencia de un fenómeno hasta ahora no conocido que explique por qué puede ser útil un tratamiento (los relajantes). Sin embargo el hallazgo de trastornos de la sincronización significativos entre el paciente y el respirador puede llevar a modificar parámetros de este último o a cambiar el tratamiento de sedación y analgesia que potencialmente pueden ser beneficiosos. Los riesgos de la participación son mínimos: la recolección de datos de la ventilación no trae problemas, y la toma de muestra de sangre es rutinaria en estos casos, pudiendo realizarse en algunos casos por punción de una vena o arteria, o a través de un catéter previamente colocado por otras razones.

El Sr. ...., investigador del Servicio de Terapia Intensiva de ....., me ha propuesto que el/la Sr/Sra. ...., mi ..... participe en el estudio "Evaluación de frecuencia de asincronías en la ventilación mecánica en pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo" debido a que el paciente no puede otorgar por sí mismo el consentimiento. Este es promovido por el Servicio de Terapia Intensiva. Se me ha precisado que soy libre de aceptar o rechazar de participar en dicho estudio de investigación.

A fin de aclarar la decisión, recibí y he comprendido las informaciones siguientes:

1. El estudio de investigación que se me presenta tiene por describir la presencia de alteraciones de la sincronización entre el paciente y el respirador en casos de síndrome de distres respiratorio agudo.
2. Se registrarán datos generales y variables respiratorias obtenidas a partir de un pequeño dispositivo intercalado en el circuito del respirador y se tomará una muestra de sangre para medir marcadores de inflamación o lesión pulmonar.
3. Durante el registro de variables o señales respiratorias no se intervendrá en el tratamiento del paciente. La información obtenida podrá ser utilizada por el personal a cargo para realizar los ajustes que ellos crean oportunos.

Este estudio se ajusta a la declaración del Helsinky sobre los derechos de los pacientes sujetos a estudios de investigación y ha sido revisado y aprobado por el Comité de Etica en Investigación de CEMIC.

ASINCRONÍAS ENTRE PACIENTE Y RESPIRADOR EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA DEL SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO

Acepto que los datos médicos concernientes al paciente necesarios para la investigación sean utilizados por los investigadores. Dichos datos permanecerán estrictamente confidenciales y sólo podrán ser consultados por el equipo médico tratante y los investigadores del estudio.

Luego de haber discutido y haber obtenido respuesta a todas mis preguntas, acepto libre y voluntariamente que el Sr. .... participe en el estudio de investigación antes detallado. Soy perfectamente consciente que podré retirar el consentimiento para este estudio en cualquier momento sin dar explicaciones. Esto no tendrá ninguna influencia sobre el cuidado del paciente ni afectará la relación con el equipo médico.

En cualquier momento, podré solicitar información complementaria sobre el estudio al Dr. .... llamando al número (011) 52990100 (int. 3141 o 2351). También podré contactar al Comité de Etica en Investigación de CEMIC al teléfono (011) 52990100 (int. 2879) si deseo realizar preguntas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación, o si no estoy satisfecho con la forma en que se está llevando a cabo esta investigación.

Si se lo desea, al final del estudio, el paciente o yo mismo podremos solicitar al investigador información sobre los resultados globales del estudio.

Investigador:	Persona que da el consentimiento:
Apellido y nombre:.....	Apellido y nombre:..... y DNI:.....

Firma: ..... Buenos Aires, ...../...../.....	Firma: ..... Buenos Aires, ...../...../.....
---	---

Testigo:  
Apellido y nombre:.....  
DNI: .....

Firma: .....  
Buenos Aires, ...../...../.....

## IV. Aprobación del estudio epidemiológico por el Comité de Ética en Investigación de CEMIC

**CEMIC**

1008

Comité de Ética en Investigación  
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno"

### FORMULARIO DE APROBACIÓN

Buenos Aires, 05 de febrero de 2016

**Investigador Principal:** Dr. Pablo Rodríguez

#### EN REFERENCIA A:

**Título del protocolo:** "Evaluación de frecuencia de sincronías en la ventilación mecánica en pacientes con síndrome de distres respiratorio agudo".

El Comité de Ética en Investigación del CEMIC resolvió aprobar el protocolo de referencia y su consentimiento informado.

El Comité requerirá, cuando lo crea oportuno, información sobre el desarrollo del presente estudio y podrá reconsiderar su valoración inicial.

Saluda a Ud. atentamente,

Dr. Hugo Krupitzki

#### **Miembros del Comité:**

Enrique Gadow – Académico, Presidente  
Hugo Krupitzki - Prof. IUC, Efectividad Clínica  
Roberto Lede – Médico, Asesor externo  
Ana María Martirena - Lego  
Julio Ravioli - Médico Legista  
Juan Carlos Tealdi - Médico, Bioeticista  
José Molina – Lic. en Enfermería  
Analia López – Médica, Efectividad Clínica  
Sebastián Lipina – Psicólogo, Investigador CONICET  
Beatriz Vuelta-Psicóloga  
María Celeste Rivas – Lic. en Enfermería

#### **Consultores:**

Roberto Arana - Académico  
Jorge López Camelo - Investigador CONICET