



Tesis para optar al título de
Doctor en Ingeniería
del Instituto Tecnológico de Buenos Aires

Análisis del funcionamiento del sistema respiratorio de sujetos que requieren asistencia ventilatoria mecánica o que experimentan un compromiso en su sistema respiratorio mediante un monitor respiratorio avanzado

Autor: Ing. Matías Madorno

Director: Dr. Salvador Díaz Lobato

Codirector: Dr. Alejandro Ghersin

Buenos Aires, Argentina

Septiembre 2017

Análisis del funcionamiento del sistema respiratorio de sujetos que requieren asistencia ventilatoria mecánica o que experimentan un compromiso en su sistema respiratorio mediante un monitor respiratorio avanzado

Autor: Ing. Matías Madorno

En cumplimiento parcial de los requisitos para
optar al grado de

Doctor en Ingeniería del

Instituto Tecnológico de Buenos Aires

Buenos Aires, Argentina

Septiembre 2017

Agradecimientos

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todos aquellos que me acompañaron en el transcurso de esta tesis.

A mi director, Salvador Díaz Lobato, por su ayuda y esfuerzos para ayudarme a encausar mi proyecto para llegar a buen puerto.

A Pablo Rodriguez por las largas horas de discusión y sin quien esta tesis no hubiera sido posible.

A los profesionales que formaron y fomentaron mi carrera de investigador y me ayudaron a lo largo de toda esta aventura Guillermo Montiel, Emiliano Gogniat, Irene Telias, Gerardo Tusman, Pablo Donati, Norberto Tiribelli, Gustavo Plotnikow, Marcela Saadia Otero, Pablo Otero y Julio Raffo.

Al ITBA que es mi segundo hogar y donde hice toda mi formación académica.

A mis padres Ana y Beto por darme la curiosidad y su apoyo constante en todos mis proyectos.

A todos los profesionales que escuchaban mis preguntas extrañas y con paciencia me explicaron tantas cosas.

Resumen

Esta tesis trata sobre un tema fuertemente multidisciplinario, teniendo una base tanto en la ingeniería como en la medicina. Siendo las herramientas que disponen los profesionales de la salud para medir y tratar a los pacientes una parte importante de la medicina moderna. El avance del estado del arte de estas herramientas está dado por el desarrollo de las mismas, por el análisis que pueden hacer posible y por el beneficio que puede generar al paciente o a los usuarios.

Esta tesis está organizada con una introducción a cada tema con el objetivo de dar un repaso de las bases, pero no pretende ser una revisión extensiva, completa y detallada.

El respirador es, al mismo tiempo, una herramienta de soporte vital y potencial fuente de injuria para el paciente. Para poder manejar con seguridad este tipo de dualidad es importante la comprensión de la fisiopatología respiratoria del paciente.

El presente trabajo de tesis presenta nuevos análisis y herramientas de la información del monitoreo respiratorio. Cada capítulo tiene una introducción general sobre un aspecto del monitoreo respiratorio a tratar y se presentan los análisis y/o herramientas relacionados con el tema del capítulo. Cada capítulo avanza con los temas de los capítulos anteriores.

El aporte del presente trabajo de doctorado está plasmado en el monitor FluxMed como herramienta clínica. En concreto respecto a: su diseño y desarrollo (Capítulo 1); al análisis de la fisiopatología respiratoria mediante diferentes modelos de mecánica respiratoria, nuevas herramientas y nuevos análisis de los pacientes; al monitoreo basado en las señales de la vía aérea (Capítulo 2); al monitoreo basado en la vía aérea y la presión esofágica (Capítulos 3 y 4) y monitoreo basado en la capnografía volumétrica (Capítulo 5).

En el capítulo 1 se describen las principales técnicas de medición utilizadas en el monitoreo respiratorio y las características de los diferentes monitores de la respiración disponibles y se presenta el diseño del monitor FluxMed.

En el capítulo 2 se utiliza un modelo de sistema respiratorio de dos elementos para describir la mecánica respiratoria, se hace una breve introducción a los modos más básicos de la ventilación mecánica. Usando solo el flujo y la presión de la vía aérea se describe una nueva metodología propuesta de medición de la resistencia sin pausa teleinspiratoria y por otro lado se analiza el impacto de un metrónomo en la ventilación manual.

En el capítulo 3 se usan los modelos de tres elementos para explicar el comportamiento del pulmón y la caja torácica. Se presenta el modelo no lineal de pulmón y caja torácica propuesto y la simulación basada en este modelo.

En el capítulo 4, se explica el trabajo respiratorio y el producto presión tiempo. Se presenta la medición del porcentaje de asistencia basado en el producto presión tiempo del paciente y del respirador. Se muestra la medición del esfuerzo respiratorio realizado por pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una prueba de carga constante. Se introduce la medición automatizada del swing de presión esofágica, el producto presión tiempo y la frecuencia respiratoria usando únicamente la señal de presión esofágica.

En el capítulo 5, se describe la capnografía volumétrica. Se presenta el análisis de la presión transpulmonar e intercambio gaseoso en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo y el análisis del efecto de los diferentes niveles de presión positiva al fin de la espiración en la capnografía volumétrica.

Abstract

This thesis deals with a strongly multidisciplinary subject, having a base in both engineering and medicine. In modern medicine, it is important the tools that health professionals have available to measure and to treat patients. The advance of the state of the art of these tools is given by the development of the tool, for the analysis that can make possible and for the benefit that it can generate the patient or the users.

This thesis is organized with an introduction to each topic with the aim of giving a review of the bases, but does not pretend to be a comprehensive and detailed extensive review.

The ventilator is, at the same time, a vital support tool and potential source of injury to the patient. To be able to safely handle this type of duality, understanding the respiratory pathophysiology of the patient is important.

The present thesis presents new analyses and tools of the information from the monitoring of respiration. Each chapter has a general introduction to one characteristic of respiratory monitoring considered and presents the analyses and / or tools related to the topic viewed in the chapter. Each chapter builds up from the material seen in the previous chapters.

The contribution of this doctoral work is reflected in the FluxMed monitor as a clinical tool. Specifically regarding: the design and development of the monitor; the analysis of the respiratory pathophysiology through different models of respiratory mechanics, new tools and new analysis of patients. Monitoring based on airway signals (Chapter 2); airway and esophageal pressure monitoring (Chapters 3 and 4) and monitoring based on volumetric capnography (Chapter 5).

Chapter 1 describes the main measurement techniques used in respiratory monitoring and the characteristics of the different breathing monitors available and the design of the Flux-Med monitor is presented.

In Chapter 2 a two-element respiratory system model is used to describe respiratory mechanics, a brief introduction to the most basic modes of mechanical ventilation is made. Using only the flow and pressure of the airway, a new methodology is described for the measurement of resistance without teleinspiratory pause and the impact of a metronome on manual ventilation is analyzed.

Chapter 3 uses three-element models to explain the behavior of the lung and the chest wall. The non-linear model of the lung and rib cage is presented, and the simulation based on this model.

In chapter 4, is explained the work of breathing and the pressure time product. Presents the measurement of the percentage of assistance based on the pressure time product of the patient and the ventilator. The measurement of respiratory effort performed by patients with chronic obstructive pulmonary disease in a constant load test is shown. The automated measurement of the esophageal pressure swing, the pressure time product and the respiratory rate using only the esophageal pressure signal is introduced.

Chapter 5 describes volumetric capnography. Presents the analysis of transpulmonary pressure and gas exchange in patients with acute respiratory distress syndrome and the analysis of the effect of different levels of positive end expiratory pressure in volumetric capnography.

Contenidos

Agradecimientos	3
Resumen.....	4
Abstract.....	6
Contenidos.....	8
Aportes.....	13
Capítulo 1. Desarrollo de un monitor respiratorio avanzado	15
Medición de flujo.....	15
Medición con un transductor de flujo de orificio fijo.....	16
Medición con un transductor de flujo de orificio variable.....	17
Medición con un transductor de flujo de flujo laminar	18
Medición con un sensor de flujo de hilo caliente.....	19
Medición de la presión.....	20
Presión de la vía aérea.....	20
Presión esofágica.....	21
Presión gástrica	23
Digitalización de las señales.....	23
Sincronización de las señales.....	24
Procesamiento en tiempo real.....	25
Monitoreo de la mecánica respiratoria.....	27
Diseño del monitor de mecánica respiratoria FluxMed	29

Desarrollo.....	31
Pruebas realizadas	42
Cierre del capítulo	47
Capítulo 2. Resistencia de la vía aérea y ventilación manual	48
El sistema respiratorio	48
Modelo de dos elementos	48
Respiración espontánea.....	50
Ventilación controlada.....	51
Análisis de un ciclo respiratorio	53
Respirador	56
Anatomía de un ciclo respiratorio	56
Ventilación controlada por presión (PCV por sus siglas en inglés Pressure Control Ventilation)	57
Modo controlado por volumen (VCV por sus siglas en inglés Volume Control Ventilation)	59
VCV vs. PCV.....	61
PEEP y PEEP intrínseca (PEEPi o AutoPEEP)	61
Medición de los parámetros de mecánica respiratoria.....	64
Resistencia de la vía aérea en ventilación controlada sin usar pausa teleinspiratoria	68
Objetivo.....	69
Materiales y métodos	69
Resultados.....	72
Discusión	75

Estudio de la ventilación manual asistida por metrónomo	78
Población y métodos.....	79
Resultados.....	82
Discusión	83
Cierre del capítulo	87
Capítulo 3. Un modelo de caja torácica y pulmón no lineal.....	88
Modelos del sistema respiratorio de tres elementos.....	88
Presión esofágica	94
Modelos no lineales.....	97
Stress Index.....	103
Modelo de paciente	107
Simulación.....	109
Evaluación de la simulación	110
Cierre del capítulo	112
Capítulo 4. Esfuerzo del paciente.....	113
Producto presión tiempo.....	113
Producto presión tiempo del paciente y del respirador.....	121
Esfuerzo respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una prueba de carga constante.....	126
Materiales y métodos	127
Resultados.....	128
Discusión	133

Medición automatizada del swing de presión esofágica, producto presión-tiempo y la frecuencia respiratoria utilizando únicamente la señal presión esofágica	140
Materiales y métodos	141
Resultados.....	144
Discusión	146
Cierre del capítulo	149
Capítulo 5. Capnografía volumétrica	150
Capnografía volumétrica	150
Presión transpulmonar e intercambio gaseoso durante la titulación de PEEP decremental en pacientes con SDRA.....	160
Métodos.....	161
Sujetos y procedimientos.....	161
Mediciones	163
Análisis estadístico	165
Resultados.....	165
Mecánica del sistema respiratorio.....	166
Intercambio gaseoso.....	169
Discusión	172
Efecto de la titulación por PEEP decremental en la presión transpulmonar	173
Variaciones del intercambio gaseoso durante una titulación de PEEP decremental	175
Capnografía volumétrica en el síndrome de distrés respiratorio agudo: efecto de diferentes niveles de presión positiva de fin de espiración.....	178
Materiales y método	179

Resultados:	183
Discusión	185
Mecánica respiratoria.....	185
Espacio Muerto.	185
PEEP y espacio muerto.....	186
Cierre del capítulo	190
Capítulo 6. Conclusiones.....	191
Referencias.....	192

Aportes

El contenido de la presente tesis de doctorado fue publicado en:

Revistas:

Transpulmonary pressure and gas exchange during decremental PEEP titration in pulmonary ARDS patients. Rodriguez, P. O., Bonelli, I., Setten, M., Attie, S., Madorno, M., Maskin, L. P., & Valentini, R. (2013). *Respiratory care*,58(5), 754-763

A metronome for pacing manual ventilation in a neonatal resuscitation simulation. Cocucci, C., Madorno, M., Aguilar, A., Acha, L., Szyld, E., & Musante, G. (2015). *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*,100(1), F47-F49

Conferencias con referato:

New automated algorithm to calculate the percentage of muscle unloading during mechanical ventilation. Madorno M, Telias I, Rodríguez P, Carteaux G, Brochard L. Poster. Critical Care Canada Forum. Oct 31, 2016. Toronto, Canada

24° Congreso Argentino de Terapia Intensiva.

“Valoración de la resistencia de la vía aérea en ventilación mecánica mandatoria controlada sin utilizar una pausa telespiratoria: Estudio de Banco”

Gogniat E., Madorno M., Roux N., Rodriguez P., Midley A., Giannasi S., San Roman E.

24° Congreso Argentino de Terapia Intensiva.

“Capnografía Volumétrica en el SDRA: Efecto de diferentes Niveles de PEEP.”

Gogniat E., Ducrey M., Madorno M., Dianti J., Hagel J., Las Heras M., Roux N., Midley A., Tusman G., Giannasi S., San Roman E.

24° Congreso Argentino de Terapia Intensiva.

“Titulación de PEEP en el SDRA: ¿Qué ocurre con el espacio muerto de Bohr cuando titulamos PEEP de acuerdo a la mejor compliance estática?”

Gogniat E., Ducrey M., Madorno M., Dianti J., Hagel J., Las Heras M., Roux N., Midely A., Tusman G., Giannasi S., San Roman E.

24° Congreso Argentino de Terapia Intensiva.

“Nuevo algoritmo para la medición automatizada del swing de presión esofágica, producto presión-tiempo y frecuencia respiratoria utilizando únicamente la señal de presión esofágica”

Madorno M., Telias I., Sobrino E., Badariotti G., Montiel G.

38° Congreso de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Presentación en poster electrónico: “Análisis en tiempo real del esfuerzo respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una prueba de carga constante”

Autores: Madorno M., Saadia Otero M., Gross P., Montiel G.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 32nd Annual International Conference

Autores: Madorno M., Rodriguez P.

Trabajo: "Non-lineal respiratory systems mechanics simulation of acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation"

Indexado en PubMed (Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:232-4)

Capítulo 1. Desarrollo de un monitor respiratorio avanzado

Se describen las técnicas de medición de las variables de mecánica respiratoria y los aspectos técnicos vinculados a la adquisición de las señales para poder realizar el cálculo de los parámetros.

Se detalla el diseño del monitor FluxMed mostrando las pruebas realizadas para evaluar su precisión.

Medición de flujo

El flujo de aire que respira un paciente es una variable fisiológica que no es tan simple de medir en comparación a otras como la presión relativa a la atmósfera o la presión parcial de dióxido de carbono.

Existen varias técnicas para medir el flujo. Todas las técnicas tienen alguna desventaja, es por eso que al momento de elegir una técnica de medición de flujo, se elige el problema a lidiar en el desarrollo¹⁻⁴. Los rangos y precisiones de cada técnica dependerán de la implementación particular.

Medición con un transductor de flujo de orificio fijo

Al introducir en un tubo una restricción si se mide la diferencia de presión antes y después de la restricción se observa que el caudal es proporcional a la diferencia de presión. Esta relación no es lineal. Esta no linealidad afecta a la medición. Por un lado, por la caracterización de la curva que no es trivial. Por esta relación hace que se requiera de una medición de presión con muy alta resolución y precisión para los flujos bajos y, un rango muy alto para poder alcanzar una medición de flujos más altos. En los sensores de presión diferencial, el rango y la precisión son variables contrapuestas. Se suele expresar la precisión como un porcentaje del rango.

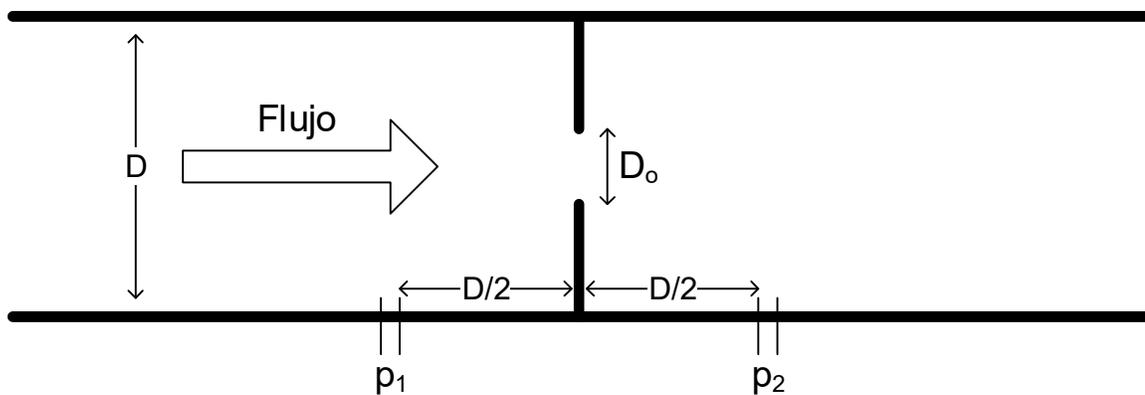


Figura 1. Esquema de un transductor de flujo de orificio fijo.

Un transductor de orificio fijo tiene la ventaja que es una pieza única. Una vez definida, la geometría de la pieza la construcción es más simple. Por ejemplo, con inyección de plástico en una matriz, por más que se debe tener en cuenta a tolerancia es un proceso relativamente simple.

Medición con un transductor de flujo de orificio variable

Un transductor de orificio variable es, en principio, similar al transductor de orificio fijo, pero con una membrana flexible que aumenta la sección del orificio a medida que aumenta el caudal de aire que circula. Al aumentar la sección a medida que aumenta el flujo compensa el comportamiento no lineal haciendo que el comportamiento del transductor como un todo sea aproximadamente lineal.

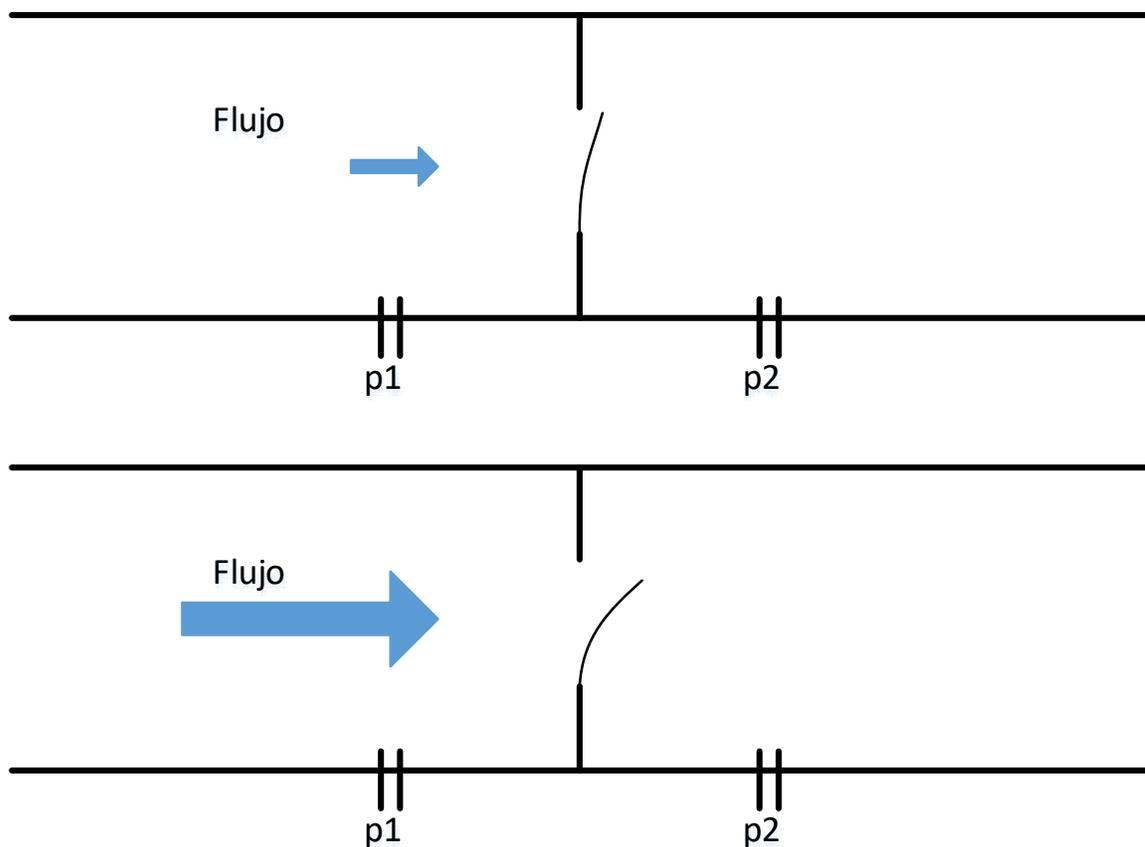


Figura 2. Esquema de un transductor de flujo de orificio variable.

Como contrapartida, el sensor de orificio variable es considerablemente más difícil de construir. Todas las membranas deben tener la misma característica y deben flexionarse de la misma manera para que los transductores sean intercambiables.

Medición con un transductor de flujo de flujo laminar

En la investigación se utilizan frecuentemente transductores de flujo laminar, comúnmente conocidos como transductores Fleisch⁵. Este tipo de transductor tiene una restricción al flujo formada por una gran cantidad de pequeños tubos puestos en paralelo. Esta disposición hace que el flujo de aire sea laminar en la pieza y, por ende, tiene un comportamiento lineal en la relación entre el flujo que circula en la pieza y la diferencia de presión que genera.

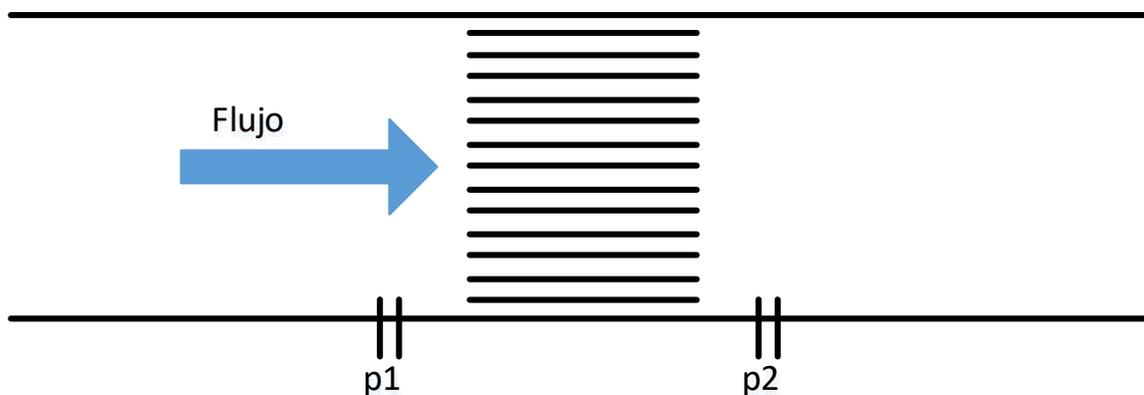


Figura 3. Esquema de un transductor de flujo de flujo laminar.

La construcción de estos transductores es más compleja, por lo que se los construye de metal, siendo estos reutilizables, obligando al usuario a desinfectar el transductor al llevarlo de un paciente a otro.

Otra cuestión para tener en cuenta es que al ser de metal y estar a temperatura ambiente (a una temperatura menor a 37 grados) puede generar condensación de agua del aire espirado. Se suele calentar el transductor para evitar esto.

Medición con un sensor de flujo de hilo caliente

La técnica de medición del flujo por hilo caliente consta de un hilo conductor colocado por donde circula el aire. Con un sistema de control se inyecta corriente en ese hilo conductor para que se mantenga a temperatura constante. Al circular el aire, el hilo tenderá a enfriarse, por lo cual el sistema de control aumenta la corriente necesaria para mantener la temperatura constante. De esta manera la corriente que aplica el sistema de control al hilo es proporcional al flujo de aire que circula.

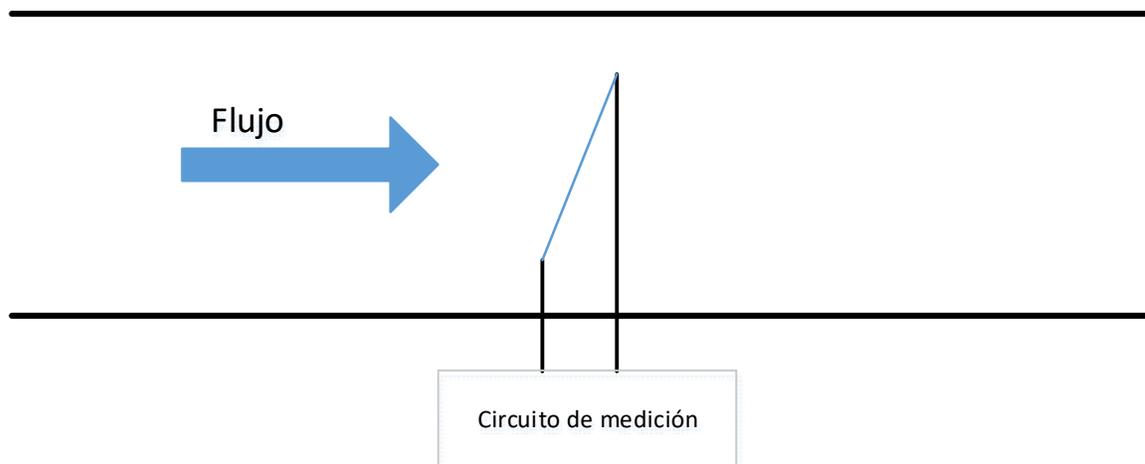


Figura 4. Esquema de un transductor de flujo de hilo caliente.

Esta técnica permite medir con bastante buena precisión. La construcción como sensor hace que no sea viable su uso como descartable. Se debe poner componentes activos en la vía donde se mide, teniendo que mitigar los posibles riesgos eléctricos si se usa en la vía aérea proximal por eventuales secreciones o condensación que alcance al sensor. Por otra parte, estos sensores por sí mismos no permiten medir el sentido del flujo, el aire circulando en un sentido u otro será igual para el sensor. También se debe tener en cuenta que la medición de flujo varía con el coeficiente calórico del aire, si el aire está saturado de agua tendrá mayor impacto térmico en el hilo caliente que si el mismo volumen de aire está seco.

Estos sensores se suelen utilizar en los respiradores. Colocados dentro del respirador, en la rama inspiratoria y en la rama espiratoria puede distinguir el sentido y puede colocar las protecciones necesarias para resguardar el sensor.

Medición de la presión

En el rango y precisión de presión que se utiliza en la medición de las presiones en la fisiología respiratoria hay comercialmente disponibles una gran cantidad de sensores de presión que permitirían medir la presión.

Presión de la vía aérea

Utilizando un sensor de presión diferencial, donde se conecta una cámara a la vía aérea y la otra cámara se deja abierta a la atmósfera se puede medir fácilmente la presión de la vía aérea^{6,7}.

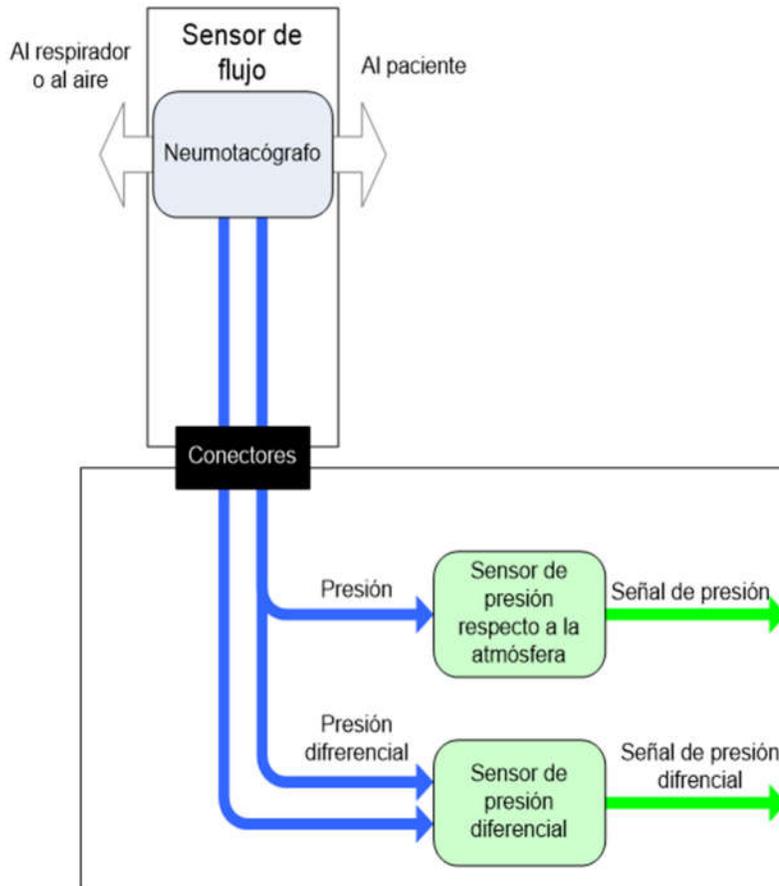


Figura 5. Esquema de conexión del neumotacógrafo al monitor de mecánica respiratoria para medir flujo y presión de la vía aérea.

Presión esofágica

Para la medición de la presión esofágica se conecta un sensor de presión diferencial que tiene una cámara abierta a la atmósfera y otra conectada a una sonda que se coloca en el esófago. Se utilizan sondas con un balón para evitar que los fluidos del esófago entren en la sonda y alteren la medición. El balón se lo infla con un volumen suficiente para asegurar que esté conectado el interior de la sonda con el interior del balón. El volumen de aire introducido al

balón debe ser menor al volumen total del balón, para evitar que la presión aumente dentro del balón por la presión de retroceso elástico del balón⁸⁻¹².

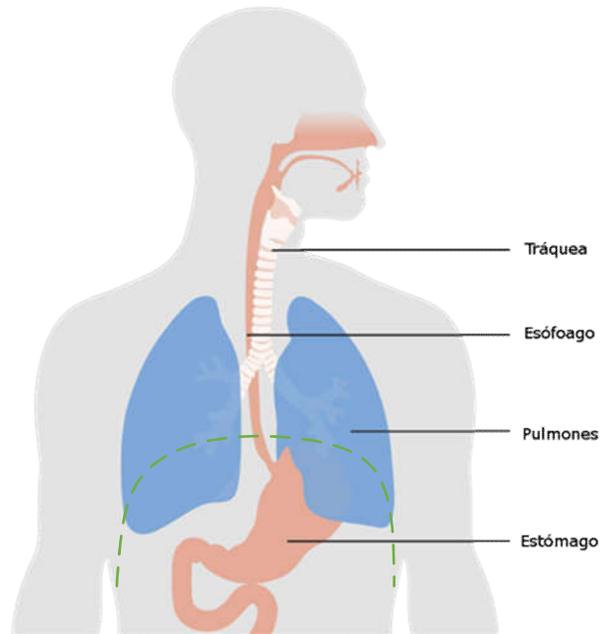


Figura 6. El esófago está en el tórax y una porción está muy cerca de la pleura. Esta imagen fue modificada de una creada por Cancer Research UK / Wikimedia Commons.

Más allá del volumen total del balón, se debe tener en cuenta que el balón está colocado en el esófago y este está naturalmente colapsado. Por lo cual, al introducir un volumen las paredes del esófago generarán una presión de retroceso elástico que afectará a la medición^{13,14}. Para la medición de la presión esofágica se recomienda usar un volumen de entre 0.1 y 1.5 ml dependiendo del tamaño del balón a usar^{10,12}.

Es sabido que las variaciones de la presión medida en el balón esofágico son equivalentes a las variaciones de presión de la pleura^{9,15-19}. Se discute si el valor absoluto de presión medido en el balón es igual a la presión de la pleura. Esto es debido a varios factores²⁰⁻²³.

Presión gástrica

Para la medición de la presión gástrica se conecta un sensor de presión diferencial que tiene una cámara abierta a la atmósfera y otra conectadas en una sonda que se coloca en el estómago.

La sonda de medición de la presión gástrica se utiliza una sonda como la de medición esofágica, colocando el balón en el estómago del sujeto. Al ser el estómago un órgano que naturalmente tiene un volumen, la limitación del inflado del balón está dada por el volumen del balón. Mientras que no se genere una presión de retroceso elástico en el balón, la medición no estará afectada. Como es necesario que haya en el balón un volumen suficiente para que estén comunicados el interior de la sonda y el interior del balón, se suele inflar el balón gástrico con mayores volúmenes que en el balón esofágico.

Digitalización de las señales

Una parte importante de los dispositivos de medición es la digitalización de las señales. Una señal continua en los valores de voltaje y continua en el tiempo, pasa a tomar valores discretos de tensión medidos a intervalos regulares.

Al hacer el muestreo temporal de una señal se debe asegurar que la velocidad de muestreo sea superior al comportamiento más rápido que se quiere estudiar de la señal. Como se sabe, del teorema de Nyquist²⁴, para evitar introducir ruido por efecto del alias se debe tener una frecuencia de muestreo que sea al menos el doble de la frecuencia más alta del espectro de la señal de entrada.

Se eligió una frecuencia de muestreo de 256Hz para asegurar tener una muy alta resolución temporal de las señales respiratorias.

Por otra parte, la digitalización de una señal obliga a que la señal tenga que tener un paso mínimo de cambio. Esto hace que en el proceso de digitalización se toma el nivel que esté más próximo a la señal. Inevitablemente al digitalizar una señal se introduce un error, el error de cuantización.

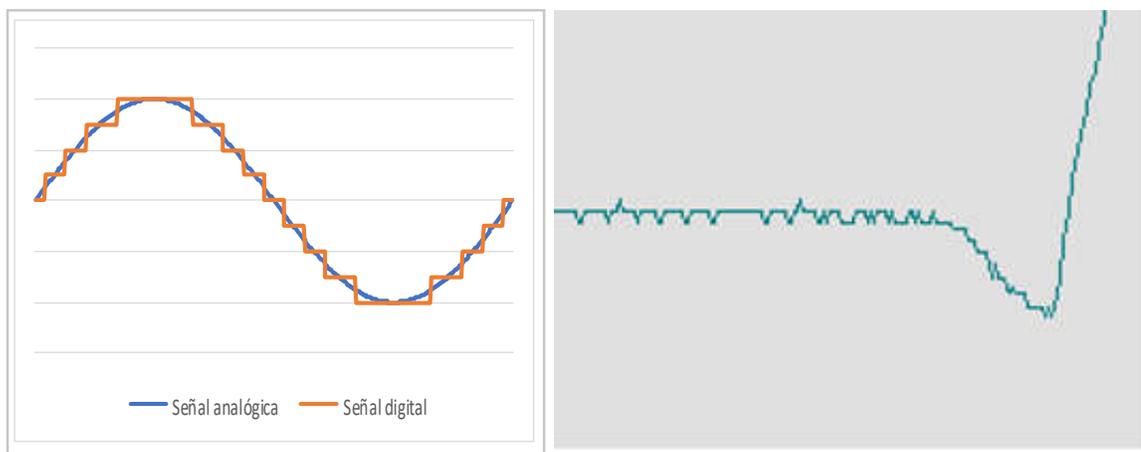


Figura 7. Ejemplo de una señal analógica digitalizada en 8 niveles (3 bits) y magnificación de una señal de presión de la vía aérea donde se observan los pasos discretos de la señal. Una señal digital tiene la ventaja que al tomar valores discretos cualquier variación menor será ignorada manteniendo el valor discreto esperado. Al momento de digitalizar una señal este paso mínimo introduce el error de cuantización^{6,25}.

Sincronización de las señales

En el análisis de la fisiología respiratorio es una cuestión crucial analizar varias señales al mismo tiempo. Esto obliga a tener especial control sobre la base de tiempo y poder asegurar

que las diferentes señales están sincronizadas entre sí. Si las señales están sincronizadas permite analizar en un mismo instante que sucede en las diferentes señales.

Dentro del monitor se utiliza un microprocesador programado para realizar cada 4 milisegundos aproximadamente ($1/256$ segundos) la adquisición de las señales. En cada intervalo de tiempo se adquiere señal de flujo, de presión en la vía aérea, la presión esofágica y la presión gástrica, se almacena en un buffer interno y se calculan las señales derivadas de estas: volumen, presión transpulmonar y presión transdiafragmática. En una segunda instancia en el software de adquisición y visualización se sincroniza con estas señales la señal de presión parcial de dióxido de carbono.

Procesamiento en tiempo real

En las unidades de cuidados intensivos se monitorean continuamente diferentes parámetros y señales fisiológicas del paciente con el objetivo de ajustar o titular el tratamiento que se le aplica al paciente. Cuanto antes se detecta una complicación mejor será el pronóstico para el paciente.

Cuando se estudia la fisiología respiratoria, es de interés poder cuantificar las diferentes métricas que se toman del paciente se pueden medir al paciente en una primera instancia y posteriormente procesar las mediciones para generar el valor a analizar. Si la información se obtiene horas o días después no es un problema porque no se busca realimentar la decisión clínica que hace el profesional.

Cuando se usa la medición para ajustar los parámetros del tratamiento, es necesario tener la información del paciente (ya sea el valor de un parámetro, una curva o una imagen) en el

momento. De forma de evaluar cómo responde el paciente a la nueva configuración y así poder llegar a la configuración del respirador que el profesional considere óptima.

El desarrollo suele ser, primero se estudia la fisiología respiratoria y se desarrollan las métricas de las diferentes propiedades, y luego se incorporan en los dispositivos de monitoreo o de tratamiento para que se pueda tener la información a la hora de tomar una decisión clínica sobre el paciente.

El equipamiento médico tiene, razonablemente, una normativa adicional que se debe cumplir, siendo que son equipos que está asociado a un paciente. Desde el caso donde la vida del paciente depende del equipo o que el profesional de la salud lo utiliza para tomar una decisión, es fundamental que se tomen los recaudos necesarios para minimizar el riesgo de los pacientes, los usuarios y cualquier persona que pueda ser afectada.

Los sistemas regulatorios de los diferentes países clasifican a los equipos médicos según el riesgo asociado y, en función de esta clasificación, realizan una evaluación más rigurosa sobre los equipos de mayor riesgo. Esto permite un uso más eficiente de los recursos de los entes regulatorios aumentando el foco en los equipos de mayor riesgo asociado.

Monitoreo de la mecánica respiratoria

El monitoreo más difundido de la mecánica respiratoria se realiza en los mismos respiradores. La mayoría de los respiradores realizan el monitoreo básico de los parámetros de mecánica respiratoria.

Existen a su vez algunos monitores de mecánica respiratoria independientes del respirador que permiten monitorear al paciente más de las prestaciones puntales que tiene el respirador que se está usando en el paciente. Una vez que se remueve el respirador del paciente también se quita el monitoreo que tiene el paciente.

Hay respiradores con herramientas de monitoreo más avanzadas, pero están limitados a una herramienta, ninguno tiene una gran variedad de herramientas avanzadas de monitoreo. Los respiradores suelen poner el foco en las herramientas para el tratamiento del paciente.

El monitor FluxMed se diseñó con un transductor de orificio fijo para medir el flujo. Utiliza tres sensores de presión diferencial respecto a la atmósfera. Uno para medir la presión de la vía aérea en el mismo transductor de flujo. Los otros dos para medir la presión en una sonda de manometría, uno para medir la presión esofágica y otro para medir la presión gástrica. A partir de la integral de la señal de flujo se obtiene la de volumen. De la diferencia entre la presión de la vía aérea y la presión esofágica se obtiene la señal de presión transpulmonar. La diferencia entre la presión esofágica y la gástrica es la presión transdifragmática. A partir de sincronizar la señal de volumen espirado y de presión parcial de dióxido de carbono se puede obtener la capnografía volumétrica utilizando el método de Bohr y Bohr-Enghoff para el cálculo del espacio muerto^{26,27}. El software FluxView y FluxReview permiten acceder fácilmente a la información de las señales registradas.

El monitor NM3 de Philips utiliza un transductor de flujo de orificio fijo para medir el flujo y un sensor de presión diferencial respecto a la presión atmosférica para medir la presión de

la vía aérea en el mismo transductor de flujo²⁸⁻³⁰. Utilizando un capnóstato mainstream utiliza solamente el método de Bohr-Enghoff para el cálculo del espacio muerto^{28,31,32}.

Si bien no se ven reflejados en el alcance de la presente tesis, algunos respiradores permiten medir algún parámetro más avanzado del monitoreo respiratorio. Algunos casos destacados son: Maquet que permite medir el Stress Index³³, CareFusion que mide el trabajo respiratorio^{34,35} y GE mide volumen pulmonar de fin de espiración³⁶.

En todos los casos salvo con el monitor FluxMed el acceso al registro de señales y parámetros no es simple.

Diseño del monitor de mecánica respiratoria FluxMed¹

El monitor de mecánica respiratoria FluxMed permite, a partir de la medición del flujo y de la presión en la vía aérea del paciente, presentar las curvas, los lazos y los parámetros que el usuario haya seleccionado.

El monitor de mecánica respiratoria FluxMed está compuesto de hardware y software. El hardware está constituido por una parte neumática y una electrónica (ver Figura 8). El diseño está realizado de forma que el microcontrolador gobierne al equipo siendo el software, que corre dentro del microcontrolador, el núcleo del equipo. Éste controla completamente el equipo, desde el muestreo de las señales al manejo de la interfaz con el usuario y el control de apagado del equipo.

El monitor de mecánica respiratoria FluxMed ha sido diseñado y desarrollado bajo estándares de calidad internacional (ISO 13485, IEC 60601-1, IEC 60601-1-2, ISO 60601-1-6, ISO 62304, ISO 62366)³⁷. Estos estándares o normas regulan los principales aspectos de seguridad tanto para el diseño como para el proceso de fabricación de los dispositivos médicos. De esta forma, se asegura que se cumplen los principales requisitos de seguridad asociados a los equipos de uso médico. Para obtener un equipo que cumpla con estas normas de calidad, es necesario analizar y aplicar las mismas desde las primeras etapas del diseño.

Las señales medidas por el equipo pasan por tres etapas: señales neumáticas, señales eléctricas analógicas y señales eléctricas digitales. Cada etapa es claramente distinguible en el diagrama en bloques del equipo (ver Figura 8).

¹ El contenido de esta sección fue publicado en el III Congreso Internacional de la Región Andina IEEE en Quito¹⁷⁸.

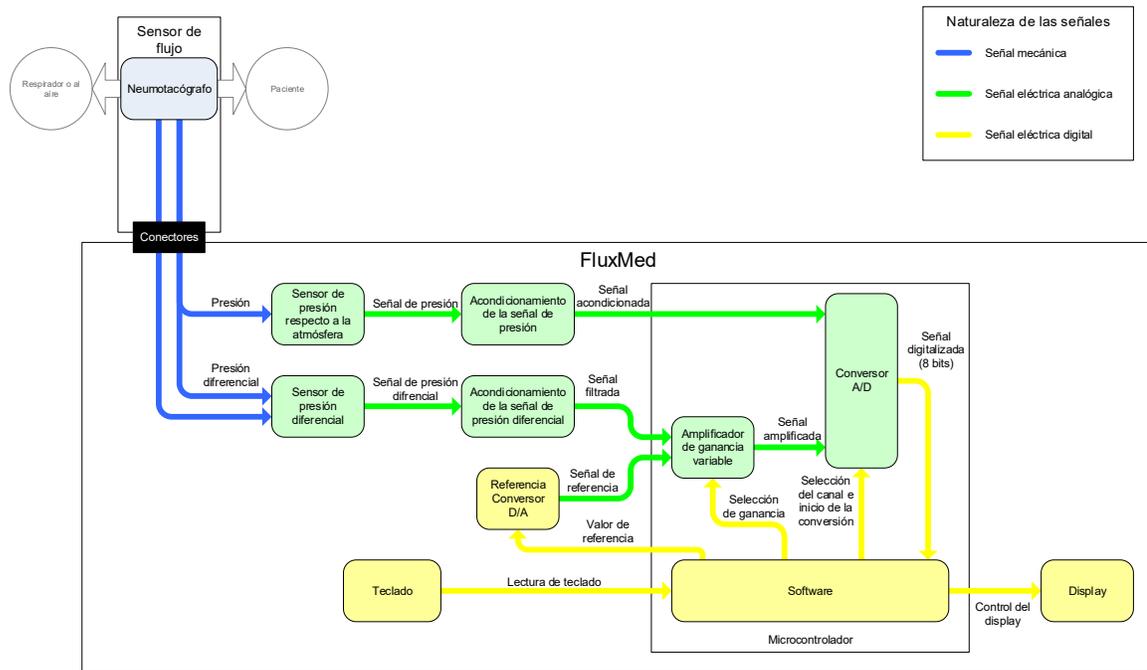


Figura 8: Diagrama en bloques del monitor FluxMed

La etapa neumática está formada por el sensor de flujo y las tubuladuras internas del equipo. Los sensores de presión transforman la señal mecánica en una señal eléctrica analógica. Se utilizaron sensores de presión diferencial amplificados y con compensación térmica. La etapa eléctrica analógica está constituida por los módulos de sensado, de acondicionamiento analógico, de amplificación, el convertor analógico digital (convertor A/D) y el convertor digital analógico (convertor D/A). Por último, la etapa digital está formada por el módulo de procesamiento en el microcontrolador, el teclado y el display.

Para el diseño del equipo se consideró que es de gran importancia en un equipo comercial la imagen del mismo. Se tuvo especial cuidado en la selección de los gabinetes para que estos además de ser de plásticos ABS anti-llama (UL94HB)³⁸, tengan buena presencia. Siguiendo el mismo fin, los teclados fueron diseñados por diseñadores profesionales.

Desarrollo

El equipo tiene cuatro grandes bloques: adquisición de las señales, procesamiento de las señales, control general, y alimentación del equipo. La adquisición de las señales y su procesamiento son los bloques determinantes dado que son los aspectos centrales de equipo, mientras que el control y la alimentación son necesarios, pero más sencillos de realizar.

La adquisición de señales del equipo consiste en la medición del flujo y la presión de la vía aérea del paciente en períodos regulares marcados por el bloque de control.

El mayor desafío del diseño y desarrollo del equipo fue la medición del flujo manteniendo una alta precisión en un amplio rango, teniendo en cuenta que la medición se realiza en la parte proximal de la vía aérea de un paciente. Realizar la medición en la vía aérea próximo al paciente brinda grandes ventajas, como independizar el monitoreo del respirador y eliminar fuentes de error como la complacencia, la resistencia y las posibles fugas de las tubuladuras del respirador. Por otro lado, realizar la medición en la porción proximal de la vía aérea acarrea, a su vez, varios inconvenientes como que las secreciones del paciente alcancen el sensor, que el volumen del sensor aumente el espacio muerto o que la resistencia a la circulación del aire introducida por el sensor deba que ser muy baja.

El método utilizado para realizar la medición de flujo consiste en un neumotacógrafo de orificio fijo. Un tubo con una placa con orificio fijo produce a ambos lados de la placa una diferencia de presión proporcional al cuadrado de la magnitud del flujo y el signo de la diferencia de presión es igual al sentido del flujo (ver Figura 1). Este método permite cuantificar la magnitud del flujo y determinar su sentido. Las secreciones producidas por el paciente lo afectan poco si estas no alcanzan las tubuladuras del sensor. Es posible establecer un proceso de fabricación no muy complejo que para producir neumotacógrafos en forma masiva y precisa.

Mientras la velocidad del fluido sea suficientemente menor a la velocidad del sonido ($V < 0.3$ Mach), la ecuación de Bernoulli para gases incompresibles describe el flujo razonablemente bien³⁹. Aplicando esta ecuación a una línea de flujo horizontal se puede obtener:

$$\Delta p = p_1 - p_2 = \frac{1}{2} \rho V_1^2 - \frac{1}{2} \rho V_2^2 \quad (1.1)$$

Donde, Δp es la diferencia de presión entre ambos lados de la placa, p_1 es la presión medida medio diámetro del tubo aguas arriba de la placa y p_2 es la presión aguas abajo de la placa. V_1 y V_2 son las velocidades del aire en los puntos p_1 y p_2 respectivamente y ρ es la densidad del aire.

Por continuidad, las velocidades pueden ser reemplazadas por las áreas de las secciones de flujo respectivos y la tasa de flujo Q . En los fluidos reales como el aire, la viscosidad y la turbulencia presente convierten la energía cinética del flujo en calor. Para tener en cuenta este hecho se agrega a la ecuación el coeficiente de ajuste C_d . Resultando:

$$Q = C_d \sqrt{\frac{2\Delta p}{\rho}} \frac{A_2}{\sqrt{1 - \left(\frac{A_2}{A_1}\right)^2}} \quad (1.2)$$

Dado que el perfil del flujo en la posición 2 aguas debajo de la placa es complejo, se aplica la siguiente sustitución, introduciendo un coeficiente de flujo C_f .

$$C_f A_o = C_d \frac{A_2}{\sqrt{1 - \left(\frac{A_2}{A_1}\right)^2}} \quad (1.3)$$

Donde A_o es el área del orificio. Finalmente, la tasa volumétrica de flujo Q para fluidos reales está dada por la ecuación:

$$Q = C_f A_o \sqrt{\frac{2\Delta p}{\rho}} \quad (1.4)$$

El coeficiente de flujo C_f es determinado por tablas de referencia armadas a partir de mediciones empíricas. Su valor va de 0.6 a 0.9 dependiendo del número de Reynolds. En la Figura 9 se ve la relación teórica entre Q y Δp .

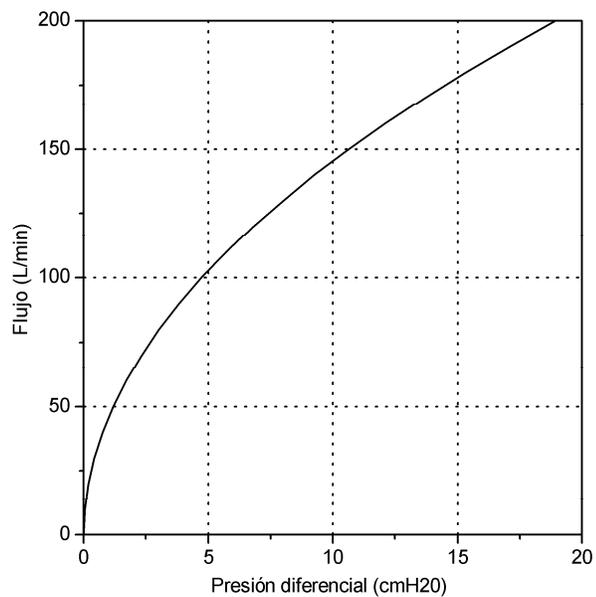


Figura 9. Curva que muestra la relación teórica entre el flujo y la presión diferencial en una placa orificio.

La resistencia introducida o, lo que es lo mismo, la caída de presión producida por el neumotacógrafo ante un flujo determinado puede ser calculada conociendo la geometría del sistema de la siguiente manera:

$$h = K \frac{V_o^2}{D_o^2} \quad (1.5)$$

Donde se observa que la resistencia h ocasionada por la placa orificio es inversamente proporcional al cuadrado del diámetro del orificio y dependerá del caudal, vinculado a la velocidad de flujo, que circula por el mismo. Es importante destacar que el valor de la constante K de proporcionalidad se obtiene a partir de valores empíricos y dependerá de los diámetros D_1 y D_2 antes y después de la placa orificio. Es fácil de ver que el peor escenario es cuando el flujo es máximo.

Utilizando las ecuaciones (1.4) y (1.5) se buscó la relación de diámetros para el neumotacógrafo que, introduciendo la resistencia más baja posible, permitiera medir con alta resolución flujos bajos y altos utilizando un sensor de presión diferencial cuya resolución es uniforme a lo largo de su rango. El diámetro interno del neumotacógrafo está dado por los conectores cónicos estandarizados de acuerdo con la norma ISO 5356-1:2004.

Para realizar la medición de flujo, la utilización de un neumotacógrafo no fue el único método analizado. Sin embargo, el resto de los métodos que se tuvieron en consideración fueron descartados por distintos motivos, que se describen a continuación.

Un tubo con una reducción en su sección que mantenga un flujo lineal, el teorema de Bernulli, permite medir la magnitud del flujo, pero no permite sentir el sentido de circulación del mismo. Midiendo el flujo con el método del hilo caliente, tampoco es posible sentir el sentido del flujo. Adicionalmente, la variación de la humedad del aire puede afectar la precisión de la medición y el hilo puede dañarse con las secreciones del paciente.

Desde el punto de vista de la utilización de un orificio, se analizaron las alternativas de un orificio fijo y uno variable. Si se utiliza este último, la relación del flujo y la diferencia de presión es más lineal, facilitando así la medición, pero el proceso de fabricación de un sensor con un orificio variable es muy complejo.

Dada la gran alinealidad de la señal de presión diferencial respecto del flujo, para mantener una medición de flujo con alta resolución en un amplio rango se realiza una amplificación

variable de la señal de presión diferencial según su valor de amplitud. Por lo tanto, el microprocesador modifica la ganancia del amplificador a tres valores $\times 1$, $\times 10$ o $\times 200$ y multiplica al valor obtenido por un factor de ajuste para la ganancia utilizada. De esta forma, todas las mediciones realizadas, independientemente de la magnificación utilizada, mantienen una escala uniforme. El valor de ganancia se lo elige en función del valor de la señal de la última muestra.

La señal de presión diferencial es magnificada y media respecto de una señal de referencia generada por un conversor digital analógico. El microcontrolador controla el conversor digital analógico del tipo R2R, estableciendo el valor referencia que es determinado en el proceso de autocalibración del equipo. De esta manera, el microcontrolador puede ajustar el valor de presión diferencial cero en forma analógica, maximizando el poder de magnificación para sensar los flujos más bajos. El ajuste de la referencia del valor de flujo cero ayuda a compensar el error sistemático. La señal de referencia es mantenida en forma constante mientras el equipo esté encendido y es modificada únicamente en el proceso de autocalibración.

El error que se produciría por la saturación de la señal amplificada no se produce dado que el amplificador no llega a saturar porque cuando la señal se aproxima a los límites del rango, se reduce la magnificación de la señal. Como la frecuencia de muestreo es mucho más alta que las frecuencias más altas de la señal, la variación entre una muestra y la siguiente no podrá saturar la señal en la magnificación elegida.

El conversor analógico digital utilizado es un conversor de aproximaciones sucesivas de 10 bits de resolución que se encuentra dentro del microcontrolador. El conversor analógico digital utiliza para las conversiones una referencia interna de 2.56 volts.

Para medir la señal de presión diferencial, el microcontrolador selecciona la ganancia a utilizar y el canal diferencial de la señal. Luego espera el tiempo necesario para que se establezca la señal en el amplificador e inicia la conversión. Finalmente se toma el valor de los 8 bits más

significativos de la medición de 10 bits, para eliminar los bits con el ruido introducido en la conversión y lo multiplica por el factor de ajuste de la ganancia utilizada.

Una vez digitalizada la señal de presión diferencial es traducida a su valor correspondiente de flujo. La relación entre la presión diferencial producida por el neumotacógrafo y el flujo es estimada con la ecuación (1.4). Esta conversión no es trivial dado que, además de no ser lineal, para determinar la ecuación (1.4) se realizaron supuestos que permiten una primera aproximación, pero contienen algunas diferencias respecto a la realidad. Por lo tanto, la manera más eficiente y efectiva de realizar la conversión de valor de la señal medida a unidades de flujo es a través de una tabla que contiene parametrizados los valores de la señal medida con su correspondiente valor en unidades de flujo.

Para obtener la máxima eficiencia en la búsqueda en la tabla de conversión a flujo se realiza una búsqueda binaria, para lo cual la tabla fue propiamente confeccionada con una cantidad de entradas igual a una potencia de 2, teniendo la tabla en este caso 256 entradas. Si el valor medido se encuentra entre dos valores de la tabla se calcula el valor de flujo realizando una interpolación lineal.

Por último, el valor de la señal de flujo es almacenado en un buffer circular de donde se lo tomará para realizar los cálculos correspondientes.

La señal de presión es medida directamente como la presión del sensor de flujo respecto de la presión atmosférica. Como la presión en la vía aérea es medida en el sensor de flujo junto a la placa orificio del neumotacógrafo, se incluye en la medición una variación en la presión producida por el flujo que circula en la placa orificio. Esta variación es corregida por el microprocesador, dado que conociendo el flujo se la puede anular completamente.

Para la medición de la presión en la vía aérea del paciente se utilizó un sensor de presión diferencial al cual se le dejó una de las entradas al aire de forma de medir la presión respecto

a la atmósfera. El sensor de presión está conectado a una de las vías del sensor de flujo del paciente, de modo que mida la presión del sensor del lado del paciente.

El rango de respuesta de la señal del sensor de presión es de 0.50 a 4.50 volts. Al hacerlo pasar por un divisor resistivo conformado por resistencias del 1%, para evitar introducir error en la señal de presión, se reduce la señal al rango de 0.25 a 2.25 volts. De esta forma, la señal se ajusta a los valores que mide el conversor analógico digital, sin tener que cambiar la referencia de 2.56 volts utilizada para la digitalización de la señal de flujo.

No es necesario incluir un filtro anti-alias dado que la señal no contiene en su espectro señales de frecuencia superior a la frecuencia de Nyquist ($f_N=128\text{Hz}$).

Para medir la señal de presión, el microcontrolador selecciona el canal del conversor analógico digital de la presión. Espera el tiempo necesario para que se establezca la señal en el conversor e inicia la conversión. Se toma el valor de los 8 bits más significativos de la medición de 10 bits, que son los más confiables de la conversión.

Una vez digitalizada la señal de presión, se le resta el valor tomado como de referencia de presión cero, obtenido en la autocalibración del equipo. Esta señal se convierte fácilmente a unidades de presión gracias a que no ha sufrido transformaciones no lineales. Se debe tener en cuenta que como la señal de presión es medida junto a la placa orificio del neumotacógrafo del sensor de flujo, acarrea una desviación producida por la circulación de aire en la placa orificio.

Analizando la presión medida con la real para distintos valores de presión y de flujo, es posible conocer la desviación generada por la placa orificio en función del flujo que circula por ella. Definiendo la función de la distorsión introducida se la puede compensar con facilidad.

Finalmente, el valor de la señal de presión es almacenado en un buffer circular de donde se lo tomará para realizar los cálculos correspondientes.

A partir de las señales de flujo y presión medidas, los parámetros y curvas son calculados. El procesamiento se encuentra dividido en capas, donde cada capa usa alguno de los parámetros calculados en las capas anteriores (ver Figura 10). La primera capa utiliza las señales generadas en la adquisición almacenadas en sus respectivos buffers. Cada capa es ejecutada en orden asegurando que los datos que se utilizan en una capa estén disponibles.

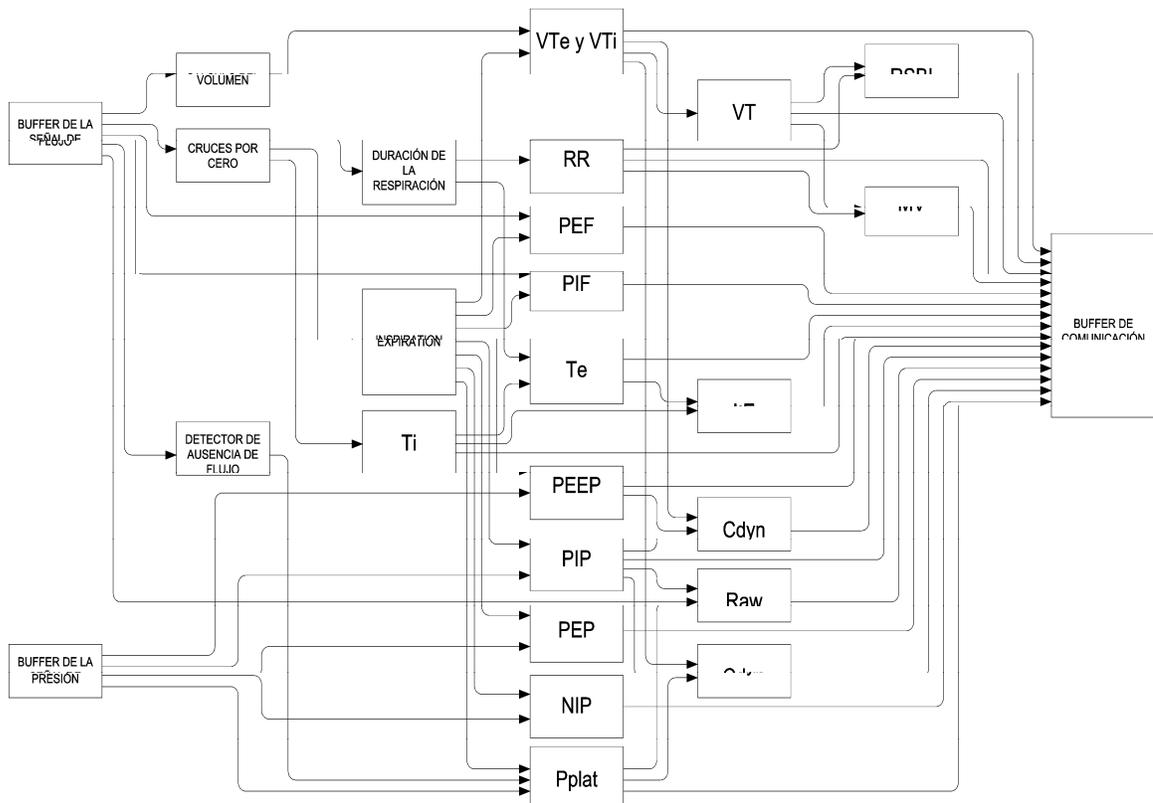


Figura 10. Vinculación de los parámetros calculados en el módulo de procesamiento. Las columnas de parámetros representan las capas.

Módulos de procesamiento de la capa 1:

- Cálculo del volumen: se integra la señal de flujo para obtener el valor de la señal de volumen.

- Detector de cruces por cero: analiza la señal de flujo para detectar cada vez que la señal cruza el cero y si el cruce es positivo o negativo. La detección espera que se cumplan dos condiciones simultáneamente, que el cruce se produzca durante un tiempo mínimo y una amplitud mínima.
- Detector de ausencia de flujo: analiza la señal de flujo para detectar los momentos en que no hay circulación de flujo.

Módulos de procesamiento de la capa 2:

- Duración de la respiración: a partir de los cruces de la señal de flujo por cero, mide la duración de cada respiración.
- Tiempo inspiratorio (T_i): a partir de los cruces de la señal de flujo por cero, mide la duración de la inspiración.
- Detector de inspiración espiración: analizando los cruces de la señal de flujo por cero determina si se encuentra en una inspiración o espiración.

Módulos de procesamiento de la capa 3:

- Frecuencia respiratoria (RR): a partir de la duración de la respiración calcula la frecuencia respiratoria.
- Tiempo espiratorio: a partir de la duración de la respiración y del tiempo inspiratorio calcula el tiempo espiratorio.
- Flujo espiratorio pico (PEF): analiza la señal de flujo durante la espiración para determinar su valor máximo.
- Flujo inspiratorio pico (PIF): analiza la señal de flujo durante la inspiración para determinar su valor máximo.

- Volumen corriente inspiratorio y espiratorio (V_{Ti} y V_{Te}): analiza la señal de volumen durante la inspiración y espiración para obtener el volumen corriente inspiratorio y espiratorio.
- Presión inspiratoria pico (PIP): analiza la señal de presión durante la inspiración para determinar su valor máximo.
- Presión espiratoria pico (PEP): analiza la señal de presión durante la espiración para determinar su valor máximo.
- Presión negativa pico (NIP): analiza la señal de presión durante la espiración para determinar el valor más negativo.
- Presión positiva al fin de la espiración (PEEP): cuando detecta el fin de la espiración analiza la señal de presión para detectar la presión positiva al fin de la espiración.
- Presión meseta (P_{plat}): si durante una pausa espiratoria, detectada por la ausencia de flujo en el fin de la inspiración, la presión se mantiene constante durante un tiempo mínimo mide su valor.
- $Ti/Ttot$: calcula el cociente tiempo inspiratorio dividido el tiempo total de la respiración.
- Presión media de la vía aérea (MAP): calcula la presión media durante de la última respiración.

Módulos de procesamiento de la capa 4:

- Volumen corriente: promedia los volúmenes corrientes de varias respiraciones.
- Relación I:E: calcula la relación del tiempo inspiratorio respecto del espiratorio.

- Complacencia dinámica (C_{dyn}): calcula el cociente del volumen corriente sobre la diferencia entre la presión inspiratoria pico y la PEEP.
- Resistencia de la vía aérea (R_{aw}): realiza el cociente de la diferencia entre la presión pico y la presión meseta dividido el valor del flujo en el momento de la presión pico.
- Complacencia estática (C_{stat}): calcula el cociente del volumen corriente inspiratorio y la diferencia entre la presión meseta y la PEEP.

Módulos de procesamiento de la capa 5:

- Índice de Tobin (RSBI)¹: calcula el cociente entre la frecuencia respiratoria y el volumen corriente.
- Volumen minuto (MV): calcula el volumen de aire respirado en un minuto para la frecuencia respiratoria y el volumen corriente dados.

El procesamiento de las señales es disparado por una interrupción y la presentación de los datos al usuario es realizada fuera de la interrupción. Para asegurar la consistencia de los valores presentados, la comunicación entre ambos módulos es realizada utilizando una variable como bandera y un buffer de comunicación. El módulo de procesamiento actualiza el buffer de comunicación si la bandera no está puesta y, una vez actualizado, pone la bandera. El módulo de visualización de datos mostrará los datos solo si la bandera está puesta y una vez utilizados los datos la remueve.

El equipo está controlado por un sistema de tiempo real. En el *foreground* corre la máquina de estados de control del sistema, lectura de teclado y presentación en pantalla. El *backend* utiliza el reloj de tiempo real del microcontrolador para disparar el proceso de adquisición y el procesamiento de las señales.

El monitor de mecánica respiratoria es multi-idioma y hasta al momento fue implementado en inglés y en español. El software fue realizado de forma que la incorporación de nuevos idiomas sea sencilla.

El circuito de alimentación del monitor FluxMed está dividido en tres partes.

La primera parte, en la versión portátil FluxMed GrH está constituida por dos pilas AA y en la versión de cabecera FluxMed Gr, es una fuente switching aislada de grado médico que provee 3.3 volts DC a partir de la red eléctrica (110-240 volts 50-60Hz).

La segunda parte, mientras la tensión de entrada esté en el rango 1.2 y 4 volts, aumenta la tensión a través de una fuente switching DC/DC boost a aproximadamente 5.15 volts. Además, cuenta con un circuito de seguridad para evitar dañar el equipo si las baterías son conectadas con la polaridad invertida.

La tercera parte del circuito de alimentación consiste en dos reguladores lineales de bajo ruido, que estabilizan el valor de la tensión de alimentación en 5 volts. El circuito analógico es alimentado a través de una bobina y un capacitor para reducir el ruido del circuito digital transmitido a través del circuito de alimentación.

De esta manera se logra un circuito de alimentación cuyo valor de alimentación es muy estable, minimizando el error introducido por los sensores por variaciones en su alimentación.

Pruebas realizadas

Los ensayos realizados consisten principalmente de la medición del flujo y la presión comparado con patrones de flujo y de presión. Se realizaron una gran cantidad de mediciones para verificar la repetitividad del equipo y se logró superar con éxito el objetivo establecido. Se

utilizó como patrón de flujo, la medición obtenida a partir del tiempo que demoraba el llenado de una campana de volumen conocido.

Los neumotacógrafos inyectados en policarbonato fueron sometidos a varias pruebas para asegurar que todas las piezas sean iguales y que pequeñas variaciones eventuales no afecten la precisión del equipo.

Como se había previsto, el flujo no es lineal quedando comprobado lo que se puede ver en la Figura 11. La curvatura para flujos positivos difiere de la curva para flujos negativos debido a la geometría del neumotacógrafo. Como el diámetro de la tubuladura es menor del lado del paciente, la curva es ligeramente diferente.

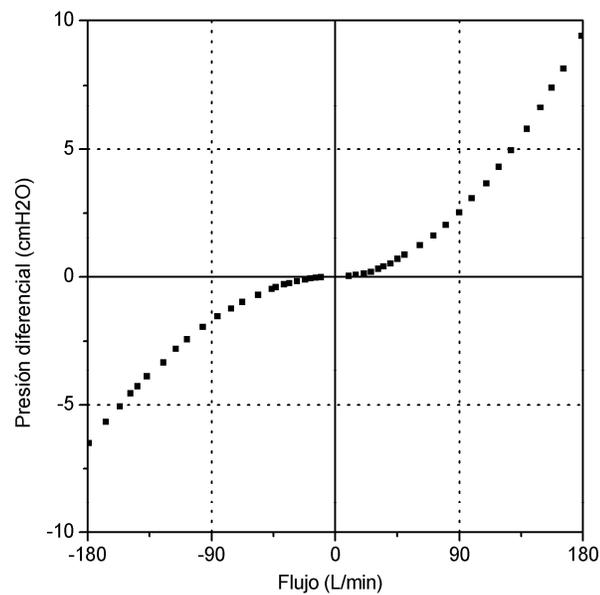


Figura 11. Valores de presión diferencial medidos para distintos valores de flujo.

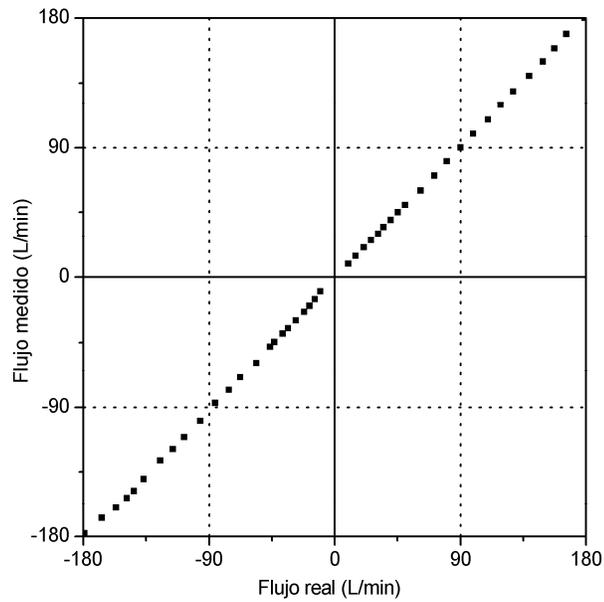


Figura 12. Valores de flujo medidos vs. valores de flujo reales.

En la Figura 12 se ve la medición de flujo respecto al valor de flujo real. Es claro que se corrigió totalmente la alinealidad introducida por el neumotraccógrafo y que el error es muy bajo. Las variaciones entre el flujo medido y el flujo real son menores a 2 L/min o al 3.5% de la lectura, el que sea mayor.

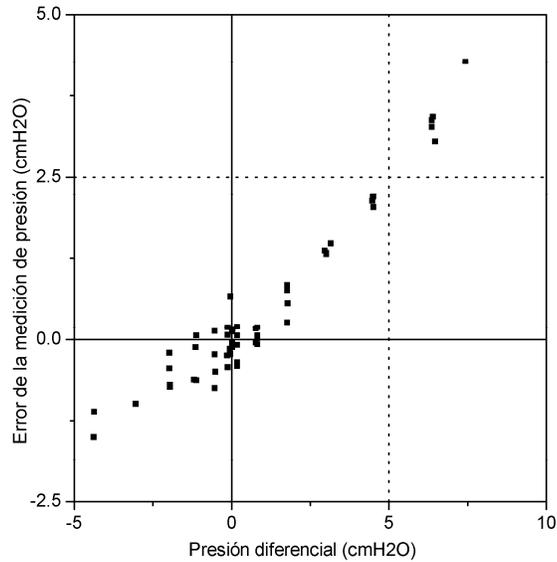


Figura 13. Distorsión introducida en la medición de la presión por la placa orificio para distintos valores de presión diferencial.

La distorsión introducida por la placa orificio en la medición de presión está presentada en la Figura 13 donde se observa claramente que el error de la medición está relacionado con la presión diferencial generada en el neumotacógrafo.

El error de la medición de presión una vez corregida la distorsión introducida por la placa orificio es de ± 0.5 cmH₂O o 3% de la medición, el que sea mayor. Este error puede verse en la Figura 14.

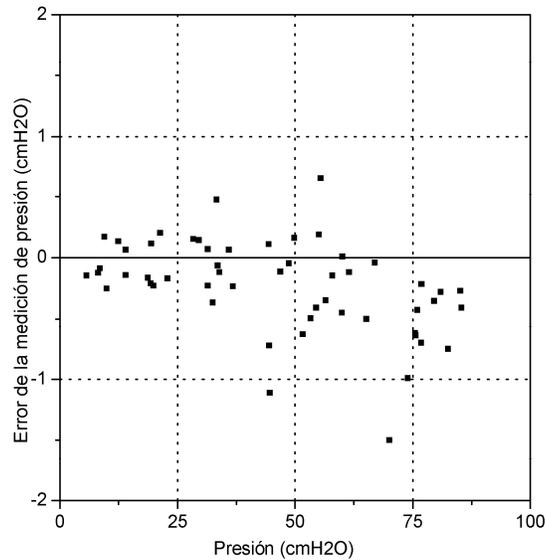


Figura 14. Error final de la medición de presión en función de la presión medido con distintos valores de flujo.

Una vez construido el equipo se realizaron pruebas en terapias intensivas de distintos hospitales y clínicas junto con los médicos especializados en la medicina respiratoria de cada institución. Los médicos que utilizaron el monitor de mecánica respiratoria quedaron ampliamente satisfechos con el equipo, tanto por las prestaciones del equipo como por facilidad de uso.

En una de las instituciones donde se realizaron pruebas fue pedido que se le incorporen tres parámetros más al equipo. El diseño del software permitió dar una respuesta rápida incorporando los parámetros en un tiempo mínimo.

Para certificar el cumplimiento de las normas de seguridad eléctrica (IEC 60601-1³⁷) el equipo fue enviado a un laboratorio para realizarle los ensayos de certificación correspondientes.

Cierre del capítulo

Se presentó el diseño del monitor FluxMed con sus evaluaciones para demostrar la precisión de sus mediciones. Los diferentes aspectos de las mediciones del monitor están relacionados con el aporte de la tesis siendo que el avance del monitoreo y de su análisis es con el fin de evaluar a los pacientes.

Es de interés conocer la tecnología usada para profundizar el conocimiento del monitoreo respiratorio que se presenta en los siguientes capítulos.

Capítulo 2. Resistencia de la vía aérea y ventilación manual

Con un modelo de sistema respiratorio de dos elementos se describe la mecánica respiratoria del paciente cuando está ventilado por el respirador. Se hace una breve introducción a los modos de ventilación mecánica más básicos.

Usando solo el flujo y la presión de la vía aérea se describe una nueva metodología propuesta de medición de la resistencia sin pausa teleinspiratoria. Por otro lado, se analiza el impacto de un metrónomo en la ventilación manual.

En esta sección se focaliza en la ventilación controlada, cuando el esfuerzo del paciente no interviene en la ventilación.

El sistema respiratorio

Modelo de dos elementos

Uno de los modelos más simples que se puede utilizar es un sistema respiratorio formado por un componente resistivo y un componente elástico. Donde el componente resistivo sigue la ley de Ohm y el componente elástico sigue la ley de Hooke. El interior del componente elástico

representa la presión alveolar, la presión en el extremo del componente resistivo es la presión de la vía aérea. El volumen del elemento elástico será el volumen del pulmón, la variación de este volumen será el volumen corriente (V_t) que está dado por el flujo de aire que entra y sale del paciente (Ver Figura 15).

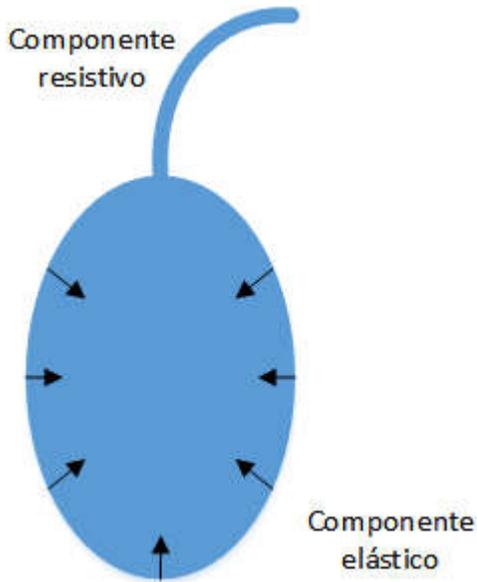


Figura 15. Modelo de sistema respiratorio de dos elementos. Está formado por un componente resistivo y un componente elástico. Las flechas muestran la fuerza de retroceso elástico cuando el cuerpo elástico tenga un volumen por encima del punto de equilibrio.

Este cuerpo elástico tiene su punto de equilibrio con un volumen, la Capacidad Residual Funcional (CRF). Para mantener el modelo simple se desprecia el tono muscular que hay cuando el sujeto está en CRF, en los pacientes anestesiados la CRF cambia.

Respiración espontánea

El análisis detallado del patrón respiratorio de la ventilación espontánea excede lo que se busca en esta sección de la tesis. Se presenta una muy breve introducción. Si se desea profundizar el tema se recomienda el trabajo de Peter Macklem ⁴⁰.

Los músculos respiratorios actúan sobre el cuerpo elástico, cambiando el volumen alveolar. Los músculos inspiratorios aumentarán el volumen mientras que los espiratorios lo disminuirán.

Partiendo del punto de equilibrio donde la presión alveolar es igual a la presión atmosférica, al ser las dos presiones iguales, el flujo es cero. Los músculos inspiratorios generan una fuerza que saca del equilibrio al cuerpo elástico, aumentando el volumen, lo que lleva a una caída de la presión alveolar. Al ser la presión alveolar menor a la atmosférica se produce un flujo de aire inspiratorio. Dada la diferencia de presión la magnitud del flujo dependerá de la resistencia de la vía aérea.

Al relajar los músculos inspiratorios la fuerza elástica comprime el aire dentro y aumenta la presión alveolar. Al ser la presión alveolar mayor a la atmosférica se genera un flujo de aire espiratorio.

En la respiración espontánea normalmente respiramos utilizando únicamente los músculos inspiratorios. Durante la inspiración con los músculos entregamos energía para quitar del equilibrio al componente elástico y para que circule el flujo inspiratorio por el componente resistivo. Esta energía almacenada en el componente elástico es librada en la espiración y es usada para que circule el flujo espiratorio por la resistencia.

Podemos utilizar los músculos espiratorios para aumentar el flujo y reducir el tiempo espiratorio. Sea porque tenemos una demanda ventilatoria aumentada y necesitamos aumentar el

flujo y reducir el tiempo espiratorio. O, simplemente, soplar una vela en una torta de cumpleaños.

La medición más básica del monitoreo respiratorio es realizada únicamente en la vía aérea, midiendo presión y flujo. Integrado el flujo se obtiene el volumen. En el caso de un paciente respirando en forma espontánea la presión en la vía aérea será siempre la atmosférica y por ende la presión es cero.

Ventilación controlada

Cuando la ventilación es realizada únicamente por el respirador, se la llama ventilación controlada. La única fuente de energía es el respirador. Siendo el respirador un dispositivo responsable de entregar y dejar salir el aire al paciente.

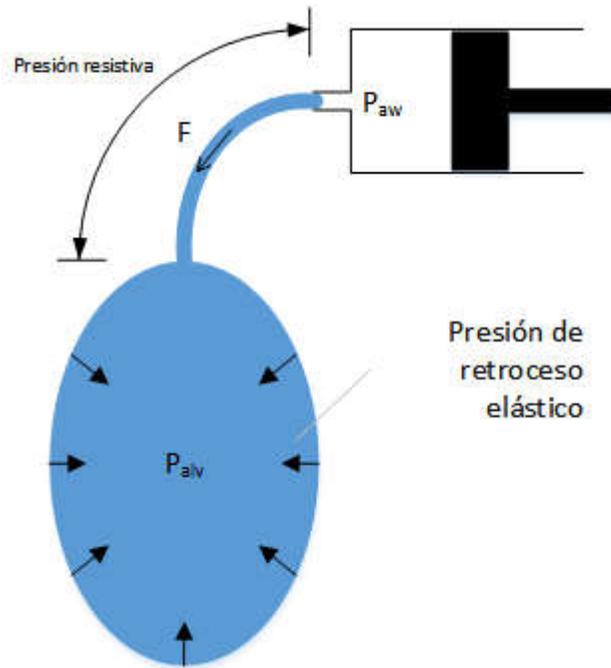


Figura 16. Presión resistiva y presión elástica en el modelo de dos elementos.

El respirador entregará un volumen de aire al paciente ya sea controlando el flujo o la presión que entrega al paciente.

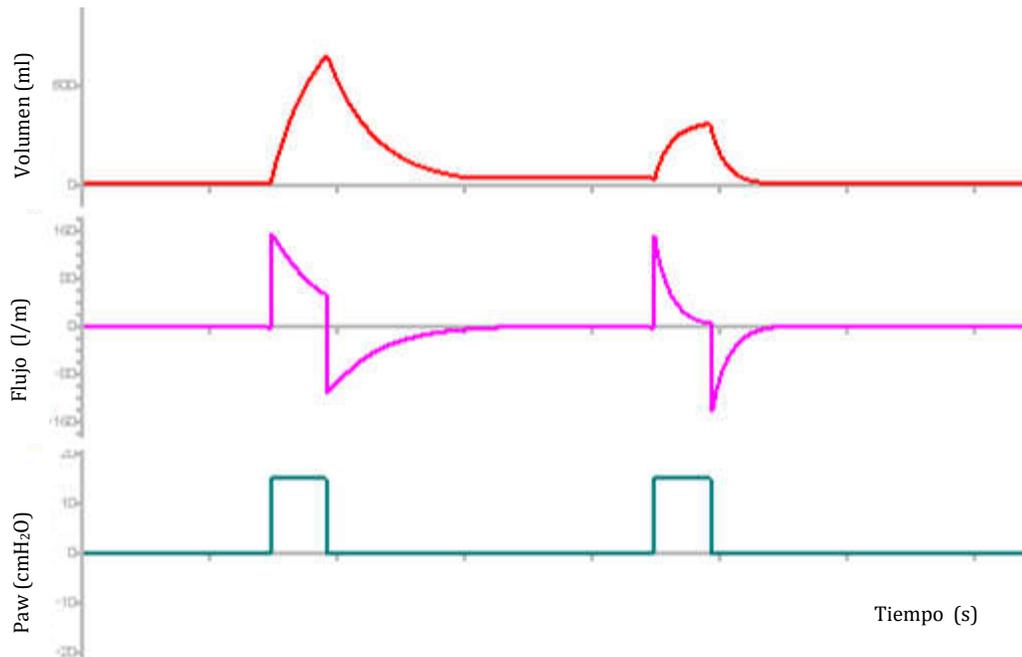


Figura 17. Señales de simulación de un paciente a partir de un modelo de dos elementos lineales

Análisis de un ciclo respiratorio

Partiendo de un sistema que está en equilibrio, cuando el respirador dispara y aumenta la presión, genera un gradiente de presión entre la vía aérea y el alveolo, este gradiente de presión generará un flujo que estará limitado por la resistencia. Se considera el sentido del flujo positivo cuando es hacia el paciente. Este flujo se convertirá en un aumento del volumen pulmonar.

Para que el volumen aumente se deben distender las estructuras elásticas del sistema respiratorio y esto hace que aumente la presión dentro del alveolo. El aumento de la presión alveolar con el volumen disminuye el gradiente de presión entre la vía aérea y el alveolo, lo cual lleva a una disminución del flujo (si la presión de la vía aérea se mantiene constante). Esto

lleva a un proceso exponencial de variación del flujo, el volumen y la presión alveolar y el gradiente de presión. Si se mantiene por tiempo suficiente se alcanzará una nueva situación de equilibrio.

Si el respirador está configurado en un modo controlado por volumen, en la fase inspiratoria controla el flujo, por lo cual generará la presión que haga falta para producir el flujo desado.

Cuando el respirador cicla, reduce la presión de la vía aérea a la presión configurada para mantener durante la espiración. Esto lleva a que ahora la presión de la vía aérea sea menor a la presión alveolar y, como las presiones en los extremos de un tubo no son iguales se genera un flujo que ahora circula desde el paciente hacia el respirador (ver Figura 18).

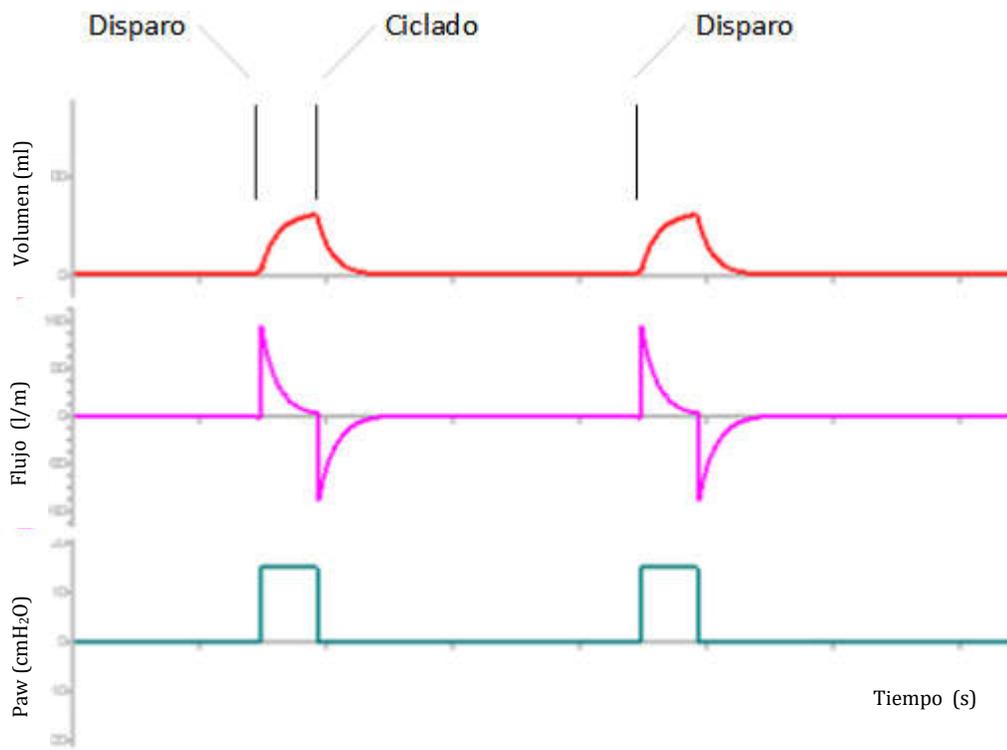


Figura 18. Fase inspiratoria y espiratoria. Disparo y ciclado. En este ejemplo el respirador está en un modo controlado por presión.

En este modelo, la presión que genera el respirador se usa para distender las estructuras elásticas del pulmón (presión de retroceso elástico P_{elast}) y para vencer el componente resistivo (presión resistiva P_{res}). Siendo la variación de la presión de la vía aérea igual a la suma de la presión resistiva y la presión de retroceso elástico.

$$\Delta P_{aw} = P_{res} + P_{elast} \quad (2.1)$$

$$\Delta P_{aw} = R \cdot F + E \cdot V \quad (2.1)$$

donde R es la resistencia del sistema respiratorio y E la elastancia del sistema respiratorio.

Dado que la variación de la presión es sobre la presión positiva de fin de espiración (llamada PEEP por la sigla en inglés de *Positive End Expiratory Pressure*). Se puede completar la ecuación como:

$$P_{aw} = R \cdot F + E \cdot V + PEEP \quad (2.3)$$

Expresado como ecuación diferencial es:

$$P_{aw} = R \cdot \frac{dV}{dt} + E \cdot V + PEEP \quad (2.4)$$

Este modelo extremadamente simple es sumamente útil para explicar y predecir el comportamiento de la mecánica respiratoria. Es el modelo que se utiliza normalmente como primera aproximación al evaluar un paciente.

Este modelo es sumamente conocido en la fisiología respiratorio se lo suele llamar ecuación de movimiento.

Respirador

El respirador es un dispositivo electro-médico activo cuya función es asistir total o parcialmente a los músculos respiratorios para realizar la ventilación mecánica.

Anatomía de un ciclo respiratorio

El respirador dispara una ventilación cuando inicia la presurización de la vía aérea. El disparo puede ser por tiempo o porque detecta un esfuerzo del paciente. El disparo está seguido por la fase de presurización que puede estar controlada por presión o por flujo. Al finalizar la presurización el respirador puede realizar una pausa inspiratoria donde el flujo es cero permitiendo medir en la vía aérea la presión alveolar. Por último, el ciclado, cuando el respirador decide finalizar la inspiración, vuelve a bajar la presión al valor de la PEEP. El ciclado puede ser por tiempo o asociado a la mecánica del paciente.

Dependiendo del modo ventilatorio cambiará los criterios disparo, presurización y de ciclado.

El respirador: ¿qué genera? ¿flujo? ¿volumen? ¿presión? Como se vio antes si genera una de estas tres variables indefectiblemente está generando las otras dos. Para generar un flujo debe variar la presión o si genera un cambio de presión generará con éste un flujo. A su vez el flujo está asociado con un volumen. Como las tres variables están relacionadas si genera una inevitablemente genera las otras dos.

El respirador sí puede elegir la variable que va a controlar, pero una vez que eligió una las demás están determinadas por la mecánica del paciente. Por ejemplo, si se decide aplicar con el respirador una presión de 15 cmH₂O, el flujo dependerá y, en consecuencia, el volumen

dependerá de la resistencia y la complacencia del paciente. Esto nos da la pauta de que conociendo cómo se comportan las demás variables, es posible conocer la mecánica respiratoria del paciente.

A grandes rasgos los respiradores tienen dos modos ventilatorios: por presión si controla la presión y por volumen si controla tanto el volumen como el flujo. Cuando el respirador controla la presión en las curvas de flujo y volumen está la información del paciente. De la misma manera cuando el respirador controla el volumen (o el flujo), la información del paciente está en la curva de presión^{2,3}.

Ventilación controlada por presión (PCV por sus siglas en inglés *Pressure Control Ventilation*)

En los modos controlados por presión, el respirador entrega el flujo necesario para mantener la presión que se establece como objetivo. Por lo tanto, el flujo (y el volumen) dependerá de las características mecánicas del sistema respiratorio del paciente. El operador del respirador establece un nivel de presión durante la inspiración y un nivel de presión durante la espiración (PEEP). Un tiempo inspiratorio y una frecuencia inspiratoria⁴¹.

La frecuencia determinará el tiempo total del ciclo respiratorio, durante el tiempo inspiratorio aplicará la presión establecida durante la inspiración y durante el resto del ciclo aplicará la PEEP.

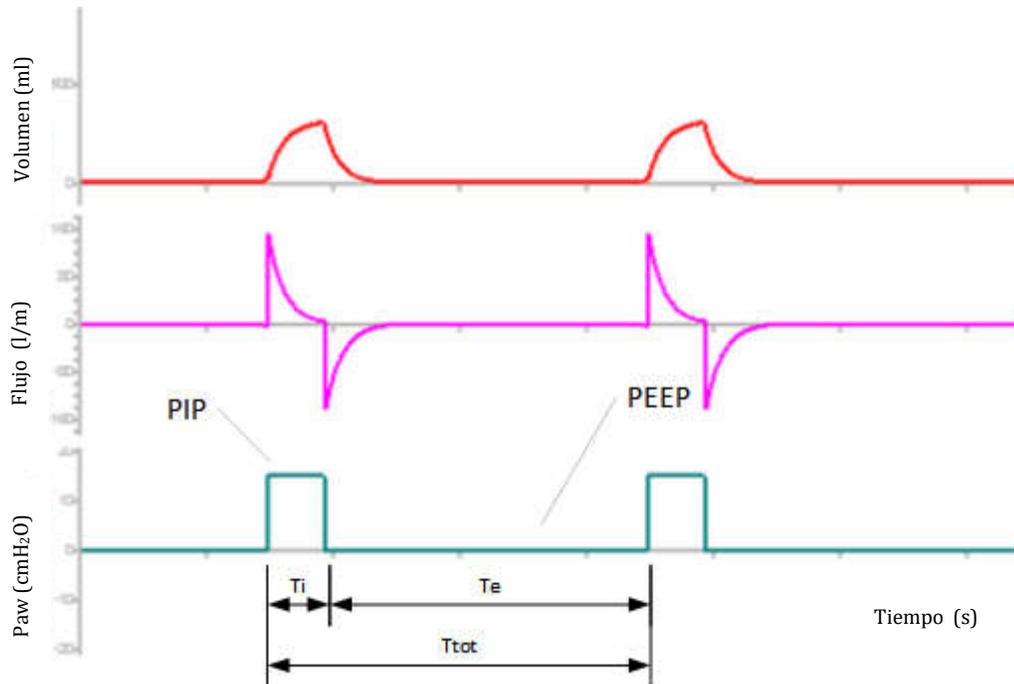


Figura 19. PCV. Tiempo inspiratorio, tiempo espiratorio y tiempo total.

Veamos un ejemplo: Si el paciente es ventilado con una presión de 8 cmH₂O de presión inspiratoria y 0 cmH₂O de PEEP. Con una frecuencia de 12 respiraciones por minuto y un tiempo inspiratorio de 0.8 segundos.

Partiendo del punto de equilibrio en 0 cmH₂O en la vía aérea, no hay flujo en el sistema y la presión alveolar es de 0 cmH₂O, igual a la presión atmosférica. Al disparar el respirador lleva la presión de la vía aérea a la presión inspiratoria, de 8 cmH₂O en este ejemplo. Al tener una presión más alta en la vía aérea del paciente que en el alvéolo se genera un flujo inspiratorio. La magnitud del flujo estará dada por la resistencia del tubo. Al avanzar el tiempo este flujo se convierte en un volumen que entra en el sistema respiratorio. El volumen distiende las estructuras elásticas generando una presión de retroceso elástico, que aumenta la presión alveolar. Al aumentar la presión alveolar se reduce la diferencia de presión entre la vía aérea y el alvéolo por lo que el flujo se reduce. Esto lleva a que el volumen aumente más lentamente, pero mientras aumente el volumen, aumentará la presión alveolar reduciendo el flujo aún

más. Cuando la presión de retroceso elástico se hace igual a la presión aplicada por el respirador la presión alveolar es igual a la de la vía aérea. Es por esto que, si se mantiene el nivel de presión durante el tiempo suficiente, el flujo se hace igual a cero.

Cuando el respirador cicla, disminuirá la presión al nivel de PEEP configurado en el respirador. Al ser la presión alveolar mayor a la presión de la vía aérea, se genera un flujo de aire espiratorio. Este flujo dependerá de la diferencia de presión y de la resistencia. A medida que el volumen del sistema respiratorio disminuye, se reduce la distensión de las estructuras elásticas disminuyendo la presión alveolar. Esto hace que el flujo disminuya a medida que se reduce el volumen llegando a un flujo cero cuando la presión alveolar se hace igual a la presión de la vía aérea⁴².

Modo controlado por volumen (VCV por sus siglas en inglés *Volume Control Ventilation*)

Con el avance de la tecnología los respiradores integraron en sus equipos sistemas de control más avanzados. Esto permitió usar como variable de control la señal de flujo, y por ende controlando el volumen provisto.

Para controlar la señal de flujo, el respirador generará la presión necesaria para poder mantener el flujo deseado. Por lo tanto, la presión en la vía aérea dependerá de las características mecánicas del paciente⁶.

El operador del respirador debe configurar cómo será la señal de flujo durante la inspiración. Dependiendo del fabricante del respirador puede variar cómo se define esta señal. Podrá ser

definiendo por ejemplo con el volumen a entregar, el flujo al que se lo va a entregar y la duración de la pausa. Otra posibilidad es con el volumen a entregar, la frecuencia respiratoria y la proporción de la duración de la inspiración y la espiración (Relación I:E)³.

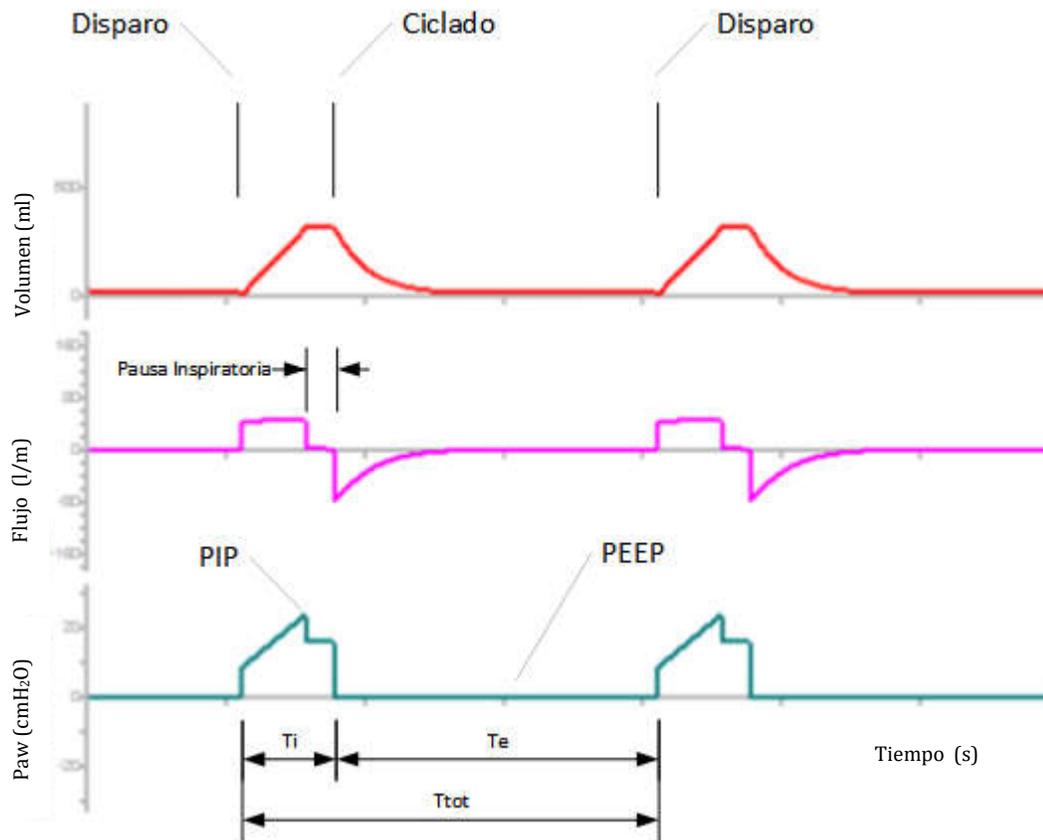


Figura 20. VCV fase inspiratoria y espiratoria

Cuando el respirador dispara aplica la presión necesaria para que el flujo inspiratorio sea igual al programado. Este flujo se convertirá en volumen a medida que pase el tiempo, el aumento del volumen dentro del sistema respiratorio distiende las estructuras aumentando la presión alveolar. Si la presión alveolar aumenta el flujo tenderá a disminuir, así que el respirador debe aumentar la presión en la vía aérea a medida que aumenta el volumen para man-

tener el flujo en el valor deseado. Si está configurada una pausa inspiratoria, una vez entregado el volumen programado el respirador, por lo que dure la pausa, no entregará volumen ni permitirá que el volumen salga⁴².

En la espiración el respirador cicla y mantiene en la vía aérea la presión espiratoria. Al ser la presión alveolar mayor a la de la vía aérea, se genera un flujo espiratorio de la misma manera que en el modo PCV. La espiración es siempre controlada por presión. El algoritmo de control tiene como objetivo mantener el nivel de PEEP, y esto es un método de control de presión.

VCV vs. PCV

No hay una clara ventaja entre los modos VCV y PCV⁴³. PCV es un modo que tolera mejor las fugas de aire del paciente, mientras de en VCV es más fácil de medir la mecánica respiratoria. Ambos modos son ampliamente usados².

PEEP y PEEP intrínseca (PEEPi o AutoPEEP)

Cuando el sistema está en reposo, sin que el paciente haga fuerza y sin que el respirador aplique presión, tiene un volumen. Este volumen se lo llama capacidad residual funcional. Cuando se aplica una PEEP externa, el punto de fin de espiración tiene un volumen superior a la CRF. Al final de la espiración, si el flujo se hace cero, la presión alveolar se hace igual a la PEEP. Esto implica que la presión de retroceso elástico del sistema respiratorio es igual a la PEEP a causa del volumen aumentado respecto a la capacidad residual funcional.

En el ejemplo se usó una PEEP de 0 cmH₂O, con lo cual al final de la espiración si el flujo se hace cero el volumen pulmonar es igual a la capacidad residual funcional (CRF) del paciente.

Como se verá más adelante en muchos casos puede ser conveniente tener una PEEP positiva. Al ser la presión de la vía aérea mayor a la atmosférica el punto de equilibrio será con un volumen pulmonar aumentado respecto a la CRF. A este volumen se lo llama volumen pulmonar al fin de la espiración (EELV por la sigla en inglés de *End Expiratory Lung Volume*).

Esto es más fácil de ver si pensamos que el sujeto al pasar de una P_{aw} de 0 cmH₂O a un valor de PEEP, esto genera una variación de presión, igual que en la inspiración en un modo controlado por presión. El volumen que ingrese al paciente será la diferencia entre la CRF y el EELV. Cuanto más PEEP tenga el paciente mayor será el volumen del pulmón al fin de la espiración⁴⁴⁻⁴⁶.

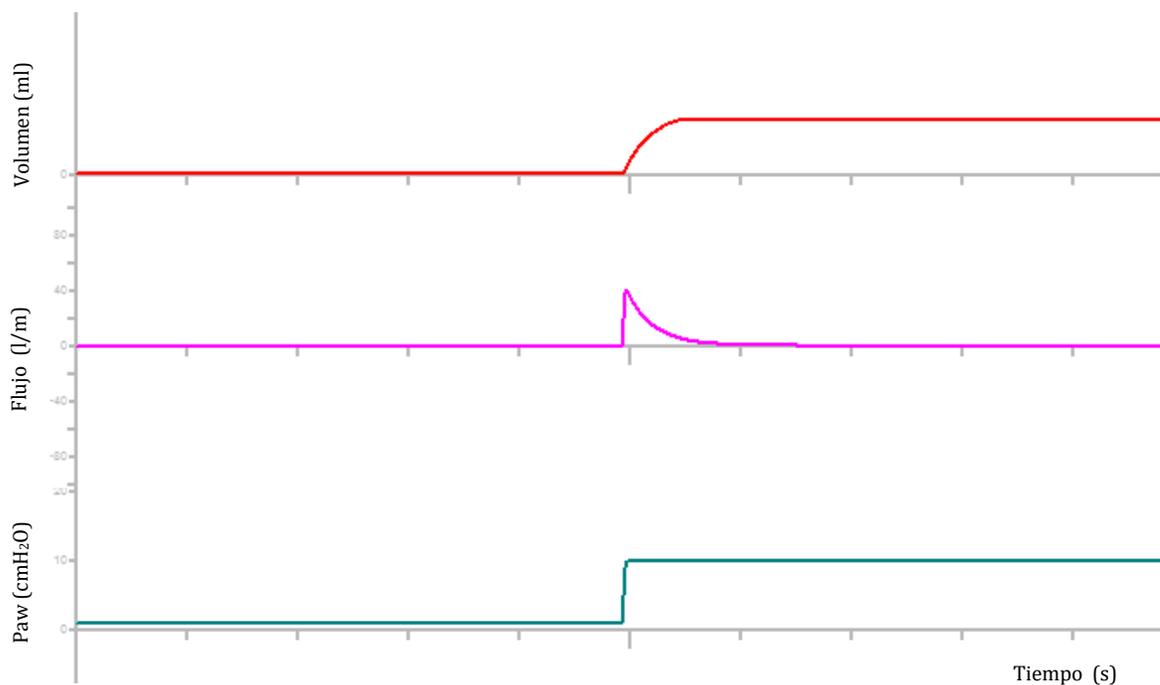


Figura 21. La variación de PEEP genera una variación del volumen.

Al realizar un cambio en la presión de fin de espiración esto afectará el volumen total del sistema respiratorio, normalmente se toma como volumen, el volumen corriente, que es la variación del volumen desde el fin de espiración.

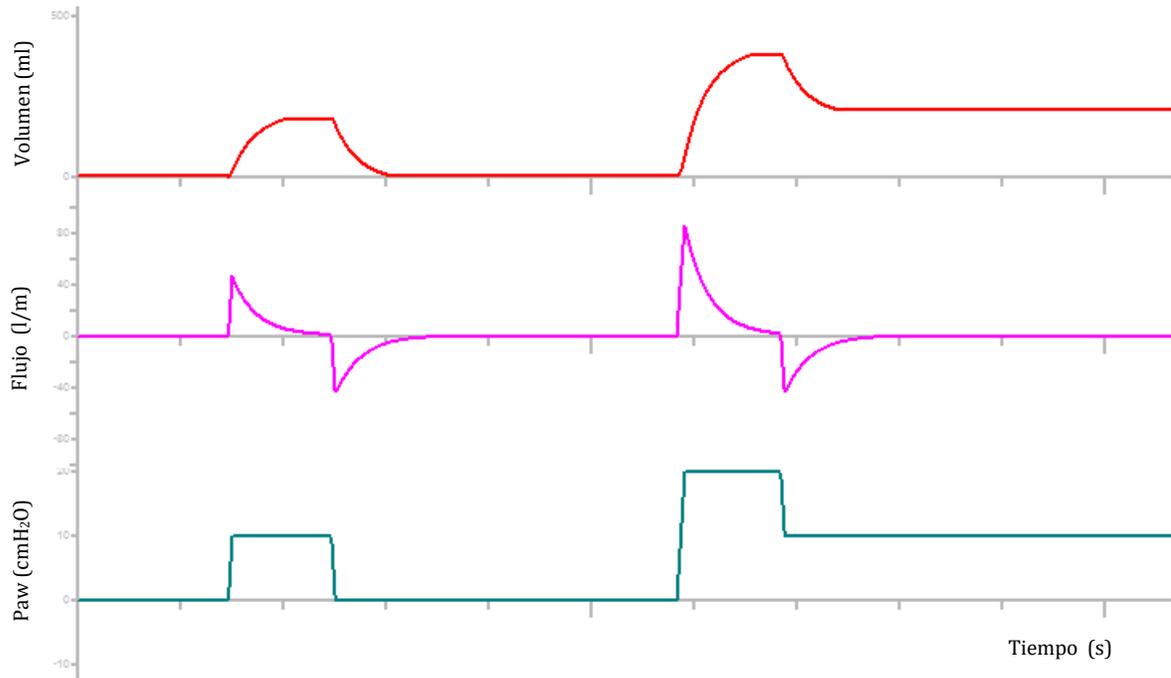


Figura 22. Se puede ver con el cambio de PEEP como cambia el volumen de fin de espiración.

Si el flujo se hace cero la presión de la vía aérea y del alvéolo es igual. Si el respirador cambia la presión antes de que el flujo se haga cero la presión de la vía no se alcanza el equilibrio. Si en la inspiración el flujo no llega a cero la presión alveolar es menor a la presión de la vía aérea. Si en la espiración el flujo no llega a cero el paciente tiene un volumen de aire “atrapado” porque no tiene tiempo suficiente para ser exhalado y la presión alveolar será mayor a la de la vía aérea. Esta presión que tiene el paciente se la llama PEEP intrínseca (PEEPi), AutoPEEP o carga umbral elástica.

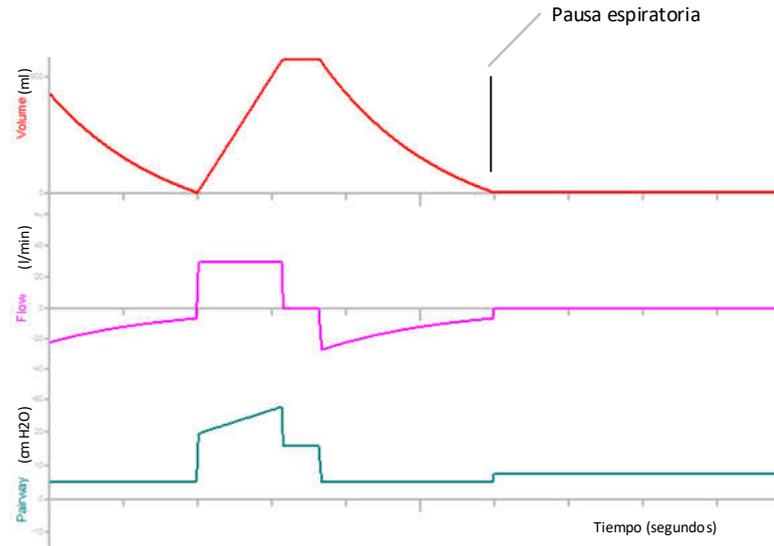


Figura 23. Cuando un paciente tiene PEEP intrínseca dinámica una de las formas de medirla es con una pausa espiratoria. En la pausa espiratoria se observa como aumenta la presión a causa de la PEEPi.

Medición de los parámetros de mecánica respiratoria

Como se mencionó anteriormente, el flujo y el volumen están atados por el tiempo. Al ser la curva de volumen la integral del flujo, como no podemos cambiar el paso del tiempo, al definir una curva se define la otra.

De la ecuación

$$P_{aw} = R.F + E.V + PEEP \quad (2.6)$$

Las características mecánicas del paciente están dadas por la resistencia y la complacencia. Si el respirador controla la PEEP (que lo hace en todos los modos) quedan por definir la presión y el volumen. Una vez definida una la otra queda establecida por la ecuación. El volumen es considerado desde el inicio de la inspiración al nivel de PEEP configurado

Esto hace que si el respirador controla la curva de volumen definiendo cómo quiere que se entregue el volumen al paciente (esto es lo mismo que controlar la curva de flujo), la curva de presión quedará definida por la mecánica del paciente. Eso nos da la pauta de que si el paciente está ventilado por volumen en la curva de presión tendremos la información de la resistencia y la complacencia del paciente.

Esto es equivalente cuando el respirador controla la curva de presión, la curva de volumen (y la de flujo) quedarán definidas por la mecánica del paciente. Cuando el paciente está ventilado por presión, en la curva de volumen (y la de flujo) tendremos la información de la resistencia y la complacencia del paciente.

Si en VCV analizamos cómo se comporta el componente resistivo, podemos ver que, al finalizar la caída de presión entre el fin de la insuflación y el final de la pausa inspiratoria, es la presión resistiva (P_{res}). Por la ley de Ohm se sabe que la presión resistiva es

$$P_{res} = R \cdot F \quad (2.7)$$

y como conocemos el flujo, es posible calcular la resistencia de la vía aérea del paciente

$$R = \frac{P_{res}}{F} = \frac{PIP - P_{plat}}{F} \quad (2.8)$$

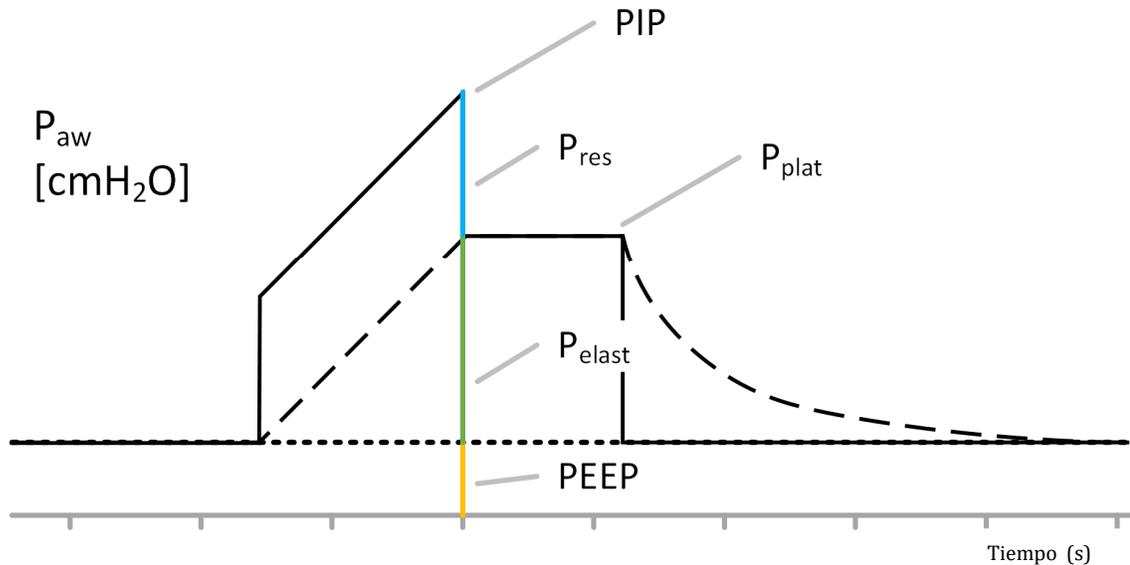


Figura 24. La presión resistiva es la diferencia entre la PIP y P_{plat}

Analizando cómo se comporta el componente elástico podemos ver que la diferencia de presión entre la P_{plat} y la PEEP es la presión de retroceso elástico del sistema respiratorio (P_{elast}). Por la ley de Hooke se sabe que la presión de retroceso elástico es $P_{elast} = E \cdot V$. Conociendo la variación de volumen que generó esa presión se puede calcular la elastancia. La variación de volumen es el volumen corriente (V_t).

$$E = \frac{P_{elast}}{V_t} = \frac{P_{plat} - PEEP}{V_t} \quad (2.9)$$

Siendo la complacencia la inversa de la elastancia

$$C_{stat} = \frac{1}{E} = \frac{V_t}{P_{elast}} = \frac{V_t}{P_{plat} - PEEP} \quad (2.10)$$

Como se mide la complacencia en un estado estático, en la pausa, cuando mide de esta manera se la llama complacencia estática C_{stat} .

Cuando no hay pausa inspiratoria en VCV, o se ventila en PCV, no es posible dividir el componente elástico del resistivo. Siendo que normalmente la presión total aplicada en la vía aérea tiene una mayor incidencia el componente elástico que el resistivo, se asume que el cambio

de presión es debido únicamente al componente elástico y se mide la complacencia en forma dinámica (C_{dyn})

$$C_{dyn} = \frac{Vt}{PIP - PEEP} \quad (2.11)$$

Esto asume cierto error, siendo que se está asumiendo la presión resistiva como elástica, pero permite al menos tener una medición de la complacencia del sistema respiratorio.

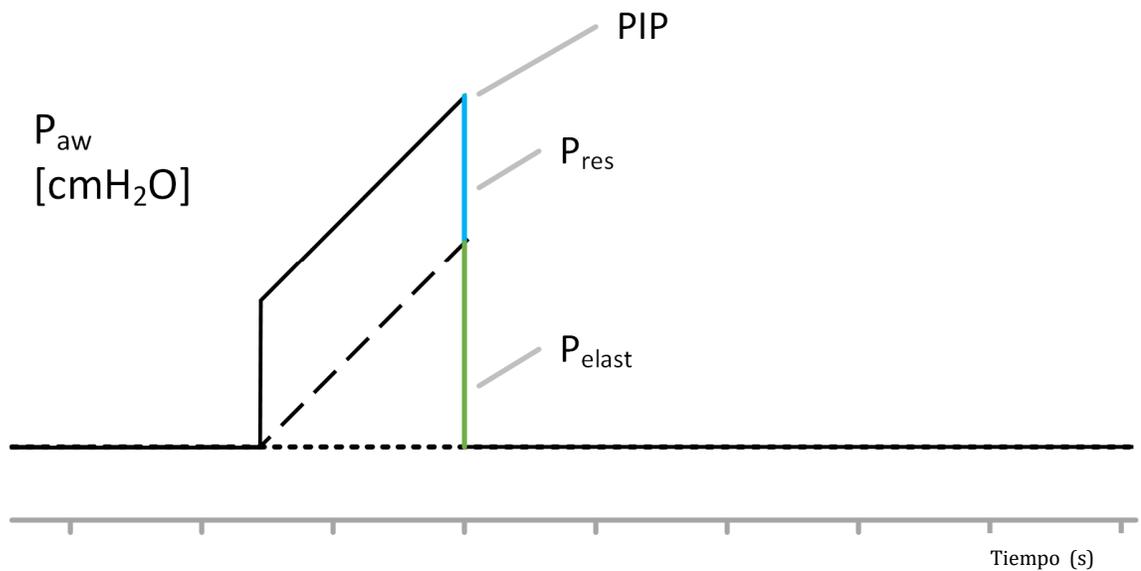


Figura 25. La medición de la complacencia dinámica no divide el componente elástico del resistivo

En este modelo no se puede distinguir si la presión aplicada es contrapuesta por el pulmón o la caja torácica⁴⁷⁻⁵².

Resistencia de la vía aérea en ventilación controlada sin usar pausa teleinspiratoria²

El monitoreo de los pacientes que se encuentran en asistencia ventilatoria mecánica (AVM) durante la fase de soporte ventilatorio total permite la evaluación de la mecánica del sistema respiratorio (SR). En este sentido la cuantificación de la impedancia del SR representada por la complacencia estática y la resistencia dinámica nos aporta información de valiosa utilidad tanto para hacer diagnóstico como seguimiento de los pacientes.

La resistencia del SR tiene dos componentes⁵³, uno inicial generado por el pasaje de flujo a través de las vías aéreas, R_{in}, y otro de menor cuantía que se debe a fenómenos como el pendelluft^{41,54} y el estrés de adaptación de los tejidos del sistema respiratorio. La suma de los dos componentes conforma la resistencia máxima del SR, R_{max}.

El principio en el que se basa el método descrito por Von Neergaard⁵⁵ en 1927 para la correcta medición de R_{max} describe que durante una insuflación pasiva con flujo constante si se interrumpe bruscamente el flujo se produce una caída en la presión de las vías aéreas que es igual a la carga resistiva para el flujo interrumpido, de acuerdo a la ecuación:

$$R_{max} = \frac{Presión1 - Presión2}{Flujo} \quad (2.12)$$

Siguiendo este principio se han descrito varios métodos para la cuantificación de la R_{max} en pacientes en AVM. El método convencional y más ampliamente utilizado, R_{max}Plat, se realiza durante la ventilación pasiva en modalidad VCV con flujo constante y es calculado como la presión pico menos la presión meseta dividida el valor de flujo pico pre-oclusión:

² El contenido de esta sección fue publicado en 24º Congreso Argentino de Terapia Intensiva en Mar del Plata. En dicho congreso fue reconocido con una mención al mejor trabajo básico.

$$R_{maxPlat} = \frac{PIP - P_{plat}}{PIF} \quad (2.13)$$

Siguiendo el mismo principio, también durante la ventilación pasiva en modalidad VCV con flujo constante, sería posible calcular R_{max} a partir de la diferencia de presión que existe entre PEEP total ($PEEP_t$) y la presión en la vía aérea medida al comienzo de la inspiración en el momento en que se alcanza el flujo pico (P_0), dividida por el valor de flujo pico, R_{maxCua} :

$$R_{maxCua} = \frac{P_0 - PEEP_t}{PIF} \quad (2.14)$$

Por analogía, también resultaría posible calcular la R_{max} en ventilación pasiva en modalidad VCV con flujo desacelerado utilizando el mismo, R_{maxDes} .

$$R_{maxDes} = \frac{P_0 - PEEP_t}{PIF} \quad (2.15)$$

Objetivo

El objetivo es evaluar la concordancia entre $R_{maxPlat}$, R_{maxCua} y R_{maxDes} en un modelo de banco con valores establecidos diferentes de R_{max} .

Materiales y métodos

Estudio de banco, realizado en el mes de junio de 2014 en el laboratorio de la empresa TECME S.A, Córdoba, Argentina. Para el testeo de la metodología propuesta se utilizó un simulador de pulmón ASL5000 (IngMar Medical, Pittsburgh, PA, USA) conectado a un ventilador Neumovent GraphNet Advance (TECME S.A., Córdoba, Argentina) mediante un circuito ventilatorio de doble rama convencional descartable conectado directamente al simulador sin tubo endotraqueal. Se registraron señales de presión y flujo con un monitor FluxMed (MBMed, Bs As, Argentina). El ventilador fue programado en modo VCV, con un volumen corriente de 400

ml, flujos inspiratorios de 20, 30, 40, 50, 60 y a 70 L/m, la frecuencia respiratoria se programó en 10 c/m y la PEEP se tituló en 5 cmH₂O.

La resistencia programada en el simulador se la tomó como patrón, R_{maxPatron}) Se utilizaron cuatro situaciones de complacencia y resistencia distintas para simular un sistema respiratorio normal (R_{maxPatron} 5 cmH₂O/L/s, complacencia 60 ml/cmH₂O), uno restrictivo (R_{maxPatron} 10 cmH₂O/L/s, complacencia 30 ml/cmH₂O), uno obstructivo (R_{maxPatron} 15 cmH₂O/L/s, complacencia 60 ml/cmH₂O) y uno obstructivo con complacencia alta (R_{maxPatron} 20 cmH₂O/L/s, complacencia 100 ml/cmH₂O). Siendo estos valores representativos de cada una de las situaciones del paciente³.

Antes del comienzo del estudio se realizó el chequeo inicial del ventilador y del equipo de monitoreo externo de acuerdo con especificación del fabricante.

En cada una de las cuatro situaciones simuladas se grabaron 10 respiraciones con onda de flujo cuadrada y pausa de fin de inspiración de 0,5 seg, y 10 respiraciones con onda de flujo desacelerada sin pausa. Esto se repitió con cada uno de los distintos flujos (20 a 70 L/min). Los cálculos de las resistencias (R_{maxPlat}, R_{maxCua}, R_{maxDes}) se realizaron off-line con el software FluxReviewGrTCO₂ (MBMed, Bs As, Argentina), analizando manualmente cada uno de los ciclos ventilatorios.

Para el cálculo de R_{maxPlat} se utilizó la presión meseta generada por la pausa de fin de inspiración programada (0,5 seg), se ubicaron los puntos correspondientes a presión pico, presión meseta y flujo pico pre-oclusión. Para el cálculo de R_{maxCua} y R_{maxDes} se realizó una pausa de fin de espiración, el valor de presión en la vía aérea previo al inicio del ciclo se lo tomó como PEEP_t, y se tomó como P₀ al valor de presión medida al comienzo de la inspiración en el momento en que se alcanza el flujo pico inicial, ubicado manualmente con el software mencionado (ver Figura 26).

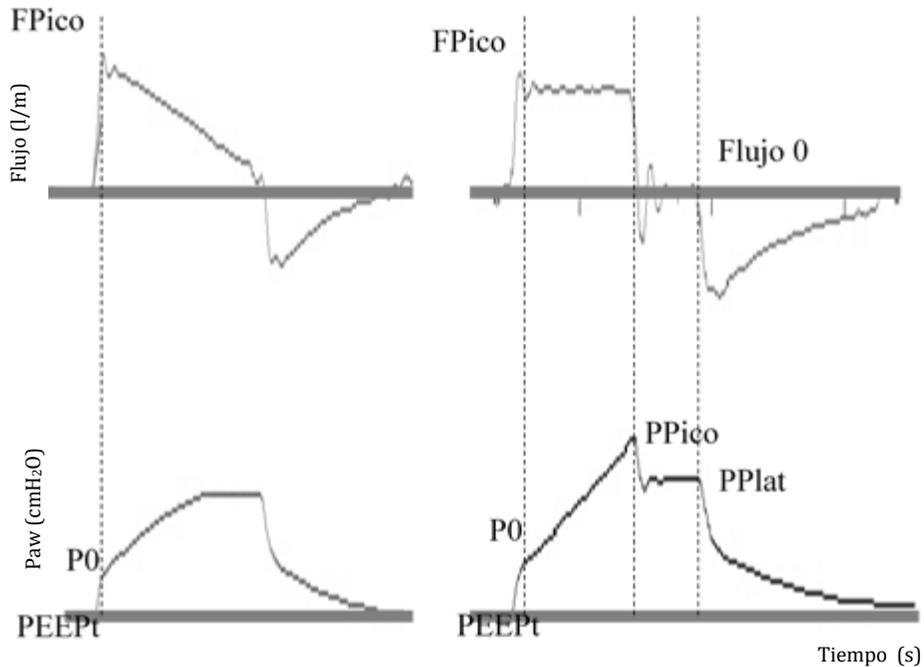


Figura 26. Puntos de referencia para realizar las diferentes mediciones de Rmax.

Análisis estadístico: se calcularon valores promedio de Rmax con las diferentes técnicas de los 10 ciclos registrados en cada situación para el análisis. A continuación, se realizó una regresión lineal simple para comparar RmaxCua y RmaxDes con RmaxPlat y estas tres mediciones con RmaxPatron. También se realizaron las mismas pruebas estadísticas para comparar RmaxCua con RmaxDes. Se utilizó el método de Bland y Altman para comparar el sesgo y la precisión de las estimaciones de Rmax. Finalmente se compararon las diferencias de RmaxCua y RmaxDes con RmaxPlat obtenidas con diferentes flujos inspirados utilizando un test de ANOVA. Se consideró una $P \leq 0.05$ como significativa a 2 colas. Se utilizó el paquete estadístico R Project versión 3.1.0. (The R Statistical Foundation, 2014).

Resultados

Los cálculos se realizaron sobre el análisis manual de 560 ciclos ventilatorios. Se encontró correlación estrecha entre los métodos para calcular Rmax y una excelente concordancia entre RmaxCua y RmaxDes. Estos dos estimadores de RmaxPlat y RmaxPatron tuvieron un bias cercano a 2 cmH₂O/L/s (ver Tabla 1, Figura 26 y Figura 27)

Tabla 1. Resultados de la comparación de los métodos.

Comparación	Bland-Altman		Coeficiente R ²	
	Bias	Desvío estándar	R ²	p
RmaxCua vs RmaxPlat	1,96	1,67	0,939	<0.001
RmaxDes vs RmaxPlat	2,17	1,59	0,944	<0.001
RmaxCua vs RmaxDes	-0,21	0,25	0,998	<0.001
RmaxCua vs RmaxPatron	1,91	1,28	0,952	<0.001
RmaxDes vs RmaxPatron	2,12	1,20	0,959	<0.001
RmaxPlat vs RmaxPatron	-0,06	1,12	0,985	<0.001

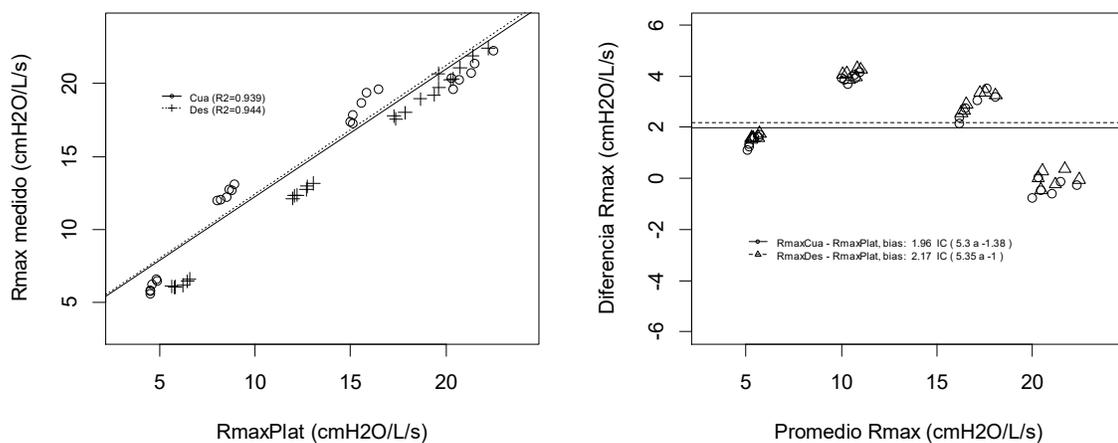


Figura 27. Comparación entre Rmax medido como RmaxCua y RmaxPlat. En el panel de la izquierda se presenta como regresión y en el de la derecha un análisis de concordancia

Bland y Altman.

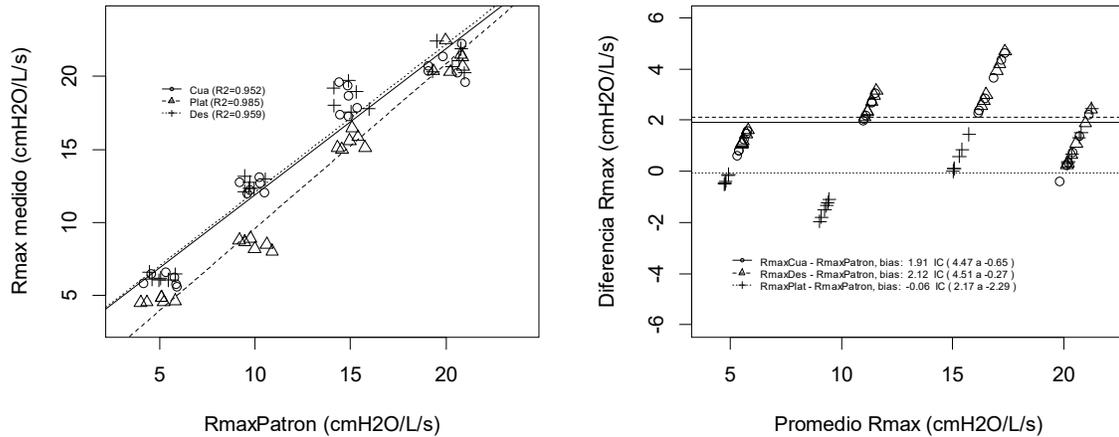


Figura 28. Comparación entre Rmax medido como RmaxCua, RmaxDes y RmaxPlat con la RmaxPatron como modelo. En el panel de la izquierda se presenta como regresión y en el de la derecha un análisis de concordancia Bland y Altman.

Se observa una excelente correlación y una muy buena concordancia entre RmaxDes y RmaxCua (Figura 28).

Al comparar las diferencias entre RmaxCua y RmaxDes con RmaxPlat en función del flujo inspirado no se observaron diferencias significativas (Figura 29).

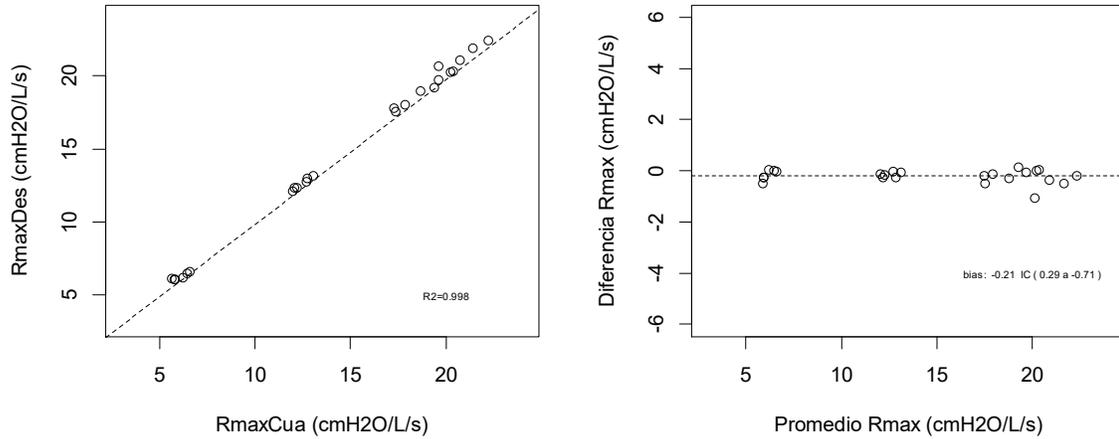


Figura 29. Comparación entre R_{max} medido como R_{maxCua} y R_{maxDes} . En el panel de la izquierda se presenta como regresión y en el de la derecha un análisis de concordancia Bland y Altman.

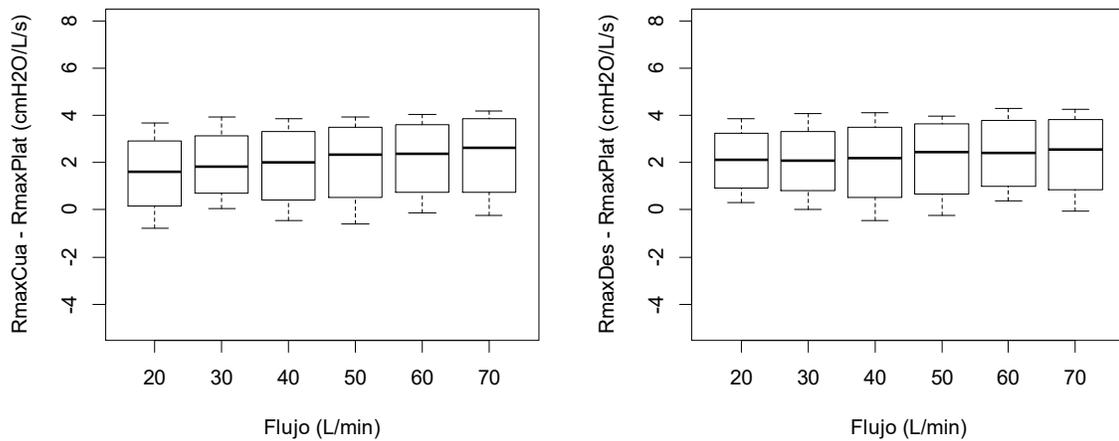


Figura 30. Diferencias entre R_{maxCua} y R_{maxDes} con $R_{maxPlat}$ en función del flujo inspiratorio elegido (ANOVA $P=0.995$ en ambos casos).

Discusión

Se exploró un método alternativo para el cálculo de la resistencia del SR, simulando situaciones de mecánica diferentes y utilizando varias tasas de flujo inspiratorio.

Al analizar los resultados de las mediciones realizadas, se encontró que existe una muy buena correlación entre $R_{maxPlat}$ vs $R_{maxPatron}$, entre R_{maxCua} vs $R_{maxPatron}$ y entre R_{maxDes} vs $R_{maxPatron}$.

Cuando se analizaron las comparaciones entre R_{maxCua} y R_{maxDes} frente al patrón, se observa que siempre los valores de R_{max} fueron sobreestimados por los métodos propuestos.

Un punto interesante para destacar es que se encontró una muy buena correlación entre ambas metodologías propuestas R_{maxCua} vs R_{maxDes} . En 1985 Bates et al.^{56,57} describieron una técnica similar a la propuesta, el principio es el mismo, la elevación de P_0 por encima de la presión alveolar espiratoria ($PEEP_t$), define el gradiente de presión existente entre la vía aérea y los alvéolos antes de que las fuerzas elásticas hayan cambiado significativamente, en su estudio utilizaron modalidad VCV y onda cuadrada de flujo. Esta similitud entre el método propuesto por Bates para onda de flujo cuadrada, sugiere que si R_{maxCua} estima R_{max} adecuadamente, R_{maxDes} también lo hará.

Cuando analizamos la concordancia entre R_{max} medida mediante R_{maxCua} y R_{maxDes} con la resistencia del modelo ($R_{maxPatron}$), se observa que hay menor concordancia para la simulación con R_{max} 15 cmH₂O/L/s. Siendo los peores casos los de flujos más altos (50, 60 y 70 L/m). Este comportamiento no se observó en el resto de las simulaciones. No se encontró explicación para este hallazgo.

Es interesante destacar el comportamiento que tuvieron todas las metodologías estudiadas frente a la utilización de distintas tasas de flujo. Las tasas de flujo utilizadas no alteraron el

valor de R_{max} calculado en ninguna de las situaciones simuladas y con ninguna de las metodologías utilizadas. Esto coincide con los hallazgos de D'Angelo et al.⁵⁸, en su trabajo realizado en individuos anestesiados la Rinit medida no cambió con tasas de flujo crecientes. En su protocolo calculaban Rinit midiendo la presión traqueal y de esta manera despejaban el incremento en la resistencia impuesto por el tubo endotraqueal. En el estudio descripto no se utilizó un tubo endotraqueal entre el ventilador y el simulador.

Si bien el método alternativo propuesto, al igual que el tradicionalmente utilizado, solo es aplicable a pacientes que se encuentren en AVM en modalidad VCV sin esfuerzos ventilatorios activos, una ventaja fundamental radica en que para el cálculo de R_{max} con R_{maxCua} y R_{maxDes} no se necesita de la realización de una pausa de fin de inspiración, así como tampoco del cambio de onda de flujo a una onda de flujo cuadrado. Esto permitiría realizar el cálculo de la R_{max} de una manera más sencilla en aquellos ventiladores en los cuales no se puede realizar una pausa manual a través de un botón en el tablero del ventilador. También permitiría no cambiar la estrategia ventilatoria seleccionada al no necesitar del cambio a una onda cuadrada de flujo para la medición.

Otra ventaja observada es que, si bien el principio utilizado en el trabajo mencionado de Bates et al. es similar al propuesto, el método es diferente, en su trabajo para ubicar P_0 utilizaron la tangente de la rampa de presión tiempo, y esto tiene una limitación, la necesidad de que la rampa de ascenso de presión tenga un segmento lineal. En ciertas condiciones clínicas precisas tales como ventilación de pulmones en los que se experimenta reclutamiento durante la inspiración o en situaciones que generen sobre-distensión durante el ciclo inspiratorio, la linealidad de la rampa de presión tiempo se pierde, y el cálculo se hace dificultoso⁵⁹. Con el método propuesto no se necesita de la evaluación de la morfología de la rampa de ascenso de la presión en la vía aérea, pudiendo de esta manera calcular R_{max} en condiciones de mecánica distintas despejando las limitaciones anteriormente mencionadas.

Otro punto interesante es que ninguna de las metodologías utilizadas para calcular R_{max} se vio afectada por la presencia de PEEPi. Cabe mencionar en este punto que cuando se utilice alguna de las metodologías propuestas es fundamental realizar una maniobra de oclusión tele-espiratoria en aquellos casos en los que se sospeche presencia de PEEPi.

Dentro de las limitaciones cabe mencionar que la técnica propuesta a diferencia de la técnica tradicional no permite medir por separado los dos componentes de la R_{max} , esto es la resistencia friccional al flujo de aire y el componente de pendelluft y estrés de adaptación.

Otra limitación del estudio es que la metodología aplicada se estudió en un modelo de pulmón mecánico, las condiciones de mecánica no son iguales a las de un modelo vivo, en el modelo utilizado la resistencia no varía en función del volumen del pulmón.

Estudio de la ventilación manual asistida por metrónomo en neonatos³

En el caso donde se usa una bolsa auto-inflable para hacer la asistencia respiratoria en forma manual, el operador es determina aplicación de la asistencia al apretar la bolsa y generar la presión que será aplicada al paciente. Se observa una gran variabilidad en el patrón ventilatorio en estos casos. Se ha observado que con el uso de un metrónomo para guiar la ventilación hay una gran reducción en la variabilidad de la frecuencia respiratoria.

Durante la ventilación manual por presión positiva (PPV), los profesionales de la salud controlan la presión inspiratoria pico (PIP), la presión positiva al final de la inspiración (PEEP), la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y la frecuencia respiratoria (RR). Desde 2010 que la International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recomienda para las reanimaciones neonatales en la sala de parto el uso de un manómetro para el control de la PIP y PEEP y un oxímetro de pulso para la titulación del oxígeno entregado ⁴⁷. Varios autores también evaluaron y sugirieron el monitoreo de los volúmenes corrientes entregados por más que no se ha convertido en una práctica cotidiana ⁴⁸⁻⁵⁰. De cualquier manera, las herramientas de monitoreo o cronometrado de la RR en la reanimación neonatal todavía no han sido evaluadas.

Por más que todavía no hay suficiente evidencia que soporte un rango universal óptimo de RR durante la PPV al nacer, la recomendación actual es entregar entre 40 y 60 insuflaciones por minuto. Los instructores de los programas de resucitación neonatal usualmente recomiendan distintos métodos de conteo para entregar RR que no están validados y que son subjetivos y dependen fuertemente del operador ⁵¹.

³ El contenido de esta sección fue publicado en Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition¹⁷⁹

Un metrónomo es un dispositivo mecánico o electrónico que usualmente usan los músicos para mantener el tempo mediante una señal audible y de intervalos programable. Varios estudios han evaluado el uso de un metrónomo (MNM) para coordinar la PPV y la compresión del tórax. En modelos de reanimación cardiopulmonar (CPR) neonatal se usaron para probar diferentes relaciones de ventilación – compresión ^{52,60,61}.

El objeto de fue evaluar el efecto de usar un Metrónomo como dispositivo para marcar el tiempo de la RR durante una PPV manual mediante la mejora de la precisión y de la consistencia de la RR entregada en una simulación de CPR neonatal.

Población y métodos

Población. La simulación se realizó entre septiembre y noviembre de 2012 in el Hospital Universitario Austral y el Sanatorio de la Trinidad en Buenos Aires, Argentina. Los participantes son prestadores permanentes de CPR neonatal que participan de los cuidados de la sala de parto como residentes de pediatría, residentes de neonatología y neonatólogos certificados.

Materiales. La simulación se realizó en un maniquí de cuerpo entero de un neonato (CPR Inant Manikin Baby Buddy Nasco Lifeform, USA) modificado. Se le colocó dentro un pulmón de prueba neonatal y se lo conectó a un tubo endotraqueal de forma de evitar fugas y poder medir la RR entregada. Como dispositivo de PPV se utilizó una bolsa auto-inflable (Baby Ambú Mark IV) con un manómetro y una válvula limitadora de presión Pop-off configurada por defecto en 40 cmH₂O.

Se utilizó un monitor de mecánica respiratoria FluxMed GrPediatric, MBMed S.A. Argentina) para medir las señales de presión y flujo con un sensor de orificio fijo colocado entre el tubo

endotraqueal y la bolsa auto-inflable. Los datos fueron adquiridos del monitor a una computadora vía USB usando el software FluxView. Ni el monitor ni la computadora eran visibles al operador durante el procedimiento.

El metrónomo usado en el estudio es un modelo con señal luminosa y auditiva (MA-1, Korg Japón).

Procedimientos y simulación. Los operadores eran ciegos al objetivo del estudio y se los aislaba para participar. Se los convocaba para realizar 4 series de PPV de 90 segundos cada una separada en dos etapas. Ambas etapas se realizaron siempre en el mismo orden para poder mantener ciego al operador.

Luego de una breve presentación del escenario los operadores recibían instrucciones escritas de realizar la PPV siguiendo las guías de CPR neonatal como lo harían en una sala de partos, con una PIP objetivo de 25cmH₂O y sin necesidad de controlar la frecuencia cardíaca ni de realizar compresiones del tórax. A los participantes se les pedía que se mantuvieran en silencio durante el registro de datos. Tampoco se contestaron preguntas de la configuración de la PPV para minimizar cualquier sesgo del estudio.

Durante las primeras dos series designadas como etapa estándar los operadores realizaron la PPV con su método de conteo de RR habitual.

Luego, se les preguntó cuál era su RR objetivo y se configuró el metrónomo a esa frecuencia.

En las siguientes dos series referidas como etapa metrónomo, los operadores repetían el procedimiento buscando coordinar la RR objetivo con el metrónomo. Antes del registro a todos los participantes se les dio tiempo para que practiquen con la coordinación del RR con el metrónomo hasta que se sintieran listos.

Ética. El protocolo fue evaluado por el comité de ética del hospital y se decidió que el consentimiento informado no era necesario. Sin embargo, los participantes eran voluntarios, no recibieron ninguna remuneración y la información de su performance se mantuvo anónima, confidencial y no fue comunicada.

Estadística y variables. Se evaluó el metrónomo como método de conteo mediante la evaluación de la de la precisión y variabilidad de la RR durante la PPV con y sin el dispositivo.

Para evaluar la precisión se midió la diferencia absoluta entre la RR entregada y la RR objetivo. Comprando esta diferencia entre la etapa estándar y la etapa metrónomo. En forma secundaria se registró y analizó la PIP, el tiempo inspiratorio (Ti) y la presión media de la vía aérea (MAP) entre otras variables de la PPV.

Se utilizó información de otros estudios de PPV manual ⁶²⁻⁶⁴ para estimar el tamaño de la población de 36 operadores, buscando tener una diferencia de al menos 10 insuflaciones por minuto en la diferencia entre el RR entregado y el RR objetivo en una prueba a dos colas con un nivel de significancia de 0.05 y una potencia del 80%.

Para el análisis estadístico se tomó la información de las respiraciones de los 60 segundos centrales del registro. La información de cada uno de los 36 operadores se resumió en 36 medias de todas las respiraciones de cada etapa.

Se comparó la diferencia entre el RR medido y el RR objetivo y de las otras variables usando el Wilcoxon Signed Rank test y la correlación de Spearman. Para evaluar la variabilidad se comparó el coeficiente de variación de medianas de las variables de PPV en las diferentes etapas usando una prueba Chi cuadrado.

Resultados

Se analizaron un total de 6482 insuflaciones durante 144 minutos de PPV (72 minutos de cada etapa).

El promedio de RR objetivo elegido entre los participantes es de 50.4 insuflaciones/min con un desvío estándar de 8.7 insuflaciones/min.

Precisión y variabilidad. Durante la etapa estándar la diferencia entre la RR entregada y la RR objetivo fue mayor a 10 insuflaciones/min. En cuanto a la RR 14/36 participantes (39%) entregó una RR por debajo de las 40 insuflaciones/min y 20/36 tuvieron un RR entregada por fuera del rango recomendado de 40 a 60 insuflaciones/min.

Tabla 2. Insuflaciones entregadas en cada etapa.

RR entregado	Sin MNM (%)	Con MNM (%)
40-60 insf/min	16/36 (44.4)	32/36 (89)
Debajo de 40 insf/min	14/36 (38.9)	3/36 (8.3)
Sobre 60 insf/min	6/36 (16.7)	1/36 (2.7)

Al introducir el metrónomo, la diferencia entra la RR entregada y la RR objetivo se reduce significativamente (ver Tabla 2) y la media la RR entregada de 32/36 participantes (89%) se mantuvo dentro del rango recomendado. La correlación de Spearman entre la RR objetivo y la RR entregada se incrementó desde $\rho = 0.47$ ($p = 0.004$) a $\rho = 0.99$ ($p < 0.001$) en la etapa metrónomo.

En cuanto a la variabilidad, por más que la RR entregad no mostró un cambio significativo entre las etapas (ver Tabla 2) el coeficiente de variación (CV%) fue significativamente mayor durante la etapa estándar (Tabla 3).

Tabla 3. Mediana y rango intercuartilo de las variables medidas.

Etapa	RR entregado insf/min	Diferencia RR insf/min	PIP cmH ₂ O	MAP cmH ₂ O	Ti segundos
STD	44 (21.3)	11.6 (13.5)	27.6 (10.5)	7.4 (4.4)	0.44 (0.4)
MNM	50 (19.8)	0.2 (0.2)	26.7 (11.1)	6.7 (5.5)	0.33 (0.1)
Valor de p	0.099	<0.001	0.671	0.005	0.006

Principales variables de PPV. Hay una pequeña, aunque significativa reducción del Ti y de la MAP en la etapa metrónomo, mientras que la PIP permaneció constante en ambas etapas (Tabla 3). Se observó una correlación negativa entre la RR y el Ti en ambas etapas (sin MNM $\rho = -0.54$ p 0.001 y con MNM $\rho = -0.45$ p 0.005).

En un análisis secundario de la totalidad de las insuflaciones se observa que, durante 72 minutos de PPV de ventilación estándar, 42 minutos (58.2%) fueron insuflaciones que estaban por fuera del rango recomendado de RR, mientras que en la etapa metrónomo fueron 25 minutos (35.1%).

Discusión

El uso de un metrónomo como método de conteo de RR mejora la precisión y la consistencia del RR entregado. Los participantes mejoraron su precisión en cuanto a RR objetivo reduciendo la distancia con el RR entregado a prácticamente cero, con una correlación de Spearman casi perfecta y un coeficiente de variación más bajo. Adicionalmente se observa que los métodos de conteo de CPR neonatal habituales mostraron una gran variación entre operadores y también que los operadores no perciben la diferencia con al RR objetivo.

En un trabajo observacional, Perlman et al. describieron que las técnicas avanzadas de CPR en una sala de partos es un evento poco frecuente y que en aproximadamente dos tercios de

los casos se debe a un soporte ventilatorio inicial inefectivo o inapropiado ⁶⁴. Sin embargo, la detección temprana de fallas ventilatorias puede ser difícil.

En un entorno de simulación clínica altamente estandarizado, Chitkara et al. demostraron que los profesionales con experiencia en CPR neonatal no podían determinar con precisión la frecuencia cardíaca durante la resucitación neonatal, ya sea por auscultación o palpando ⁶⁵. Por otra parte, Schmölder et al. realizaron una serie de estudios donde, tanto en maniqués como en bebés los reanimadores podían detectar precisamente fugas de la máscara cuando se utilizaba un monitor de función respiratoria en vez de la determinación por la elevación del tórax ^{50,66,67}.

De la misma manera los métodos apropiados y validados para entregar RR como un metrónomo necesitan ser evaluados en profundidad.

Por otra parte, que la recomendación sea de un rango en vez de un valor aumenta la probabilidad de que las ventilaciones estén fuera del rango cuando se establece el objetivo en uno de los límites del rango. Posiblemente usando un valor único como objetivo de RR va a reducir el riesgo asociado al mismo tiempo que la variabilidad inter operador.

Con el fin de evaluar al metrónomo como dispositivo para para marcar el tiempo de la RR se realizó una simulación en las que se observaron algunas limitaciones. El uso de un metrónomo en un ambiente complejo como es el de una sala de partos puede ser difícil de implementar y transformarse en un distractor en vez de una guía para algunos profesionales. A su vez, se evaluó el metrónomo con solo uno de los dispositivos para PPV recomendados por ILCOR. Se eligió la bolsa auto-inflable por ser el más difundido en las salas de parto, pero otros dispositivos como el resucitador de pieza en T, deben ser evaluados por separado en la búsqueda de la evaluación su variabilidad y efectos del operador.

En algunos casos, los resultados obtenidos en un ambiente simulado pueden ser diferentes de los del mundo real. En estas simulaciones el entorno más relajado y en condiciones normales, la mayoría de los participantes no pudieron entregar una RR dentro del rango recomendado. Es de suponerse que en una situación más estresante como durante la resucitación neonatal, entregar un RR apropiado sin ninguna herramienta de guía va a ser más difícil.

El objetivo de la RR fue todo el rango recomendado en vez de un valor específico reflejando la práctica habitual en una sala de partos. La PPV se realizó en series cortas y repetidas para minimizar un sesgo por fatiga del operador y mejorar la calidad estadística de los datos. Por más que la interfaz más utilizada en la PPV es la máscara se utilizó un tubo endotraqueal. Varios autores han demostrado que hay más fugas durante la PPV manual ^{68,69}. Dado que la medición de la RR depende del flujo de gas, con un maniquí entubado se asegura la disponibilidad del 100% de los registros de RR.

La evidencia sugiere que hay una mayor variabilidad debido al operador y una propensión a entregar una RR mayor a la recomendada actualmente, independientemente del dispositivo de reanimación ^{62,70,71}. Sin embargo con una PPV con una alta RR puede inducir a una sobre ventilación, varios estudios han evaluado el rol de una alta PIP y VT en este efecto ^{72,73}. En relación con la RR hay una falta de evidencia que soporte que una PPV con alta RR esté relacionado con una lesión pulmonar.

Varios participantes entregaron una RR debajo de las 40 insuflaciones/min en la etapa estándar. Estas bajas frecuencias podrían comprometer el establecimiento de la Capacidad Residual Funcional y eventualmente causar atelectrauma. No se utilizó PEEP durante esta simulación, sin embargo Morley et al. mostraron que un nivel apropiado de PEEP con una bolsa auto-inflable solo se alcanza cuando se la utiliza a 60 insuflaciones/min y que la PEEP entregada es inconsistente y menor que la configurada a 40 insuflaciones/min ⁷⁴.

Recientemente se ha considerado que, especialmente en neonatos prematuros, más la ventilación pulmonar, el objetivo de la PPV en la sala de parto es establecer por primera vez la

capacidad residual funcional ⁴⁷. De esta manera varias estrategias de ventilación copian la transición respiratoria al nacer, como es el uso de PEEP que está siendo evaluado por varios grupos. Wheeler et al. evaluaron el efecto adicional en la capacidad residual funcional de configurar adecuadamente la PEEP y el VT en conejos prematuros al nacer. De la misma manera lo que sucede en una respiración espontánea en conejos recién nacidos donde la necesidad de mayores VT disminuye con las sucesivas respiraciones Observaron que a mayor número de insuflaciones entregadas mayor capacidad residual funcional es creada al nacer ⁷⁵.

Entonces, en una búsqueda hacia una ventilación efectiva desde las primeras respiraciones, podría ser razonable incrementar el objetivo de RR de forma de evitar la hipoventilación, presiones y volúmenes elevados y la necesidad eventual de iniciar contracciones de tórax o medicamentos innecesarios. Esta estrategia con PEEP e insuflaciones sostenidas debe ser evaluada en detalle para alcanzar y mantener más rápido reclutamiento al nacer, especialmente optimizada para neonatos prematuros o algunas condiciones pulmonares.

Cierre del capítulo

En el presente capítulo se pudo ver que a partir de un modelo simple de dos elementos es posible describir los aspectos más básicos de la ventilación mecánica y realizar un nuevo análisis de las señales de flujo y presión de la vía aérea. Considerando una forma de medir la resistencia de la vía aérea de pacientes en ventilación controlada sin realizar una pausa inspiratoria. También se observó que cuando la ventilación manual está guiada por un metrónomo es significativamente más estable.

El modelo de dos elementos sirve como base de los modelos de tres elementos que se verán en el siguiente capítulo.

Capítulo 3. Un modelo de caja torácica y pulmón no lineal.

Con los modelos de tres elementos se hace posible explicar el comportamiento del pulmón y la caja torácica por separado. Se introduce la medición de la presión esofágica.

Se describe un modelo no lineal de pulmón y caja torácica, Se presenta una simulación basada que permite mostrar en forma independiente el comportamiento no lineal de sujetos con síndrome de distrés respiratorio agudo.

Modelos del sistema respiratorio de tres elementos

Un modelo de sistema respiratorio formado por una vía aérea con un componente resistivo, un pulmón con un componente elástico que está dentro de una caja torácica que tiene un componente elástico y un componente activo, permite cuantificar la presión que generan los músculos respiratorios y separar la presión que se aplica al pulmón y la que se aplica a la caja torácica^{19,54}.

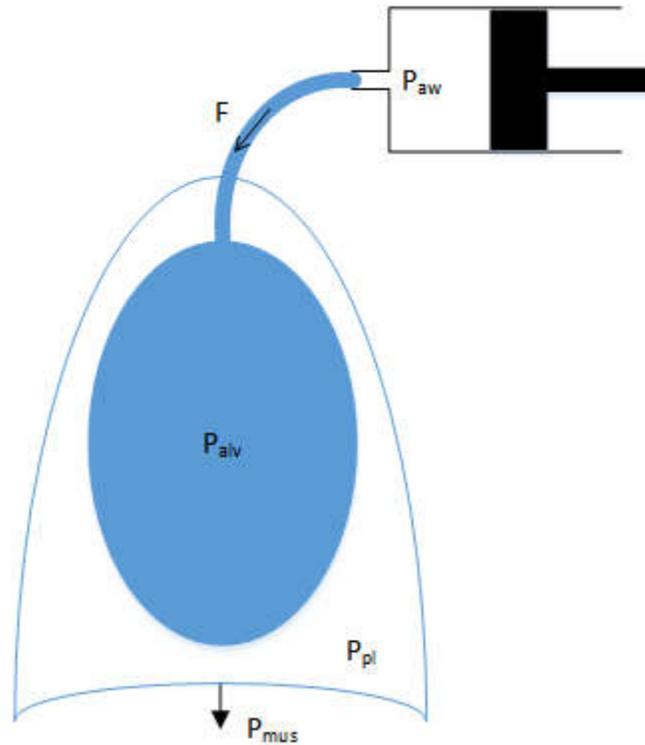


Figura 31. Modelo de tres elementos.

El parénquima pulmonar es un tejido mucho más frágil que la caja torácica. Siendo de interés mantener la presión aplicada al pulmón limitada para evitar injuria del pulmón. La caja torácica puede soportar mayores presiones sin que sea un riesgo para el paciente.

Desarrollando la ecuación de movimiento de este modelo tenemos:

$$P_{aw} = R \cdot F + E_{lung} \cdot V + E_{cw} \cdot V - P_{mus} \quad (3.1)$$

Donde R es la resistencia de la vía aérea, F el flujo, E_{lung} es la elastancia del pulmón E_{cw} es la elastancia de la caja torácica, V es la variación del volumen y P_{mus} es la magnitud de la presión que generan los músculos en la caja torácica. Como al activar los músculos la presión del tórax disminuye P_{mus} está restando. Usualmente se suele expresar esta ecuación de movimiento poniendo de un mismo lado de la igualdad los componentes activos:

$$P_{aw} + P_{mus} = R \cdot F + E_{lung} \cdot V + E_{cw} \cdot V \quad (3.2)$$

Es clara la relación entre las elastancias del pulmón y la caja con la elastancia del sistema respiratorio explicado anteriormente dado que:

$$E_{lung} \cdot V + E_{cw} \cdot V = (E_{lung} + E_{cw}) \cdot V = E_{rs} \cdot V \quad (3.3)$$

Siendo la elastancia del sistema respiratorio igual a la suma de la elastancia del pulmón y la elastancia de la caja torácica. La complacencia es la inversa de la elastancia.

$$C_{lung} = \frac{1}{E_{lung}} \quad (3.4)$$

$$C_{cw} = \frac{1}{E_{cw}} \quad (3.5)$$

En la ventilación controlada, P_{mus} es cero y la única fuente de presión es el respirador. De la misma forma que con dos elementos podemos ver como es el componente elástico del pulmón y el de la caja.

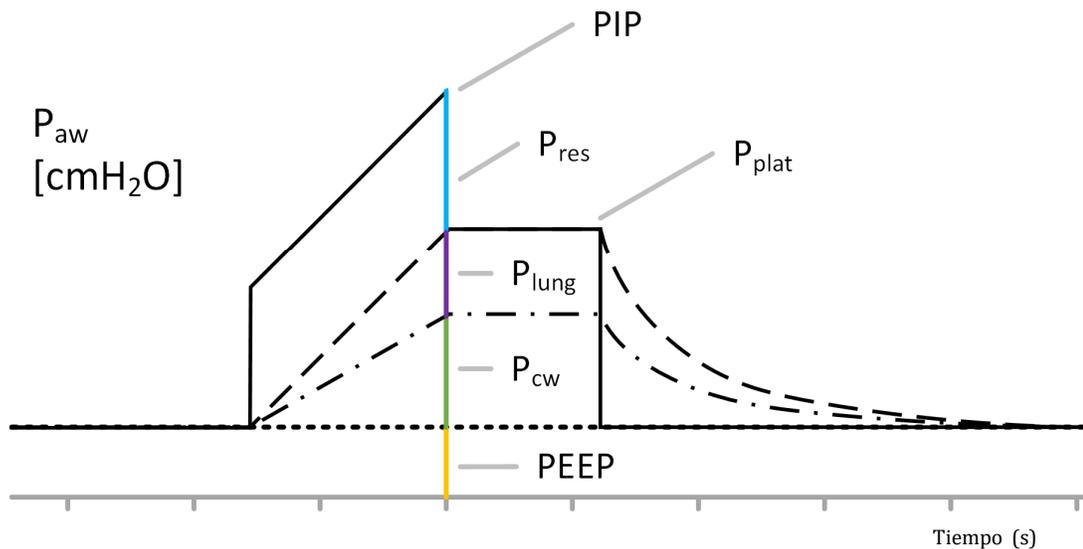


Figura 32. El modelo de tres elementos divide el componente elástico en caja torácica y pulmón

En este modelo la presión fuera del pulmón y dentro de la caja torácica será la presión pleural. Como las presiones se miden respecto de la presión atmosférica, que es la presión en la superficie del cuerpo, la presión pleural será la presión que cae en la caja torácica. La caja torácica está compuesta por un componente elástico y, a la vez, un componente activo que son los músculos respiratorios. La presión resultante de la suma del retroceso elástico de la caja y la generada por los músculos será la presión de la pleura. Como la caja torácica tiende a abrirse y el pulmón tiene a colapsarse, se alcanza un punto de equilibrio con una presión ligeramente negativa.

Por otra parte, la diferencia de presión entre la pleura y el alvéolo es la presión que cae en el parénquima pulmonar es decir la presión transpulmonar (P_{lung}). Como el parénquima pulmonar tiene solamente un componente elástico, no hay componente activo en el pulmón. La presión transpulmonar es la resultante de la presión de retroceso elástico del pulmón.

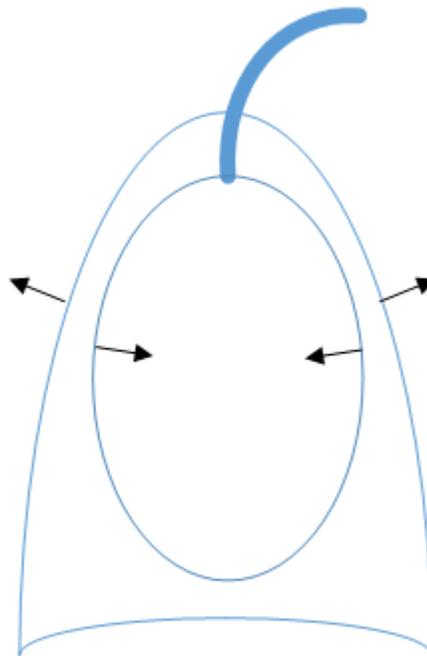


Figura 33. El pulmón tiende al colapso y la caja torácica a la expansión

Siendo que no es posible medir la presión alveolar directamente, pero sabiendo que la presión alveolar es igual a la presión de la vía aérea cuando el flujo es cero. Es posible medir la presión transpulmonar como la diferencia entre la presión de la vía aérea y la presión pleural.

$$P_{lung} = P_{aw} - P_{pleura} \quad (3.6)$$

Esto es cierto siempre y cuando la presión resistiva sea cero, lo cual se cumple cuando el flujo es cero.

Conociendo la variación de volumen y la variación de presión de la presión transpulmonar se puede calcular la complacencia (o elastancia) del pulmón.

$$C_{lung} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{lung}} = \frac{VT}{P_{lung_{espi}} - P_{lung_{inspi}}} \quad (3.7)$$

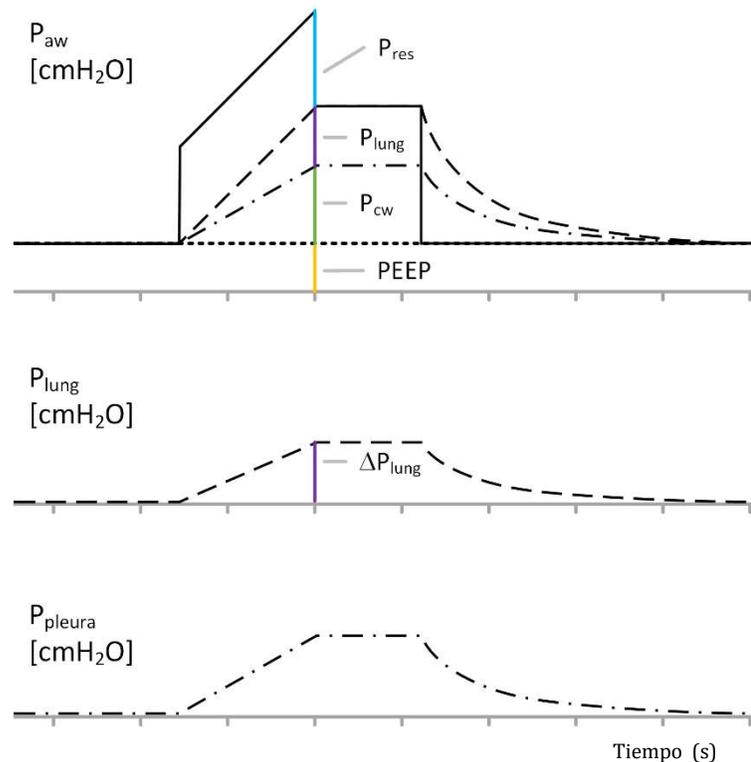


Figura 34. Variación de la presión transpulmonar

Como la caja torácica tiene un componente elástico y uno activo para medir la complacencia de la caja torácica es necesario asegurarse que los músculos no están actuando. Si esto no sucede no es posible discernir si la presión es consecuencia del componente elástico de la actividad de los músculos. Si el paciente está sedado, la variación de presión será consecuencia del componente elástico.

$$C_{cw} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{pleura}} = \frac{VT}{P_{pleura_{espi}} - P_{pleura_{inspi}}} \quad (3.8)$$

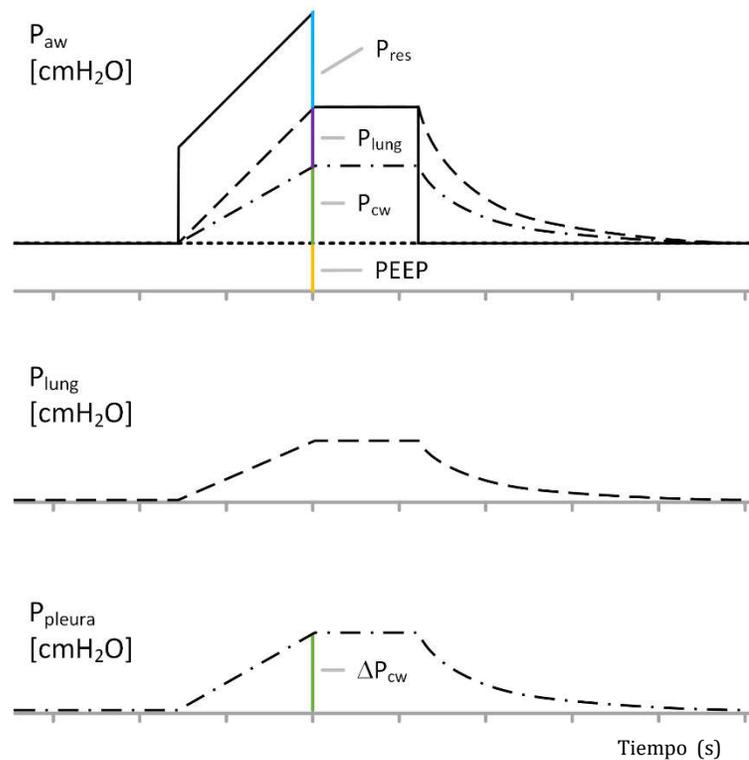


Figura 35. Variación de presión de la caja torácica

No es posible medir el componente elástico de la caja torácica cuando el paciente está en ventilación asistida o espontánea. Sin embargo, existen métodos para estimar el valor de C_{cw} a partir de los datos antropométricos del sujeto.

Se toma la complacencia de la caja torácica como el 4% de la capacidad vital inspiratoria por cada cmH₂O. La capacidad vital inspiratoria se calcula a partir de la edad (*a* en años), altura (*h* en cm) y sexo de la siguiente manera^{76,77}:

Adultos (<i>a</i> > 18)	
Masculino:	$IVC = 6.10h - 0.028a - 4.65$
Femenino:	$IVC = 4.66h - 0.026a - 3.28$
Adolescentes (<i>a</i> < 18 años y <i>h</i> > 150 cm)	
Masculino:	$IVC = 8.4h - 9.9$
Femenino:	$IVC = 5.0h - 4.5$
Niños: (<i>a</i> < 18 años y <i>h</i> < 150 cm)	
Masculino:	$IVC = 5.70h - 5.26$
Femenino:	$IVC = 5.50h - 5.39$

Presión esofágica

La pleura es el espacio entre el pulmón y la caja torácica. Los pulmones no están adheridos a la caja torácica, pero como no hay ni líquidos ni aire en el espacio pleural el pulmón y la caja están uno junto al otro. En la ecografía pulmonar se puede ver como se desliza el parénquima pulmonar respecto a la caja.

Medir directamente la presión en el espacio pleural no es trivial. Por un lado, si se perfora la pleura y entra aire a la pleura generará un neumotórax lo cual no es recomendable para el paciente. Por otro lado, si se introduce un tubo de tórax o un balón para medir, hay que evaluar si la introducción de un cuerpo extraño en este espacio genera afecta al mismo espacio a medir.

Parte del esófago está cerca del espacio pleural. En 1949, Buytendijk fue el primero en mostrar que la presión esofágica puede ser usada como subrogado de la presión pleural. Seguido por Dornhorst y Leathart y luego por Cherniak et al^{78,79}.

No hay duda de que las variaciones de la presión esofágica reflejan las variaciones de la presión pleural. Sin embargo, hay un debate al respecto de si los valores absolutos de la presión esofágica pueden ser interpretados como el valor absoluto de la presión de la pleura dado que el valor absoluto de la presión esofágica puede estar afectado por la mecánica respiratoria, el volumen pulmonar, el peso del mediastino, el abdomen, la posición, la pared del esófago y las propiedades mecánicas del balón^{22,23,80-82}.

La presión esofágica puede ser medida con un catéter lleno de aire o de líquido, o con un transductor de presión colocado directamente en el esófago. Siendo lo más frecuente el uso de una sonda con un balón con aire. Dependiendo de las propiedades del balón se inflará con diferentes volúmenes (entre 0.5 y 4ml).

El catéter se coloca por la nariz y se avanza hasta el estómago, se lo infla con 5 u 8 ml y se lo desinfla hasta alcanzar el volumen deseado de insuflación (normalmente 0.5ml). Se conecta la punta distal al transductor de presión para visualizar la señal en el monitor.

En sujetos respirando espontáneamente, se puede validar la ubicación del balón con la prueba de oclusión. Esta prueba consiste en ocluir la vía aérea del paciente durante un esfuerzo inspiratorio. Al estar ocluido no hay flujo y no hay variación de volumen, al no haber flujo no hay presión resistiva y al no haber variación de volumen no hay variación de las presiones de retroceso elástico. Por lo cual, la variación de presión que generan los músculos inspiratorios en la pleura tiene que ser igual a la variación de presión de la vía aérea. Si estas variaciones coinciden en un 80%, el balón está colocado en la pleura¹⁵ (ver Figura 36).

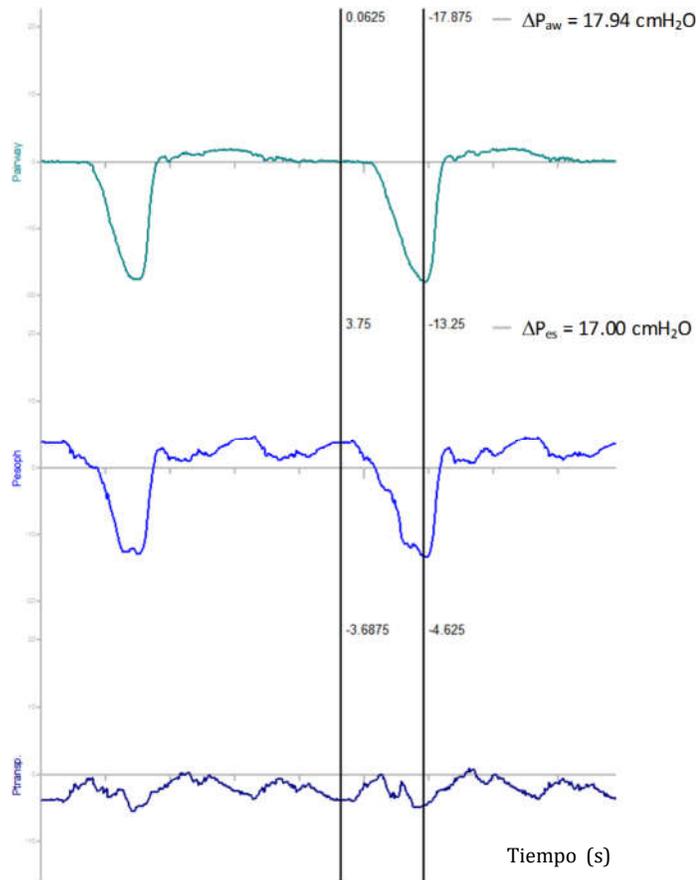


Figura 36. Señales reales de una prueba de oclusión con esfuerzo del paciente. Visualmente se ve que la deflexión en la curva de presión de la vía aérea es semejante a la de la presión esofágica. La medición de las deflexiones muestra que las variaciones son semejantes.

En los pacientes que no respiran en forma espontánea se puede realizar la misma prueba, pero en vez de que el paciente genere un esfuerzo se comprime el tórax del paciente. De la misma manera la variación de presión en la pleura de deberá reflejar en la vía aérea con la misma magnitud, pero con una deflexión positiva (ver Figura 37).

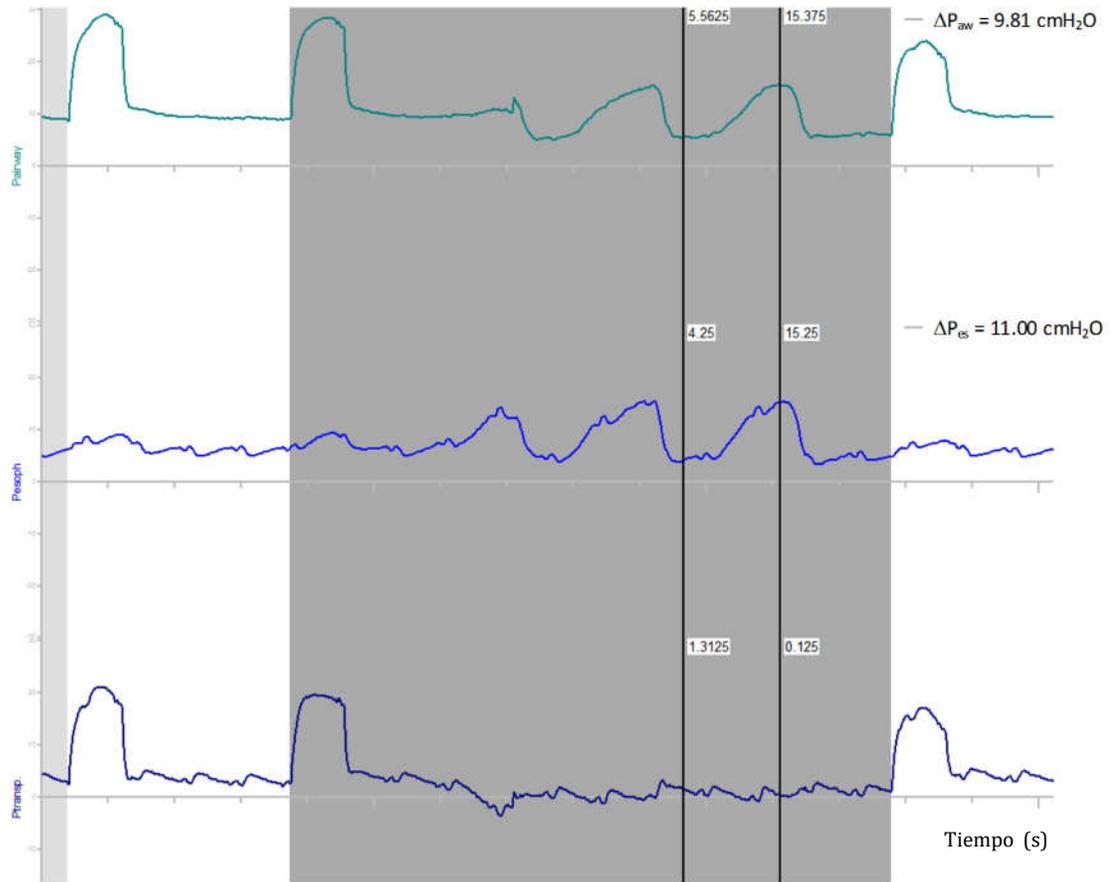


Figura 37. Señales reales de una prueba de oclusión con compresión del tórax. Visualmente se ve que la deflexión en la curva de presión de la vía aérea es semejante a la de la presión esofágica. La medición de las deflexiones muestra que las variaciones son semejantes.

Modelos no lineales

Los modelos considerados anteriormente tienen parámetros constantes, las elastancias y resistencias se asumen constantes, lo cual es muy útil ya que permite mantener el modelo de

sistema respiratorio bastante simple. A su vez, en una gran cantidad de casos, se puede asumir que el comportamiento elástico en el rango de una ventilación se mantiene constante, permitiendo cuantificar el comportamiento con un solo valor.

Esto tiene un poder descriptivo muy práctico en la clínica, si el valor aumenta o disminuye ya explica que pasa con el paciente y rápidamente el profesional puede tomar una decisión al respecto. Si para describir el comportamiento elástico del sistema respiratorio el profesional de la salud debiera usar una función para cada situación, la comparación se hace significativamente más compleja e impracticable en la clínica diaria.

Se sabe que el comportamiento elástico no es lineal, siendo que tiene un volumen mínimo y uno máximo eso hace claro que existe un comportamiento no lineal. La curva presión-volumen de un sujeto normal evidencia esta situación⁸³⁻⁸⁷.

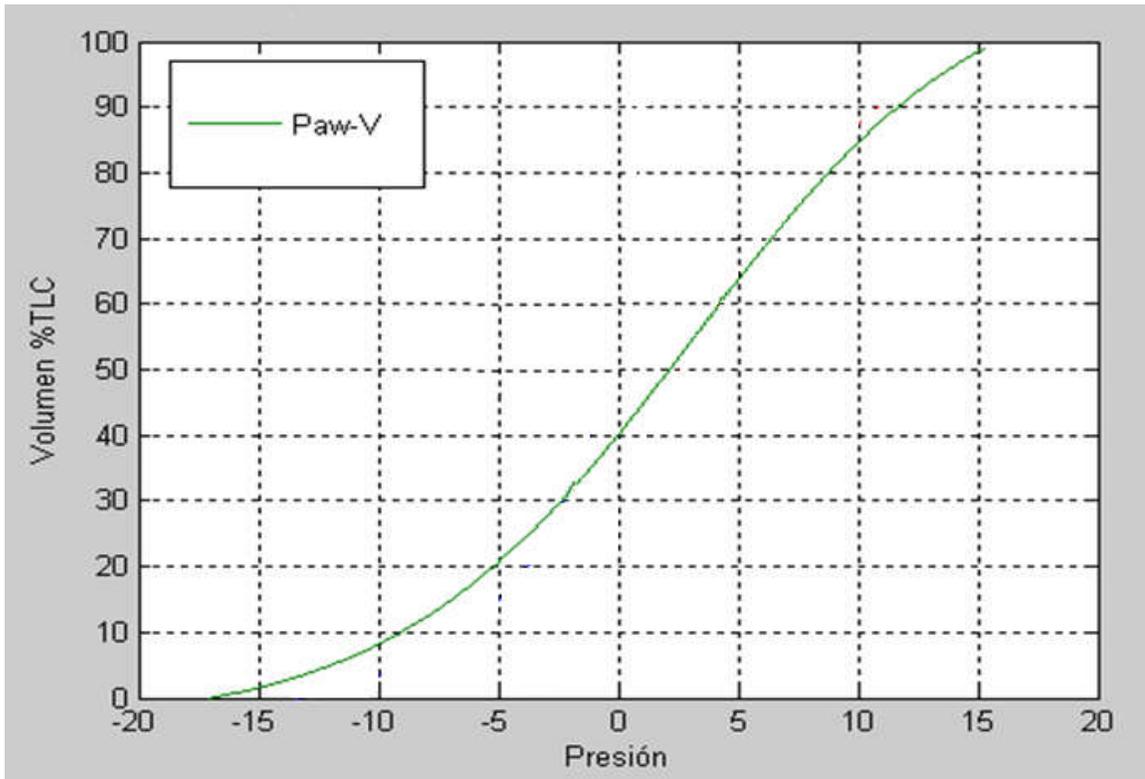


Figura 38. Curva presión-volumen del sistema respiratorio. Expresando el volumen como porcentaje de la capacidad pulmonar total (TLC). Muestra el comportamiento del sistema respiratorio entre la presión de la vía aérea y el volumen del sistema.

Esta curva está formada por la suma del comportamiento elástico de la caja torácica y el pulmón. Siendo que el comportamiento de ambos está asociado por la pleura. La caja torácica tiene a abrirse y el pulmón a contraerse, llegando a un punto de equilibrio que genera una pequeña presión negativa en la pleura⁸⁸⁻⁹¹.

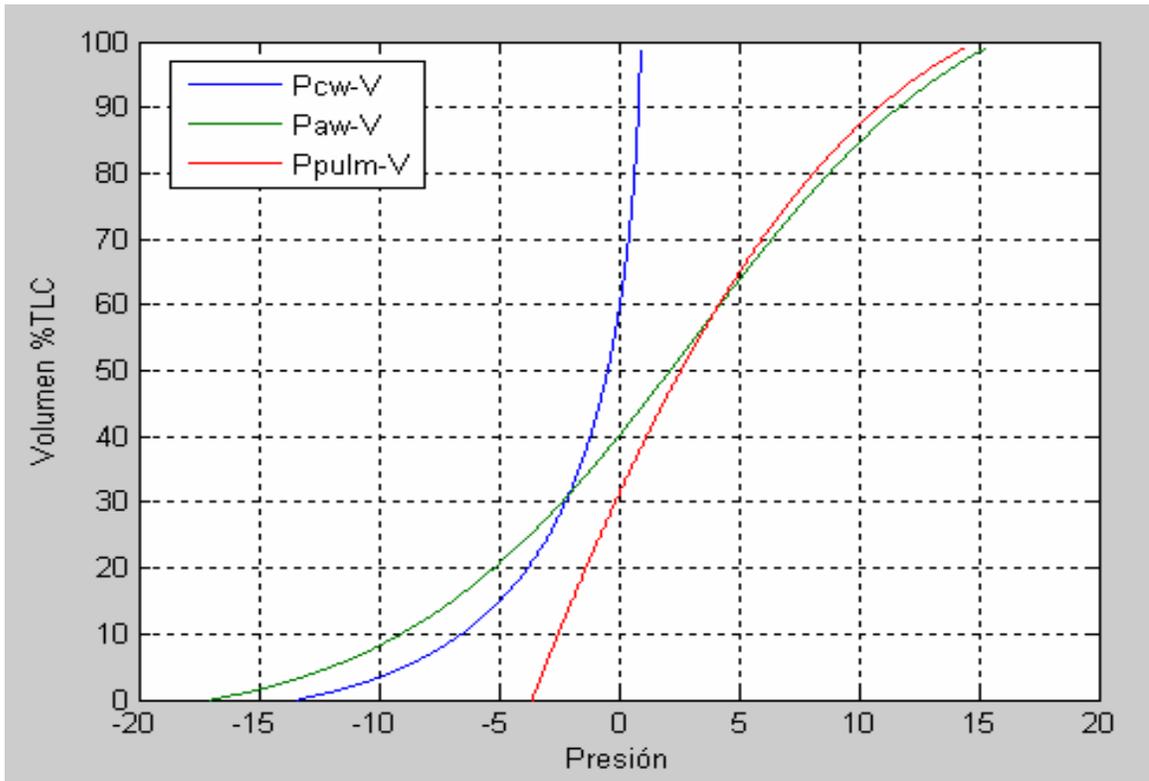


Figura 39. Curva presión-volumen del sistema respiratorio, el pulmón y la caja torácica. Expresando el volumen como porcentaje de la capacidad pulmonar total (TLC). Muestra el comportamiento del sistema respiratorio a partir de la interacción de sus componentes.

Es claro que un cambio en el comportamiento elástico del pulmón o de la caja torácica va a afectar al comportamiento elástico del sistema respiratorio. Siendo que el volumen corriente de un sujeto normal es una fracción de su capacidad pulmonar total en el entorno de una ventilación el comportamiento es aproximadamente lineal⁹²⁻⁹⁴.

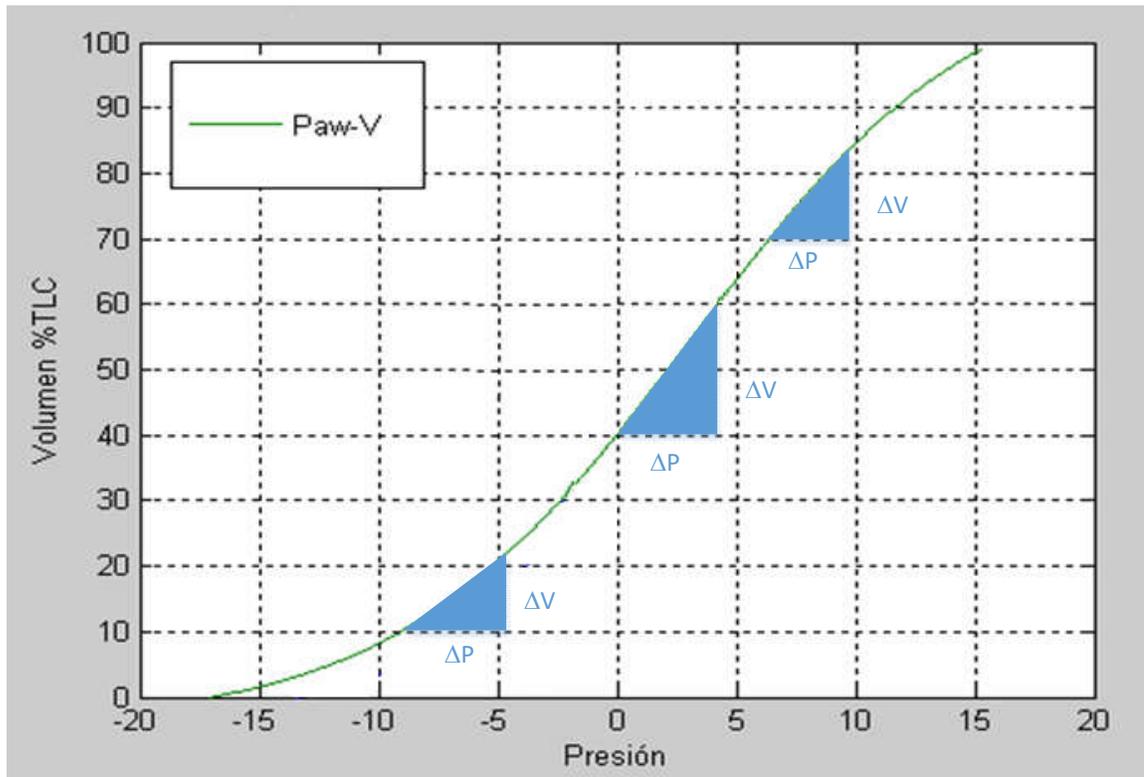


Figura 40. Si bien comportamiento de la curva presión-volumen del sistema respiratorio es no lineal en el entorno de una respiración se la suele considerar lineal.

Esto permite expresar el componente elástico de esa respiración con un valor, este valor cambiará según el volumen de PEEP que tenga esa ventilación. Al aplicar el modelo lineal para explicar el comportamiento del paciente a diferentes niveles de PEEP se toma que cambia el comportamiento elástico pero que en cada entorno es lineal. Si se utiliza un modelo no lineal, donde el comportamiento elástico del sistema respiratorio es en función del volumen pulmonar, un único modelo permite explicar por qué se observa ese cambio en la relación de la presión y el volumen⁵³.

Es interesante ver cómo con un único modelo no lineal, es posible explicar los diferentes modelos lineales. El sistema respiratorio analizado a diferentes niveles de PEEP, si se lo intenta explicar con un modelo lineal se comporta para cada nivel de PEEP como un modelo diferente

con una complacencia diferente. El mismo sistema respiratorio explicado con un modelo no lineal es el mismo para los diferentes niveles de PEEP.

Venegas⁹⁵ desarrolló un modelo que describe esta relación entre la presión y el volumen que tiene la característica que cada uno de los coeficientes tiene un sentido fisiológico, lo que hace a este modelo superior a otros ^{91,96-98}.

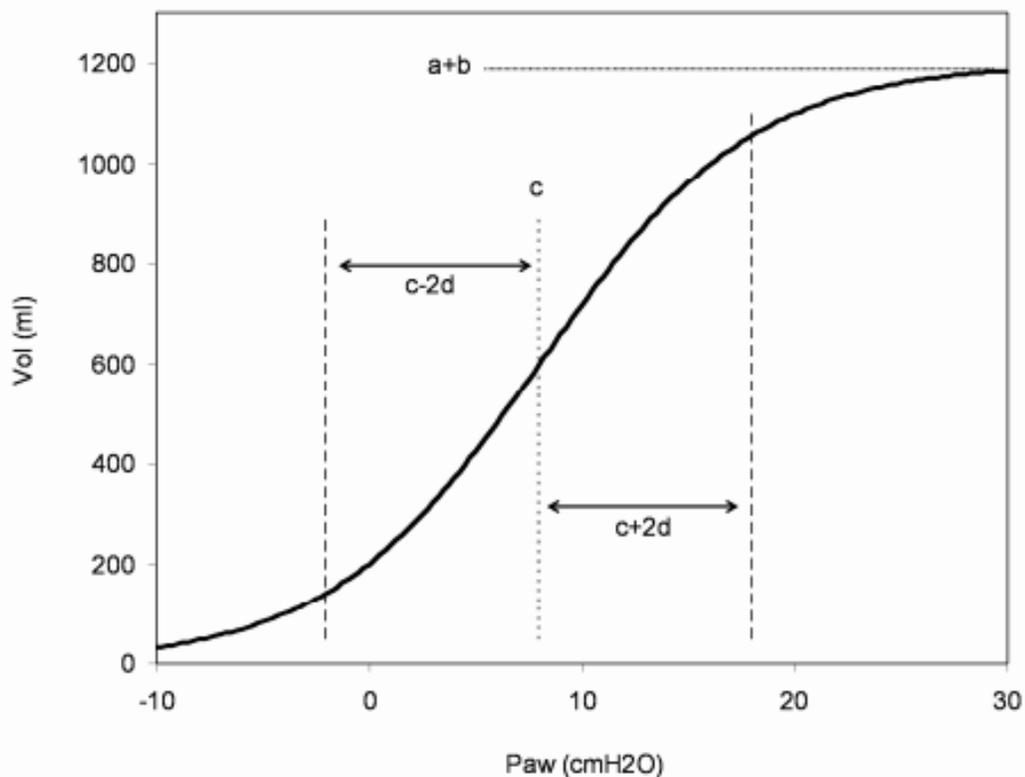


Figura 41. Ejemplo de la curva de la ecuación de Venegas

En un modelo de sistema respiratorio normal el punto de inflexión superior está dado por la sobre-distención del pulmón y el punto de inflexión inferior está dado por la caja torácica, este punto está muy por debajo de la presión atmosférica. En algunas situaciones patológicas, el pulmón disminuye su volumen al punto donde se colapsa, generando un punto de inflexión inferior que puede evidenciarse por encima de la presión atmosférica.

Se suele usar para parametrizar la mecánica respiratoria del paciente una curva presión-volumen. Donde se evalúa la como es la presión alveolar del sistema respiratorio a medida que se le va entregando volumen al paciente. La curva de presión-volumen busca analizar el comportamiento elástico del sistema. Para que la presión de la vía aérea se pueda utilizar como subrogado de la presión alveolar, se construye la curva presión – volumen utilizando un flujo lento cuya presión resistiva sea despreciable. Otra forma de construir la curva presión-volumen es hacer la inspiración con varias pausas y tomar estos puntos de pausa para armar la curva⁹⁹⁻¹⁰⁴.

Cuando se hace patente la presencia del punto de inflexión inferior con presiones positivas se asume que está evidenciando el colapso de los alvéolos. Ventilando a los pacientes en el entorno de ese punto lleva al colapso y apertura del alvéolo. Lo que es perjudicial para el parénquima pulmonar. Por otra parte, cuando se evidencia el punto de inflexión superior se asume que el pulmón está alcanzando la capacidad pulmonar total por lo cual las estructuras del parénquima pulmonar se están sobre-distendiendo.

Stress Index

El Stress Index es una métrica desarrollada por Ranieri et al. que permite cuantificar si una ventilación está siendo realizada en la proximidad de los puntos de inflexión superior o inferior.¹⁰⁵ La medición del Stress Index es una forma de cuantificar la curvatura de la presión en la fase de insuflación cuando un paciente es ventilado en volumen control con una curva de flujo cuadrada¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

En principio si la complacencia del sistema respiratorio se mantiene constante, es decir que el sistema tiene una respuesta lineal en el entorno de la ventilación si el flujo es constante la curva de presión de la vía deberá ser una línea recta. Si la complacencia aumenta, porque se

abren los alvéolos, durante la insuflación con el flujo constante la curva de presión será cóncava hacia abajo. Por último, si durante la insuflación a flujo constante el sistema se hace menos complaciente, porque el sistema se empieza a sobre distender, la curva de presión será cóncava hacia arriba.

La medición del Stress Index consiste en realizar, sobre la porción de curva de presión en la que el flujo es constante, un ajuste no lineal de la función:

$$P_{aw} = a \cdot t^b + c \quad (3.9)$$

Donde P_{aw} es la presión de la vía aérea, t el tiempo y a , b y c los coeficientes a ajustar. El coeficiente b es el valor del Stress Index. Cuando el valor de b es igual a 1 la función se convierte en una línea recta, reflejando un comportamiento lineal. Cuando el valor de b es mayor a 1, la curva es una potencia, es cóncava hacia arriba. Cuando el valor de b es menor a 1, la curva es una raíz, es cóncava hacia abajo.

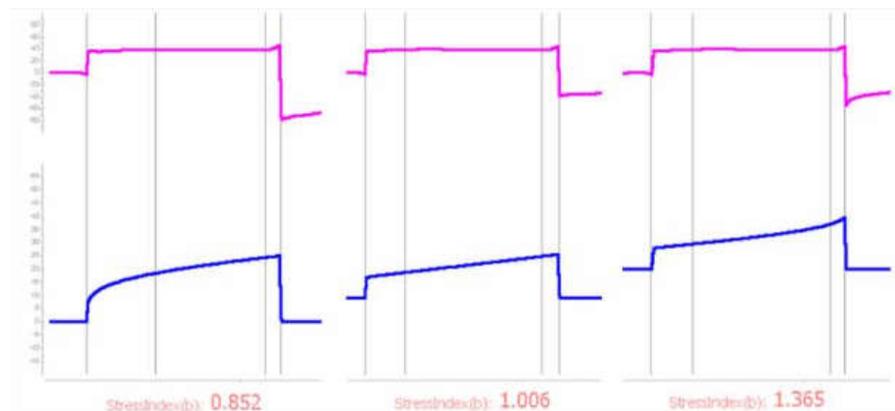


Figura 42. Ejemplos de señales con diferentes valores de Stress Index

Para determinar cuáles son los umbrales que determinan donde hay sobre distensión y donde colapso alveolar, se realizó un trabajo en animales donde se estudió por tomografía computada la presencia de colapso alveolar y sobre distensión⁵⁹. Se toma que si el valor de Stress

Index es superior a 1.1 indica sobre distensión, un valor inferior a 0.9 colapso alveolar y un valor entre 0.9 y 1.1 indica un comportamiento lineal del sistema respiratorio.

Como la medición se realiza sobre la presión de la vía aérea se ve el comportamiento del sistema respiratorio. En los pacientes donde es de interés clínico ver los puntos de inflexión, la sobre distensión o el colapso alveolar, este comportamiento se debe al pulmón.

Simulación no lineal del sistema respiratorio del síndrome de distrés respiratorio agudo⁴

Los pulmones con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se hacen más pesados y se reduce notablemente el volumen aireado. Además de tratar la causa que lo origina, el tratamiento por SDRA es principalmente de soporte. La asistencia ventilatoria mecánica (AVM) usando presión positiva es la principal herramienta de apoyo utilizada en estos pacientes, que apunta a reestablecer el volumen pulmonar y por ende mejorar la oxigenación ¹⁰⁹. Por otra parte, la AVM puede producir la misma lesión pulmonar debido al estrés del parénquima pulmonar ¹¹⁰. Esto hace que la configuración de la AVM en pacientes con SDRA sea particularmente desafiante, teniendo que decidir el volumen corriente, la frecuencia respiratoria, el tiempo inspiratorio y la presión positiva al fin de la espiración. El volumen corriente es habitualmente bajo para evitar lesiones inducidas por el respirador, pero permitiendo la eliminación de del dióxido de carbono producido por el paciente. Sin embargo, se han propuesto varias estrategias para identificar cuanta presión positiva al fin de la espiración (PEEP) debe utilizarse para restablecer el volumen pulmonar basado en la oxigenación ^{111,112}, presión de la vía aérea ¹¹³, comportamiento estático de la curva presión-volumen ¹¹⁴ y recientemente en la presión de distensión transpulmonar (alveolar) ⁹⁵.

En los pacientes con SDRA, la relación de la curva presión-volumen (P-V) es no lineal. La presión estática es el resultado de sumar las presiones de retroceso elástico del pulmón y de la caja torácica. Estos componentes no pueden ser distinguidos desde un comportamiento del sistema respiratorio total. Sin embargo, desde una perspectiva teórica, la ventilación debe

⁴ El contenido de esta sección fue publicado en el ANDESCON 2006 III Congreso Internacional de la Región Andina IEEE, Quito, Ecuador¹⁷⁸.

realizarse entre los puntos de inflexión superior e inferior de una curva P-V, que es donde la respuesta del sistema es aproximadamente lineal y la complacencia es máxima.

Una simulación basada en este modelo capaz de representar las complejidades de este tipo de pacientes es de sumo interés para el entrenamiento de médicos y terapeutas respiratorios.

Modelo de paciente

La curva presión-volumen (P-V) es la que define el comportamiento del sistema respiratorio. Hay varias ecuaciones que relejan la curva presión-volumen ^{84,91,96} Entre las cuales Venegas et al. proponen la siguiente ecuación:

$$V = a + \left(\frac{b}{1 + e^{-(P-c)/d}} \right) \quad (3.10)$$

donde a, b, c y d son los coeficientes de ajuste. Cada uno de estos parámetros tienen un sentido fisiológico. El parámetro a corresponde a la asíntota inferior del volumen, el parámetro b a la capacidad vital, el parámetro c a la presión de máxima complacencia y el parámetro d es proporcional al rango de presión donde hay mayor cambio de volumen. Pereira et al.⁸⁴ usaron esta ecuación para caracterizar las curvas de presión-volumen tanto del pulmón como de la caja torácica.

El modelo de Allen et al.¹¹⁵ muestra cómo se puede explicar la no linealidad con la suma de unidades elásticas limitadas en su excursión. Brown et al.⁸⁹ consideraron el efecto no lineal de la turbulencia. Wagers et al.⁹⁰ describieron el comportamiento no lineal con grandes volúmenes. Si se analiza solamente el efecto de la sobre distención, el modelo de Salazar et al.⁹¹ aproxima el comportamiento con una curva exponencial. El modelo de Venegas es superior los otros modelos gracias a que cada uno de los parámetros tiene una correspondencia con una variable fisiológica.

El modelo del paciente consiste en tres elementos: vía aérea de conducción, pulmón y caja torácica. Las elastancias del pulmón (E_L) y de la caja torácica (E_{cw}) están definidas como la relación de cambio de presión (P_{el} o P_{cw}) por unidad de volumen (V). Se asume constante la resistencia (R_{aw}), definida como la caída de presión a lo largo de la vía aérea de conducción (P_{res}) para un flujo dado (F). Las relaciones del modelo de mecánica respiratoria son las siguientes:

$$V(t) = \int_0^t F(\tau) d\tau \quad (3.11)$$

$$P_{el}(t) = \int_0^{V(t)} E_L(v) \cdot v dv \quad (3.12)$$

$$P_{cw}(t) = \int_0^{V(t)} E_{cw}(v) \cdot v dv \quad (3.13)$$

$$P_{res}(t) = R_{aw}(V(t)) \cdot F(t) \quad (3.14)$$

$$P_{alv}(t) = P_{aw}(t) - P_{res}(t) \quad (3.15)$$

$$P_{alv}(t) = P_{pl}(t) - P_{el}(t) \quad (3.16)$$

$$P_{pl}(t) = P_{cw}(t) - P_{bs}(t) \quad (3.17)$$

$$E_L(P_{el}) = \frac{1}{\frac{dV(P_{el})}{dP_{el}}} \quad (3.18)$$

donde P_{aw} es la presión de la vía aérea, P_{bs} es la presión en la superficie del paciente (presión atmosférica) y P_{pl} es la presión pleural.

Usando la ecuación (3.10) es posible caracterizar la relación P-V $P_{el}(V)$, lo cual puede definirse como

$$P_{el}(t) = -d \cdot \ln\left(\frac{b}{V(t) - a} - 1\right) + c \quad (3.19)$$

Reemplazando (3.12). Asumiendo que E_{cw} y R_{aw} tienen un comportamiento lineal, las ecuaciones (3.13) y (3.15) pueden ser reducidas a expresiones más simples.

Simulación

La simulación usa el modelo de paciente descripto para predecir el comportamiento de la mecánica respiratoria cuando interactúa con un respirador. Este último puede ser configurado en ventilación controlada por presión (PCV) o ventilación controlada por volumen (VCV), frecuencia respiratoria (RR) y otros parámetros configurados en el respirador. Para pacientes con SDRA usualmente se prefiere ventilar en VCV.

En VCV el ventilador insufla el sistema respiratorio controlando la forma de onda del flujo durante un tiempo dado (tiempo inspiratorio) para entregar el volumen corriente configurado. Durante la insuflación controlada (en la ausencia del esfuerzo del paciente) la presión en la vía aérea es el resultado de la suma de los componentes resistivos y elásticos. Consecuentemente, el sistema responde en tiempo real, cuando se cambia los parámetros del paciente (R_{aw} y/o los coeficientes de la curva P-V), como se ve en la Figura 43.

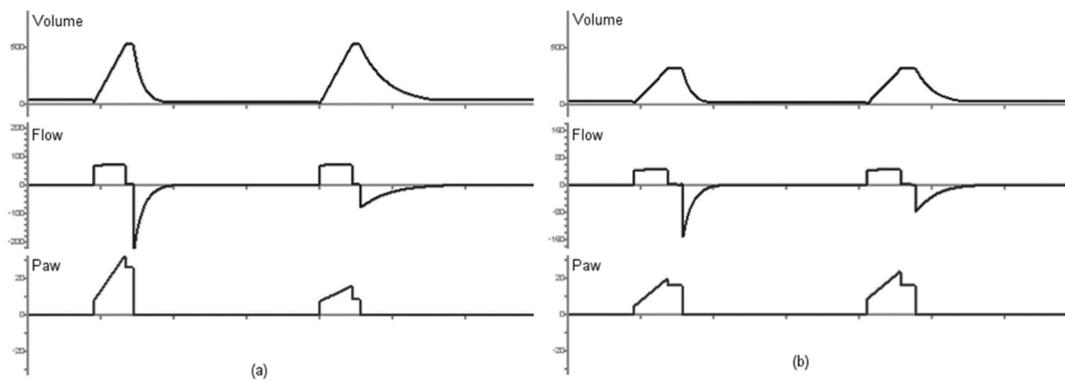


Figura 43. La simulación permite cambiar los parámetros del paciente en tiempo real, mostrando como cambia las curvas ventilatorias con el cambio de la característica del paciente. En (a) hay un cambio de la complacencia y en (b) un cambio de la resistencia.

Evaluación de la simulación

En orden de verificar el modelo se corresponde con la fisiología, se midió la curva inspiratoria cuasiestática P-V de dos pacientes con SDRA por neumonía usando un flujo bajo constante ². Esta maniobra se hizo con un respirador Puritan Bennett 840. Los pacientes estaban profundamente sedados y relajados. Se colocó un balón esofágico en el tercio medio para medir la P_{pi} . El respirador se configuró en VCV con una fracción inspirada de oxígeno del 100%. Después de una espiración completa, se entregó un volumen de 2000 ml con un flujo constante de 6 L/min o hasta alcanzar 40 cmH₂O. La presión de la vía aérea y la presión esofágica fueron registradas a 256Hz con un monitor de mecánica respiratoria FluxMed.

Luego de construir la curva P-V, los pacientes fueron ventilados con diferentes niveles de PEEP y se registró la presión de la vía aérea la presión pleural, el flujo y el volumen.

Los parámetros de la ecuación (3.19) se obtuvieron a las curvas P-V con el software SPSS usando una regresión no lineal con el algoritmo Levenberg-Marquardt. Estos parámetros fueron usados para configurar la simulación en cada caso. La configuración inicial de la simulación se realizó para partir de un estado estacionario. Luego se simuló la respuesta del paciente usando el registro de la señal de flujo durante la inspiración y el valor de PEEP durante la espiración. Siendo las resultantes en la inspiración la presión de la vía aérea (pico y meseta) y la presión pleural y durante la espiración el flujo y la presión pleural. Se compararon estas resultantes con las registradas de los pacientes durante la AVM con un coeficiente cuadrado de Pearson (R^2), ver Tabla 4

Tabla 4. Valores de R^2 promedio entre las señales medidas y simuladas.

Inspiración	Inspiración	Espiración	Espiración
Paw	Pes	Pes	Flujo
0,845	0,856	0,787	0,809

Las curvas simuladas tuvieron una muy buena correlación con los datos observados. La diferencia promedio entre la PIP simulada y medida fue de 2,58 cmH₂O ($\sigma = 0,70$ cmH₂O). Esta pequeña diferencia puede ser explicada por las diferentes fuentes de ruido del sistema (latido cardíaco, flujo turbulento, etc.) y por una sobre simplificación de la mecánica respiratoria de un sistema real.

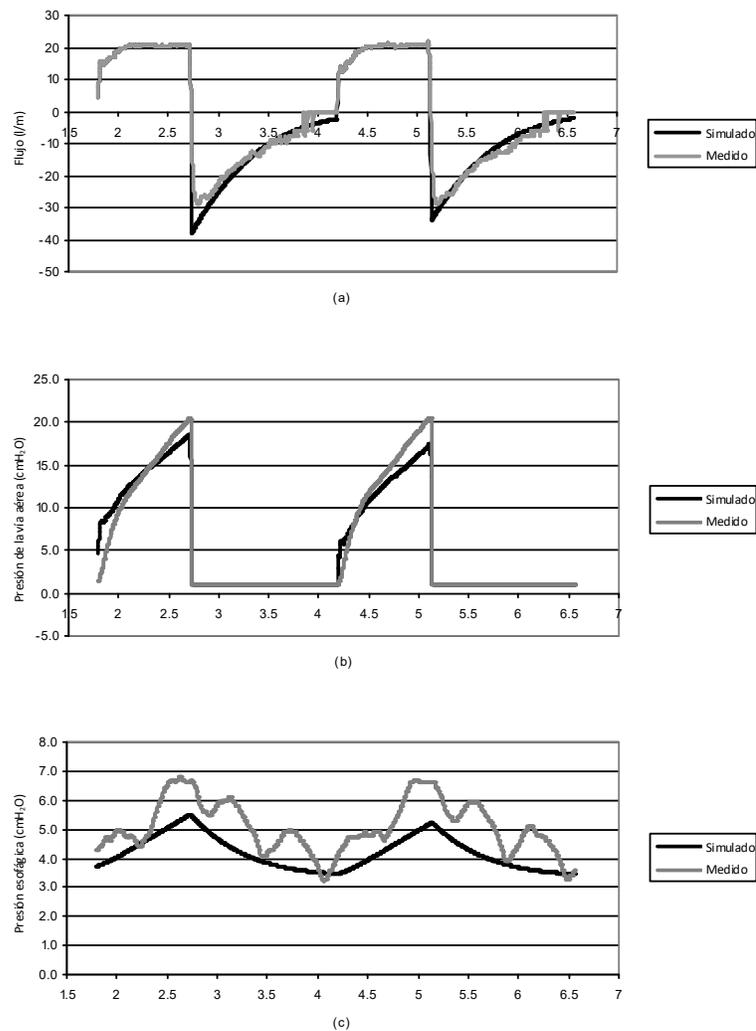


Figura 44. Ejemplo de las curvas simuladas y medidas: (a) flujo, (b) Paw y (c) Pes. Las curvas simuladas reflejan una buena aproximación de las señales medidas. En la presión esofágica se ve como refleja el componente respiratorio, pero no el componente asociado al ruido cardíaco.

Cierre del capítulo

Los modelos de tres elementos permiten describir por separado la caja torácica y el pulmón, incorporando la presión de la pleura que se puede objetivar usando la presión esofágica.

Usando un modelo con un comportamiento lineal de la caja torácica y no lineal del pulmón se puede describir el comportamiento no lineal del sistema respiratorio en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. Este modelo se puede utilizar para simular el comportamiento de estos pacientes.

Los modelos de tres elementos y la presión esofágica son conceptos fundamentales para la comprensión del trabajo respiratorio y el esfuerzo del paciente que se verán en el próximo capítulo.

Capítulo 4. Esfuerzo del paciente

Con la medición de la presión esofágica es posible medir el producto presión tiempo del paciente como subrogado del trabajo respiratorio.

Sumando al gráfico del producto presión tiempo del paciente la presión que genera el respirador es posible medir el producto presión tiempo del paciente se puede obtener el producto presión tiempo del sistema y calcular el porcentaje de asistencia del respirador.

Usando el producto presión tiempo se estudia la evolución del esfuerzo respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva caminando durante una prueba de carga constante.

Se presenta un método automatizado de medición del swing de presión esofágica, el producto presión tiempo y la frecuencia respiratoria usando únicamente la señal de presión esofágica.

Producto presión tiempo

Si una persona haciendo gimnasia sube y baja una pesa, el trabajo será igual a la fuerza que haga multiplicado por la distancia que recorre. Ahora si sostiene la pesa en el lugar como no hay distancia recorrida el trabajo es cero. Pero claro está que esta persona se cansará y hay consumo de oxígeno mientras realiza esta tarea. Como se vio anteriormente el trabajo isométrico no se ve reflejado en la medición del trabajo cuando se mide como el producto presión-volumen.

Una alternativa para medir este esfuerzo (para no llamarlo trabajo cuando no cumple con la definición física de trabajo) es medir cuanto tiempo y cuanta fuerza hace esta persona. Esto en la fisiología respiratoria es el producto presión-tiempo o PTP por la sigla de *Pressure-Time Product*^{16,18}.

Al medir la presión que generan los músculos inspiratorios (P_{mus}) durante la inspiración se obtiene el producto presión tiempo que realiza el paciente. El producto presión tiempo tiene una mejor correlación con el consumo de oxígeno que el trabajo respiratorio^{1,116}. Si bien no respeta la definición de trabajo, se asemeja más a la visión fisiológica de trabajo respiratorio, y por eso se utiliza como medida de trabajo respiratorio.

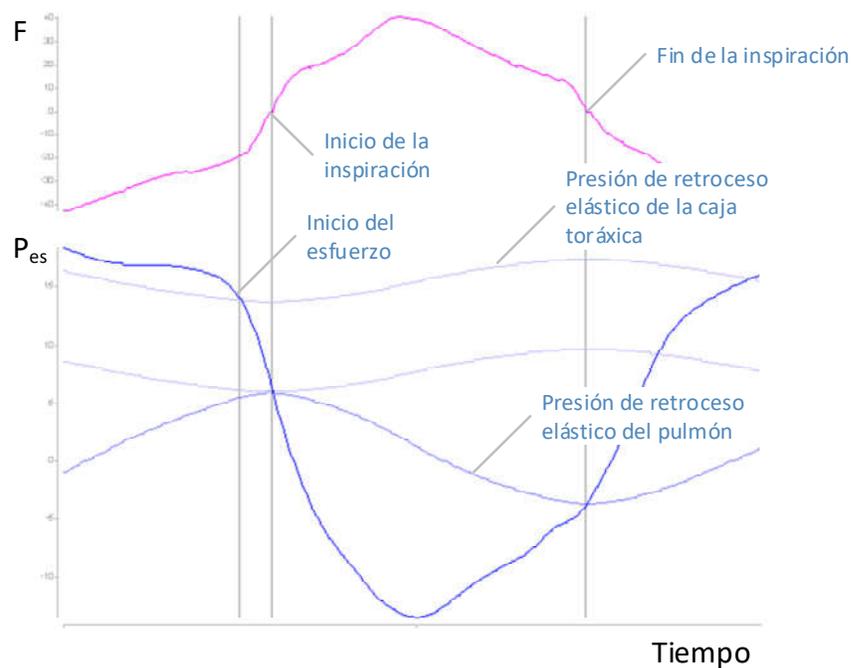


Figura 45. Curvas que definen el producto presión tiempo. Estas curvas definen el límite de las diferentes áreas del producto presión tiempo. Señal medida en un paciente.

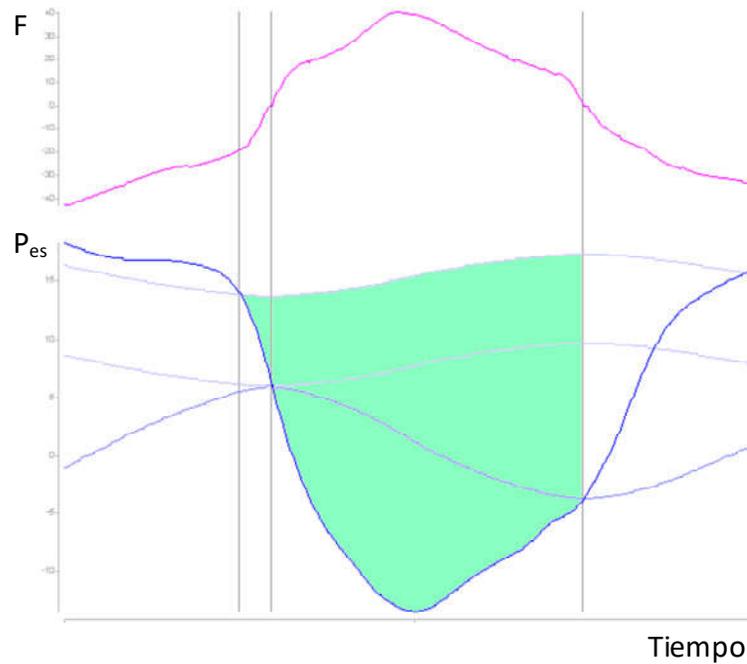


Figura 46. Producto presión tiempo del paciente. El área limitada ente la presión de retroceso elástico y la curva de presión esofágica es el producto presión tiempo del esfuerzo que realiza el paciente. Señal medida en un paciente.

El inicio del esfuerzo del paciente se define en el punto de la presión esofágica donde el cambio de la pendiente es máximo. Este punto podría estar sobre estimado cuando el sujeto realiza un esfuerzo espiratorio en la espiración anterior y justo antes de inspirar relaja los músculos espiratorios y baja la presión esofágica generando un punto de inicio del esfuerzo de la inspiración con una presión mayor a la real.

Sobre el punto donde inicia el esfuerzo del paciente se monta la curva de presión de retroceso elástico de la caja torácica. Esta curva es el límite superior desde donde se mide la presión muscular (P_{mus}).

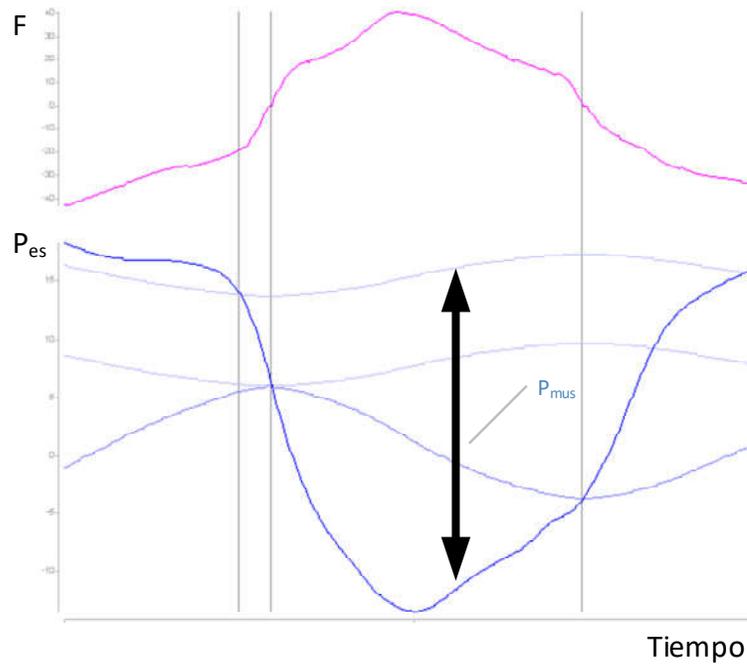


Figura 47. Presión de los músculos inspiratorios. La presión generada por los músculos inspiratorios es la presión entre la curva de retroceso elástico y la curva de presión esofágica. Señal medida en un paciente.

El producto presión tiempo del paciente, es decir, el producto presión tiempo de los músculos inspiratorios, es el área entre la presión esofágica y la presión de retroceso elástico de la caja torácica. Esto es válido más allá del nivel de asistencia que tenga el paciente: cuando el paciente está respirando en forma espontánea, en forma asistida o en forma controlada. En el caso de la ventilación controlada la presión esofágica refleja la curva de presión de retroceso elástico de la caja torácica, por lo cual el área entre la curva de presión esofágica y la curva de presión de retroceso elástico de la caja es cero.

El producto presión tiempo de una respiración espontánea se puede dividir en los componentes descritos por la ecuación de movimiento. Cuando el paciente respira en forma espontánea la única fuente de presión son los músculos inspiratorios. Por lo tanto, la suma de la AutoPEEP, la presión de retroceso elástico y la presión resistiva es igual a la presión muscular.

Siendo que la elastancia del sistema respiratorio es la relación entre la presión y el volumen. Si podemos asumir que la elastancia se mantiene constante durante el ciclo inspiratorio, y conocemos la curva de volumen, podemos estimar la curva de presión de retroceso elástico del cuerpo como:

$$P_{elast}(t) = E_{rs} \cdot V(t) \quad (4.1)$$

Siendo que la elastancia del sistema respiratorio es la suma de la elastancia pulmonar y la elastancia de la caja torácica.

$$E_{rs} = E_{cw} + E_{lung} \quad (4.2)$$

Se puede expresar la curva de retroceso elástico como:

$$P_{elast}(t) = E_{cw} \cdot V(t) + E_{lung} \cdot V(t) \quad (4.3)$$

En el diagrama del producto presión tiempo esta área está definida entre las curvas de presión de retroceso elástico del pulmón y de la caja (ver Figura 48). En algunas publicaciones^{1,2,117} a esta área se la define producto presión tiempo elástico que no está asociado a la PEEPi.

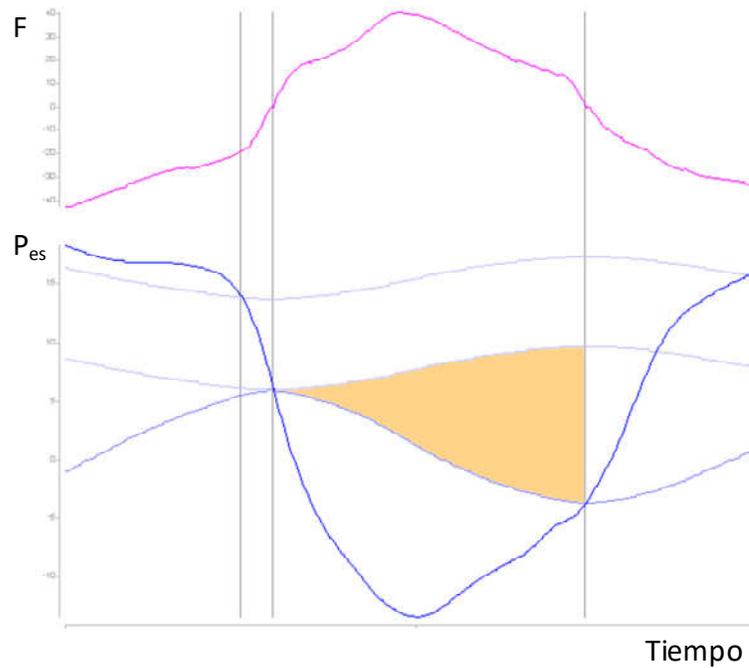


Figura 48. Producto presión tiempo elástico toraco-pulmonar o producto presión tiempo elástico que no es umbral. Está definido como el área entre la curva de presión de retroceso elástico del pulmón y la de presión de retroceso elástico de la caja torácica. Señal medida en un paciente.

Recordando que la AutoPEEP en pacientes respirando en forma espontánea se define como la diferencia de presión desde el inicio del esfuerzo hasta que el flujo se hace positivo, es fácil de ver que el área definida entre la curva de presión de retroceso elástico de la caja torácica en el inicio del esfuerzo y donde el flujo se hace positivo es el producto presión tiempo asociado a la AutoPEEP (ver Figura 49).

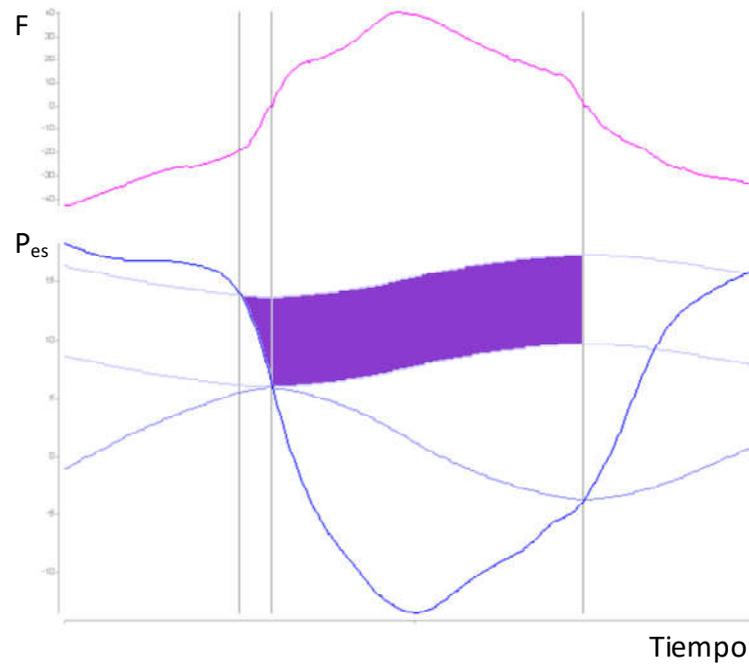


Figura 49. Producto presión tiempo elástico asociado a la AutoPEEP. Está definido como el área entre la curva de presión de retroceso elástico de la caja en el inicio del esfuerzo y donde el flujo se hace positivo. Señal medida en un paciente.

En sujetos respirando en forma espontánea, la presión que queda definida entre la curva de presión de retroceso elástico pulmonar y la presión esofágica, es la presión resistiva, por lo tanto, el producto presión tiempo de esta área es el producto presión tiempo resistivo (ver Figura 50).

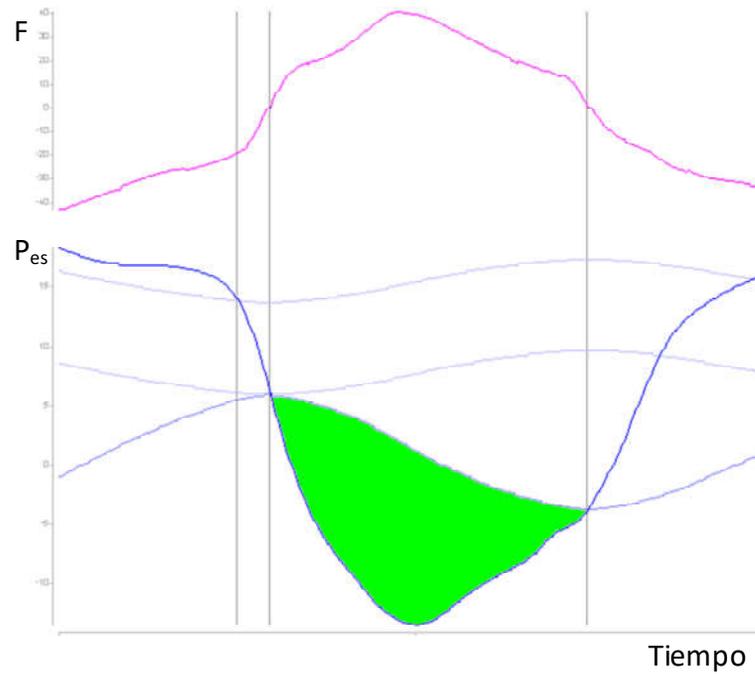


Figura 50. Producto presión tiempo resistivo. Está definido, en sujetos respirando en forme espontánea, como el área entre la curva de presión de retroceso elástico del pulmón y la curva de presión esofágica.

Es fácil de ver que estas áreas son la ecuación de movimiento en colores. Nos permiten ver cómo es la evolución de la ecuación de movimiento a lo largo de toda la fase inspiratoria del paciente.

Producto presión tiempo del paciente y del respirador⁵

Existen dos fuentes de presión, el paciente y el respirador. Estas presiones son utilizadas para vencer el componente resistivo, distender las estructuras elásticas y contrabalancear la PEEPi del paciente.

$$\Delta P_{mus} + \Delta P_{aw} = R \cdot F + E_{rs} \cdot V + PEEPi \quad (4.4)$$

El producto presión tiempo del paciente es el área entre la presión esofágica y la presión de retroceso elástico de la caja torácica. Al sumarle a esta área la variación de presión en la vía aérea, se obtiene la variación de presión total del sistema.

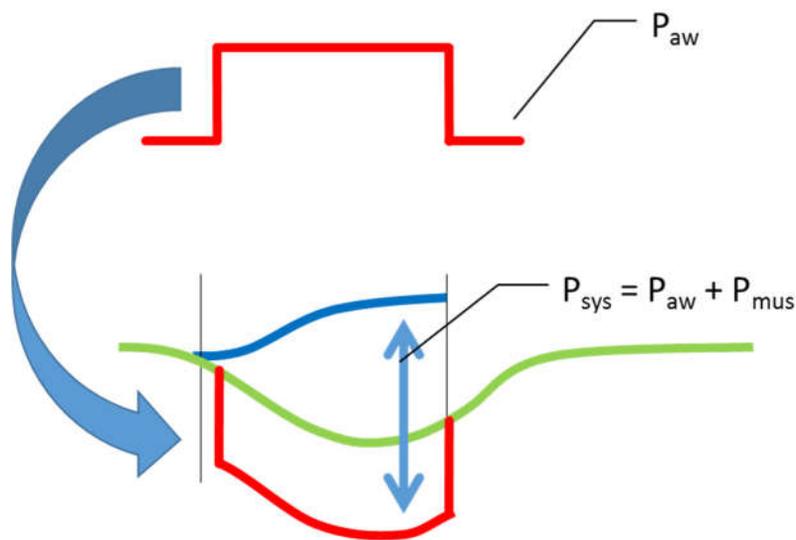


Figura 51. Representación esquemática de la presión del sistema es la suma de la presión muscular y la presión provista por el respirador.

⁵ El contenido de la presente sección se presentó en el Critical Care Canada Forum 2016 en Toronto

La variación de la presión del sistema será:

$$\Delta P_{sys} = \Delta P_{mus} + \Delta P_{aw}$$

El área delimitada por la presión esofágica y la presión del sistema es el PTP del respirador.

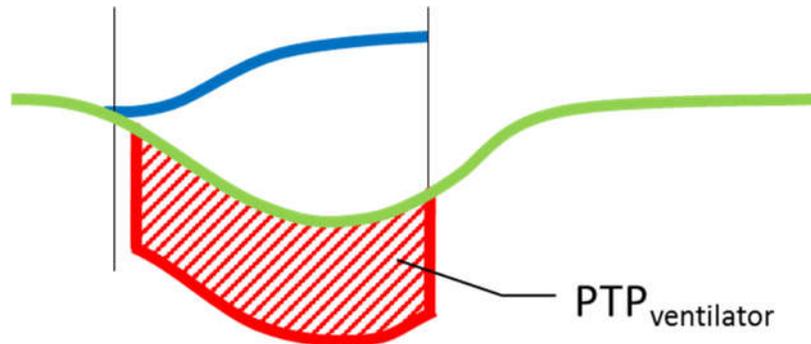


Figura 52. Representación esquemática del producto presión tiempo del respirador.

El área delimitada entre la presión de retroceso elástico de la caja torácica y la presión de la vía aérea, es el producto presión tiempo del sistema y representa el esfuerzo total realizado para contrabalancear las cargas del sistema.

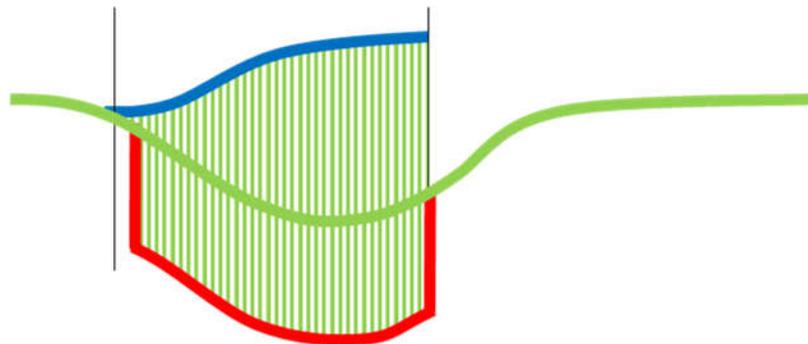


Figura 53. Representación esquemática del producto presión tiempo del sistema.

Conociendo la relación entre el producto presión tiempo del paciente y el producto presión tiempo del respirador, se puede determinar la relación de descarga de los músculos respiratorios (MUI por la sigla en inglés de *muscle unloading index*) como:

$$MUI_{PTP} = \frac{PTP_{paciente}}{PTP_{sistema}} \quad (4.5)$$

Esta forma de calcular el MUI es una generalización de la propuesta por Carteaux et al.^{118,119}:

$$MUI = \frac{PIP-PEEP}{PIP-PEEP+P_{mus\ max}} \quad (4.6)$$

Que solo toma un punto del ciclo inspiratorio mientras que la basada en el producto presión tiempo integra todo el ciclo inspiratorio.

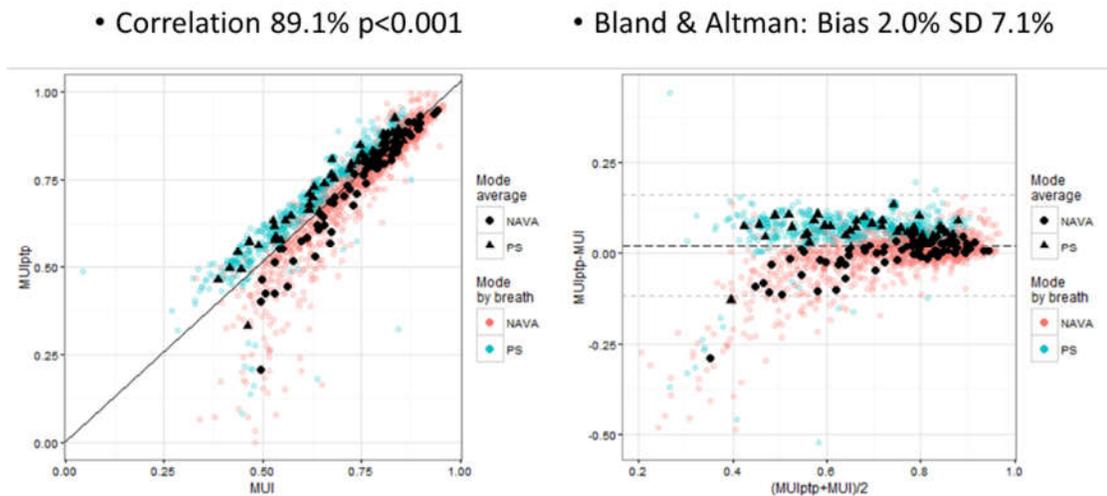


Figura 54. Correlación y Bland & Altman entre el MUI y MUI_{PTP}. Analisis de 2091 respiraciones de 9 paciones ventilados en NAVA y PS. Los simbolos de color naraja y celeste son las mediciones por respiración y los simbolos negros son el promdedio de las respiraciones del paciente en esa situación.

Analizando el MUI y MUI_{PTP} de 2091 respiraciones de 9 pacientes ventilados en modo de presión de soporte (PS) y con soporte proporcional a la actividad eléctrica del diafragma (NAVA). En la Figura 54 se observa la correlación y Bland & Altman entre el MUI y el MUI_{PTP} comparando pacientes en modo de presión de soporte y con soporte proporcional a la actividad eléctrica del diafragma. Se observa que hay buena concordancia para los altos niveles de MUI

y menos para los valores más bajos, dado que en los valores más bajos la medición del punto máximo es menos representativa de todo el ciclo inspiratorio.

Se puede ver en la Figura 55, como con diferentes niveles de asistencia cómo cambia la relación entre el producto presión tiempo del paciente y el producto presión tiempo del respirador.

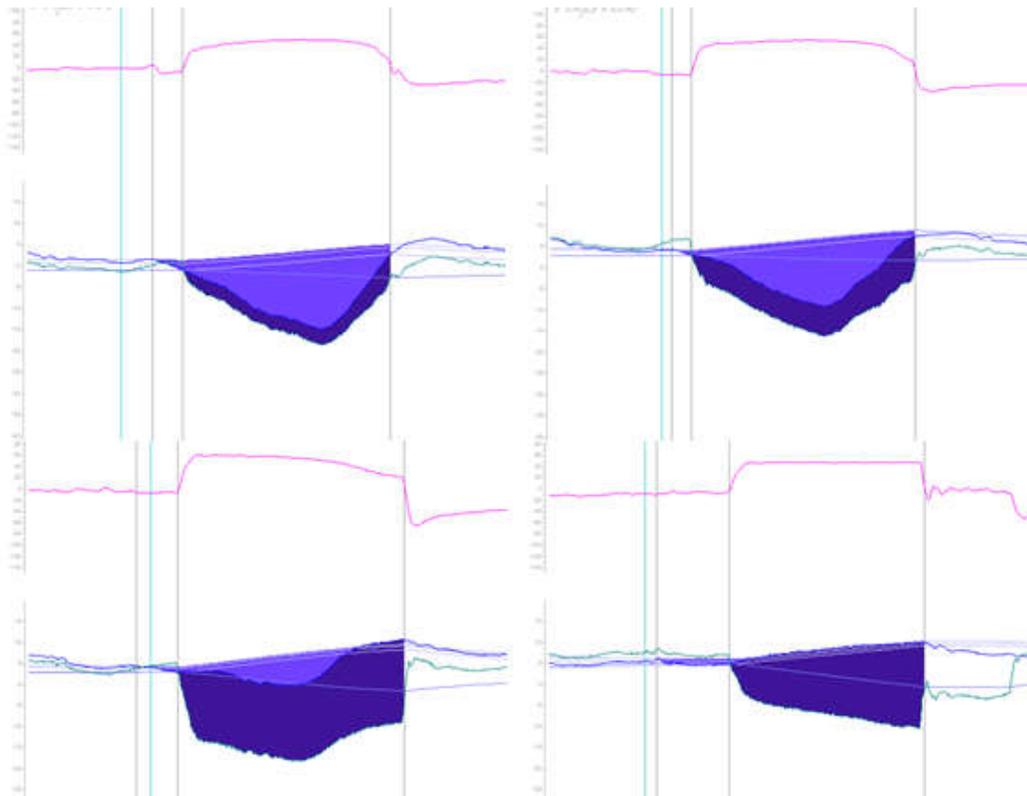


Figura 55. Diferentes niveles de MUI_{PTP} , se observa como cambia la relación entre el producto presión tiempo del paciente y el producto presión tiempo del respirador. Señales medidas en un paciente.

Incluso al presentar la información de la forma propuesta permite detectar algunas cuestiones anómalas. En el caso que la presión de la vía aérea esté por encima de la presión esofágica implica que la presión de la vía aérea es negativa. Por lo tanto, el respirador en vez de estar

asistiendo está aumentando la carga al paciente. La presión de la vía aérea nunca debería ser menor a cero, esto solo sucede cuando hay algo que limita el ingreso del aire al paciente.

Por otra parte, en una ventilación controlada si la presión esofágica está por encima de la presión de retroceso elástico de la caja torácica muestra un artefacto o un error en la complacencia de la caja torácica.

Esfuerzo respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una prueba de carga constante⁶

La intolerancia al ejercicio es uno de los problemas más frecuentes que presentan los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Si bien la causa de esta intolerancia es multifactorial, durante el ejercicio los pacientes presentan una significativa limitación al flujo aéreo, relacionado con un aumento del volumen pulmonar al final de la espiración que conlleva a un mayor trabajo ventilatorio. Este fenómeno conocido como hiperinflación dinámica (HPD), producido como consecuencia de esta limitación del flujo espiratorio (LFE), altera la mecánica del aparato respiratorio y el funcionamiento de los músculos respiratorios en los pacientes con EPOC.

La rehabilitación respiratoria tiene como objetivo mejorar la capacidad del ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con EPOC¹²⁰. Se ha destacado al entrenamiento aeróbico como el componente principal del programa de rehabilitación, siendo el incremento de la intensidad la clave de ese entrenamiento ¹²¹⁻¹²³.

El resultado del entrenamiento aeróbico a altas intensidades provoca una reducción en los niveles de ventilación y ácido láctico, una modificación del metabolismo aeróbico; aumentando la actividad oxidativa mitocondrial y la densidad capilar a nivel músculo esquelético. Es por ello que las guías destacan que el trabajo aeróbico a intensidades máximas, incrementa los beneficios de la rehabilitación respiratoria ¹²⁴.

⁶ El contenido de esta sección fue publicado en el 38° Congreso de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria en Buenos Aires. En breve será enviado para su publicación en revista.

En los pacientes con EPOC, la disnea puede ser un impedimento para realizar ejercicios de alta intensidad, lo que a su vez limita el alcance de los efectos fisiológicos buscados a través del entrenamiento en un programa de rehabilitación respiratoria.

Sin embargo, en los pacientes con EPOC que presentan un incremento del trabajo respiratorio desproporcionado, no está definido en la bibliografía cómo lograr que los mismos lleven a cabo un entrenamiento con intensidades óptimas.

Materiales y métodos

Se estudiaron ocho pacientes con EPOC e hipercapnia crónica, GOLD III y IV^{121,124}, que participan de un programa de rehabilitación respiratoria. Se midió el producto presión tiempo total (PTP) de la presión esofágica (Pes) y sus componentes durante el ejercicio que realizan en su rehabilitación respiratoria.

El ejercicio consiste en una prueba a carga constante al 90 % de la intensidad alcanzada en un test incremental con oxígeno suplementario. La prueba de carga constante fue realizada con 3 minutos de entrada en calor, 10 minutos de ejercicio y 3 minutos de recuperación. Se utilizó oxígeno suplementario para mantener una SpO₂ mayor a 94 %¹²². Se midió una prueba por paciente.

Para medir las variables de mecánica respiratoria se utilizó un monitor FluxMed GrE, (MBMed S.A. Buenos Aires). Se colocó el transductor de flujo con una boquilla para medir el flujo y la presión de la vía aérea. Se calculó el volumen como la integral del flujo. El balón se colocó en el esófago un balón para medir la presión esofágica como subrogada de la presión pleural. Se insufló con 0.5ml¹⁰ y se validó la ubicación del balón con una prueba de oclusión¹⁵. Se registraron las señales y los parámetros con el software FluxView que calcula el producto presión tiempo PTP según el trabajo de Tobin¹⁵. El cálculo de los componentes del PTP

se basa en la ecuación de movimiento: $P_{\text{mus}} = \text{PEEPi} + E.V + R.F$, donde cada término integrado en el ciclo inspiratorio es $\text{PTP}_{\text{peepi}}$, $\text{PTP}_{\text{npeepi}}$ y PTP_{res} respectivamente y la suma de los tres valores el producto presión tiempo total PTP_{tot} . Estos valores de PTP medidos por respiración al multiplicarlos por la frecuencia respiratoria (RR) se obtiene el valor minuto de cada uno: $\text{PTP}_{\text{peepiMin}}$, $\text{PTP}_{\text{npeepiMin}}$ y $\text{PTP}_{\text{resMin}}$ respectivamente y la suma el $\text{PTP}_{\text{totMin}}$. Se excluyeron del análisis las respiraciones de los pacientes que iniciaban la etapa de recuperación antes de cumplidos los 10 minutos de ejercicio a fin de poder evaluar solo la etapa de entrada en calor y ejercicio.

Una vez conectado el paciente se lo invitó a subir a la cinta para que empiece el ejercicio.

La población del estudio fueron pacientes con diagnóstico de EPOC definido como limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible, con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) < 45 % del valor predictivo (EPOC moderado a severo), hipercápnicos con valores de $\text{PCO}_2 \geq 45$ mmHg estables, (que no hayan sufrido exacerbaciones de su enfermedad en un período de cuatro semanas previas al estudio, y que la causa de detención del ejercicio sea principalmente ventilatoria y no muscular), que consulten al Hospital M. Ferrer en el período de Abril de 2009 a Abril de 2010.

Se analizaron las respiraciones tomando los valores individuales y analizándolos por minuto. Se analizó la relación entre las distintas variables utilizando modelos de regresión lineal buscando analizar la relación los distintos componentes del producto presión tiempo en base a los factores que lo componen.

Resultados

Analizando las 2097 respiraciones, en la Tabla 5 se resumen los valores principales de las variables de mecánica respiratoria por minuto.

Tabla 5. Parámetros de mecánica respiratoria medidos por minuto expresados en media y desvío estándar.

Min	RR [resp/min]	Ti [seg]	PIF [L/min]	Vti [ml]	PEEPidyn [cmH2O]	Elung [cmH2O/L]	PTPpeepMin [cmH2O.seg/min]	PTPnpeepMin [cmH2O.seg/min]	PTPresMin [cmH2O.seg/min]	PTPtotMin [cmH2O.seg/min]
B	15.33 ±3.49	1.31 ±0.28	44.6 5.8	676 ±143	1.2 1.2	8.7 1.9	24 ±25	78 ±21	54 ±13	157 ±35
EC1	20.14 ±4.55	0.98 ±0.24	63.4 23.0	736 ±299	3.2 2.3	20.0 11.6	64 ±53	130 ±62	85 ±39	280 ±130
EC2	20.89 ±4.15	1.00 ±0.22	69.8 18.9	838 ±262	3.3 2.7	21.8 11.6	70 ±63	164 ±59	105 ±46	340 ±144
EC3	22.37 ±3.84	0.97 ±0.20	76.4 17.7	879 ±193	4.7 3.4	22.8 11.6	105 ±80	191 ±46	130 ±44	425 ±141
Ej01	24.24 ±4.93	0.91 ±0.18	85.9 15.7	903 ±217	5.8 4.3	27.8 16.5	128 ±103	221 ±74	152 ±70	501 ±208
Ej02	23.95 ±4.59	0.90 ±0.16	96.5 17.2	991 ±203	5.5 4.5	29.8 16.1	117 ±102	259 ±85	166 ±59	542 ±210
Ej03	24.32 ±3.96	0.89 ±0.17	100.6 16.4	982 ±210	5.7 4.3	33.9 15.9	123 ±116	279 ±85	183 ±63	585 ±224
Ej04	24.17 ±3.58	0.88 ±0.15	101.7 17.8	971 ±245	6.2 5.1	34.9 16.5	130 ±115	282 ±89	185 ±69	598 ±245
Ej05	24.98 ±4.40	0.84 ±0.18	103.6 22.5	978 ±293	5.9 5.6	37.8 18.0	124 ±121	291 ±96	188 ±69	603 ±243
Ej06	26.16 ±4.89	0.83 ±0.17	102.7 21.0	953 ±292	5.8 5.2	39.0 19.9	123 ±114	291 ±92	195 ±73	609 ±239
Ej07	25.97 ±4.84	0.83 ±0.16	102.1 20.9	967 ±298	5.9 5.4	38.1 21.7	126 ±119	285 ±81	196 ±61	607 ±214
Ej08	27.02 ±5.57	0.80 ±0.16	101.0 23.9	917 ±306	5.8 4.7	43.3 25.7	124 ±107	286 ±81	200 ±69	609 ±209
Ej09	27.13 ±5.75	0.79 ±0.16	103.5 25.1	917 ±301	5.8 4.9	42.9 24.4	124 ±116	287 ±94	195 ±65	606 ±224
Ej10	28.00 ±3.92	0.75 ±0.14	106.7 26.0	880 ±256	4.4 4.0	40.5 14.0	96 ±94	288 ±111	176 ±79	560 ±254

Se observa claramente como el esfuerzo total (PTP_{totMin}) aumenta claramente durante la fase de entrada en calor y los primeros minutos de la etapa de carga constante (ver Figura 56).

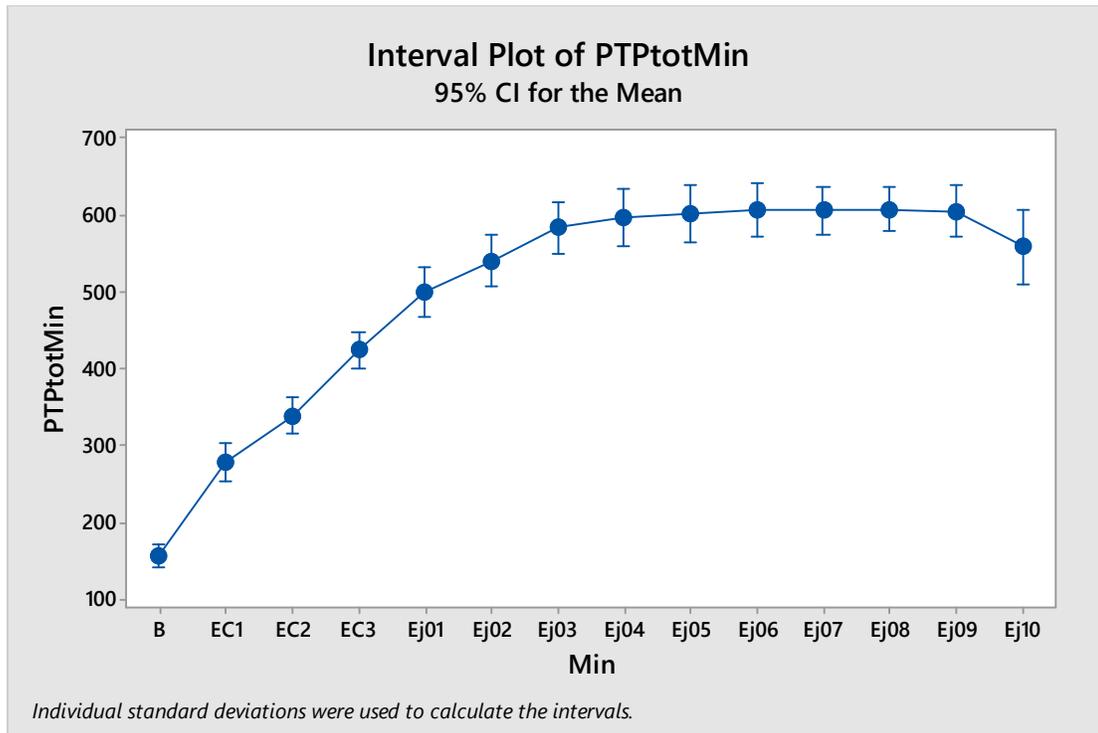


Figura 56. El producto presión tiempo total por minuto de cada etapa del ejercicio. Siendo B basal, EC entrada en calor y Ej ejercicio.

El esfuerzo total por minuto está compuesto por el $PTP_{peepiMin}$, $PTP_{npeepiMin}$ y PTP_{resMin} (Ver Figura 57, Figura 58 y Figura 59).

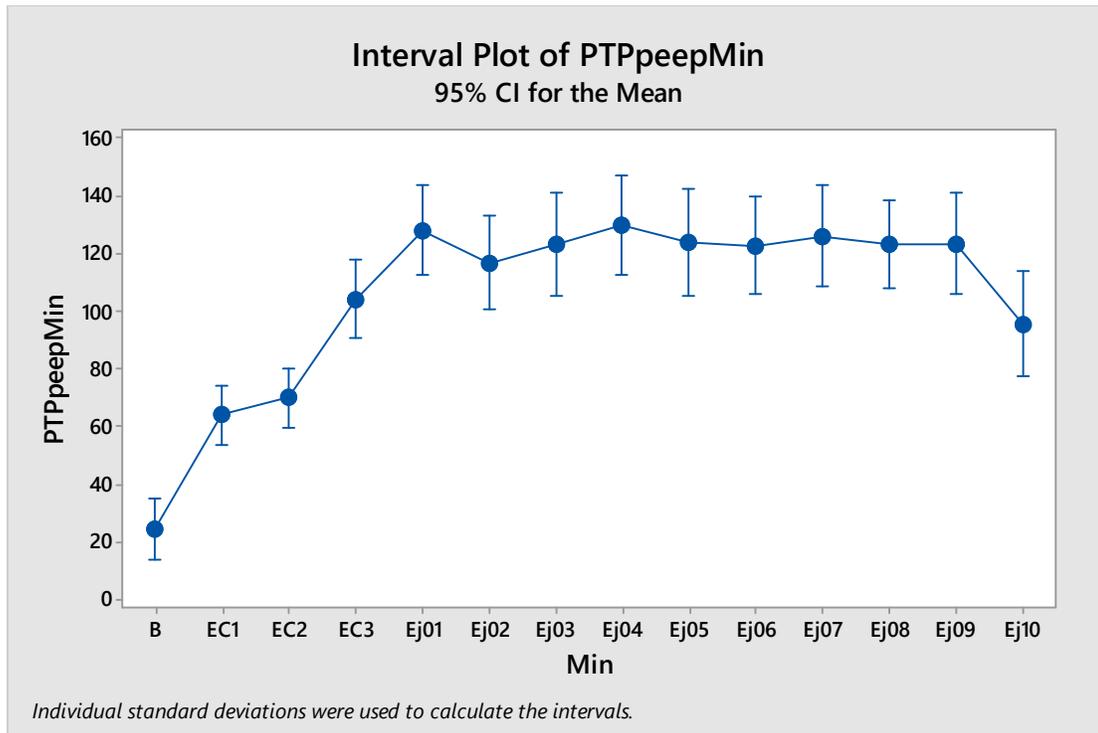


Figura 57. El producto presión tiempo elástico asociado a la PEEP intrínseca por minuto de cada etapa del ejercicio. Siendo B basal, EC entrada en calor y Ej ejercicio.

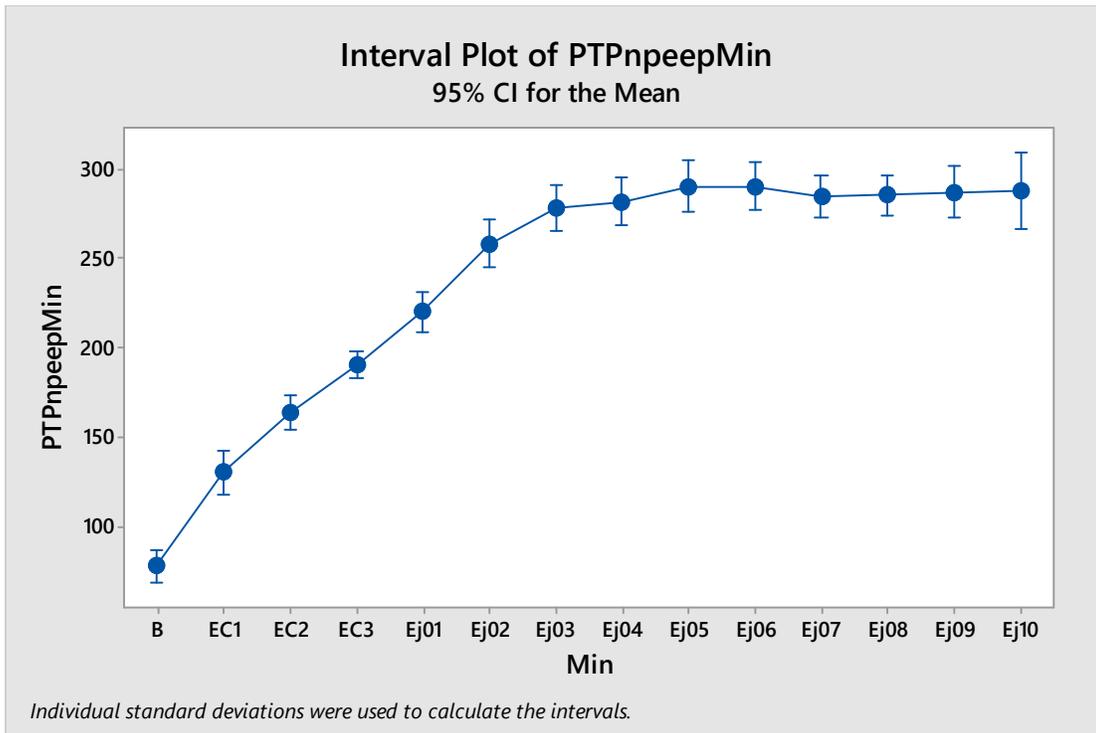


Figura 58. El producto presión tiempo elástico que no está asociado a la PEEP intrínseca por minuto de cada etapa del ejercicio. Siendo B basal, EC entrada en calor y Ej ejercicio.

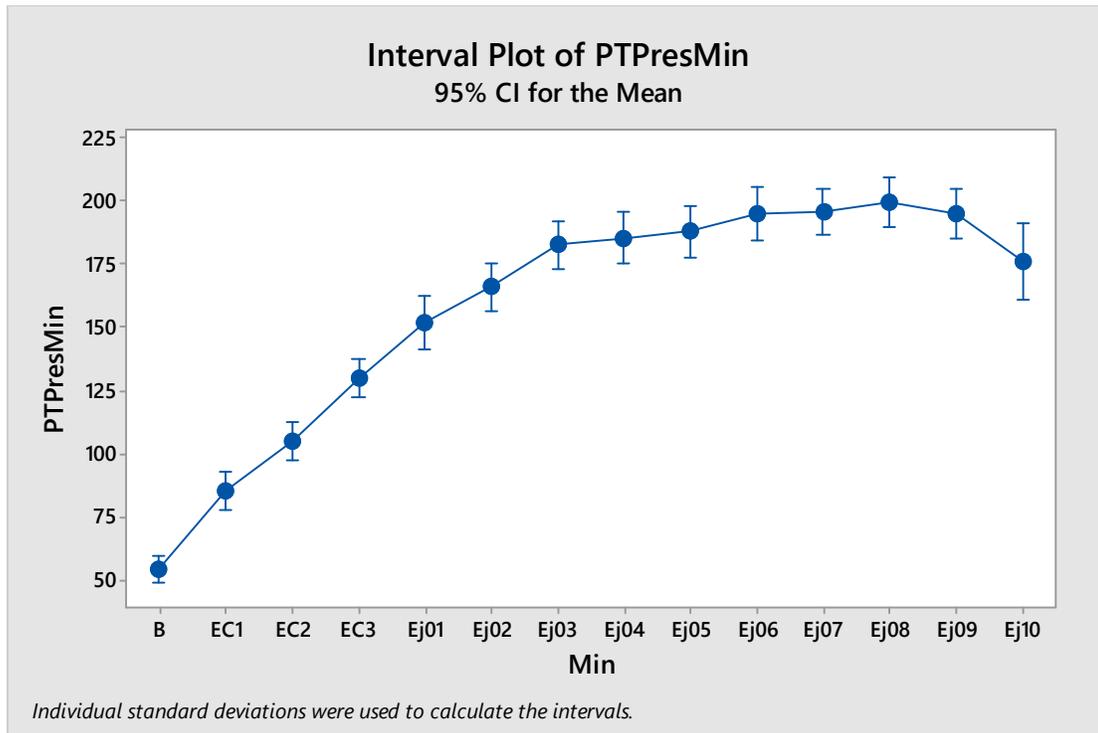


Figura 59. El producto presión tiempo asociado al componente resistivo por minuto de cada etapa del ejercicio. Siendo B basal, EC entrada en calor y Ej ejercicio.

El modelo de regresión lineal que explica el $PTP_{peepMin}$ a partir de la $PEEP_{idyn}$ ajustado mediante un hiperplano homogéneo tuvo un R^2 ajustado de 98.04% ($p < 0.001$). El modelo de regresión lineal que explica el $PTP_{npeepMin}$ a partir del VTi y la E_{lung} ajustado mediante un hiperplano homogéneo tuvo un R^2 ajustado de 95.12% ($p < 0.001$). El modelo de regresión lineal que explica el PTP_{resMin} a partir del PIF ajustado mediante un hiperplano homogéneo tuvo un R^2 ajustado de 88.36% ($p < 0.001$).

Discusión

Los resultados más relevantes del presente estudio son: 1) Se puede evidenciar cómo el aumento del esfuerzo total por minuto que realiza el paciente se debe al aumento de los tres

componentes del producto presión tiempo. 2) Se puede explicar el aumento del esfuerzo asociado a la carga umbral elástica con el aumento de la PEEPi. Si bien es posible que este valor total esté sobreestimado por la presencia del esfuerzo espiratorio, dado el fundamento fisiológico de la carga umbral elástica de estos pacientes, es de esperarse que la relación se mantenga. 3) El esfuerzo asociado a la carga elástica que no es umbral se explica a partir de la ecuación de movimiento explicando sus variaciones en base a las variaciones del volumen pulmonar y las variaciones de las características elásticas del sistema. Cabe destacar que el componente elástico del sistema respiratorio está conformado principalmente por el parénquima pulmonar y la caja torácica. Por un lado el comportamiento elástico de la caja torácica no se puede medir en pacientes respirando en forma espontánea y por otro es de esperarse que el comportamiento de la caja torácica no se modifique significativamente en los rangos estudiados ⁹³. A su vez se observa que la elastancia del parénquima pulmonar aumenta en las etapas siguientes de ejercicio. Suponemos que los pacientes, al ser obstructivos tienen atrapamiento dinámico y eso hace aumentar su carga umbral y lleva al paciente a respirar cerca de la capacidad pulmonar total y por ende aumenta también la E_{lung} . 4) El componente del esfuerzo del paciente asociado a la carga resistiva se puede explicar el aumento de los flujos inspiratorios. Para aumentar el flujo se debe aumentar el gradiente de presión que lo genera. Se evidenció la naturaleza obstructiva de estos pacientes y que este factor es bastante variable entre los pacientes.

Es conocido que el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VNI) en pacientes EPOC con exacerbación severa e insuficiencia respiratoria hipoxémica, han demostrado beneficios en la disminución de la disnea y el aumento de la tolerancia al ejercicio, como consecuencia de la disminución de la carga de los músculos respiratorios, generando menor trabajo respiratorio y mejoría del intercambio gaseoso.

En estos enfermos, la carga de los músculos inspiratorios se ve incrementada por efecto de la hiperinflación, generando un deterioro de la contractilidad del diafragma y músculos respiratorios, que produce fatiga muscular transitoria.

En este sentido es que la aplicación de VNI, en su modalidad de presión de soporte inspiratorio (PSI), ha sido evaluada para su utilización como elemento adicional durante la realización de la RR.

Garrod et al.¹²⁵ compararon 2 grupos: VNI + RR vs. RR sola. Demostraron que las tolerancias al ejercicio (Shuttle Test) y Calidad de Vida (CRDQ) tuvieron una significativa mejoría, mayor en el grupo de VNI + RR comparado con el de RR sola, pero la diferencia entre los 2 grupos comenzaron a hacerse evidentes solo al final de la 4^o semana del programa de entrenamiento y solo el grupo de VNI + RR demostró una mejoría significativa en la oxigenación arterial.

Vitacca et al.¹²⁶ evaluaron los efectos a corto plazo de 2 configuraciones de VNI nasal en pacientes con EPOC estable e hipercapnia crónica, concluyendo que la VNI es efectiva en mejorar la gasometría arterial y en la disminución de la carga de los músculos inspiratorios, independientemente de cuál sea el estado basal del paciente y el configurado en el respirador. También se vio una reducción de los esfuerzos inefectivos de los pacientes.

A su vez, Johanson et al.¹²⁷ buscaron determinar si utilizar heliox o uso de VNI nasal produciría mejoramiento inmediato de la capacidad de ejercicio de pacientes con EPOC y si el entrenamiento por 6 semanas con una de esas modalidades podría resultar en un gran aumento del ejercicio en comparación con el entrenamiento no asistido, los resultados parecen indicar que aquellos pacientes que realizaron ejercicio con VNI tendrían una inmediata mejoría en el tiempo de ejercicio y en la carga máxima alcanzada, lo que podría conferir una ventaja de entrenamiento.

Costes et al.¹²⁸ evaluaron los efectos beneficiosos de la VNI durante las sesiones de RR en la tolerancia al ejercicio, concluyendo que el entrenamiento con VNI fue bien tolerado por los pacientes y produjo mayor tolerancia al incremento del ejercicio producido por la RR, con reducción del nivel de disnea, evitó los periodos de desaturación tanto antes como después del ejercicio y demostró un alto nivel de tolerancia al dispositivo de asistencia ventilatoria.

Esta mejoría podría ser parcialmente explicada por una mejor adaptación ventilatoria durante el ejercicio.

Algunos pacientes podrían no obtener los beneficios descritos por alguna limitante, como por ejemplo falta de adaptación a la interface, limitación de entrega de flujo por el equipo de soporte, estado nutricional del paciente, etc.

Como es mencionado en las guías de rehabilitación pulmonar de la ATS/ERS, algunos pacientes seleccionados con EPOC severo y en pacientes con respuesta sub óptima al ejercicio, la utilización de la VNI permitiría alcanzar mayores intensidades de entrenamiento y disminuiría la sobrecarga de los músculos respiratorios, pero como la colocación de la VNI es una intervención de labor intensiva y dificultosa, debería ser usada solo en aquellos pacientes que demostraran beneficios con la implementación de la misma ¹²².

Las modificaciones en la hiperinsuflación dinámica pueden evaluarse con una ergoespirometría a través de los cambios de la capacidad inspiratoria (CI) o de la capacidad vital (CV). La magnitud de la hiperinsuflación dinámica se relaciona con el grado de intolerancia al ejercicio y de la disnea, de manera que la disminución de la capacidad máxima de ejercicio se relaciona con la reducción de la capacidad inspiratoria de estos pacientes.

La EPOC produce limitación crónica al flujo espiratorio, limitación que se produce principalmente por aumento de la resistencia de la vía aérea, inflamación de la mucosa, fibrosis peribronquial y/o disminución de la tracción que ejerce el tejido elástico del pulmón sobre las paredes de la vía aérea. Esta limitación del flujo espiratorio conlleva al atrapamiento aéreo o hiperinflación dinámica. Durante el ejercicio, el tiempo disponible para la espiración se acorta, por aumento de la frecuencia respiratoria. A diferencia de la hiperinflación pulmonar estática, donde el aumento del volumen pulmonar se produce pasivamente debido a la disminución de la retracción elástica del pulmón y los volúmenes aumentan sin que ocurra atrapamiento aéreo progresivo, en situación de ejercicio, para aumentar la ventilación el paciente

aumenta el volumen corriente y la frecuencia respiratoria. Esta última acorta el tiempo espiratorio produciendo el atrapamiento progresivo de aire (HPD).

En sujetos normales la capacidad residual funcional (CRF) equivale aproximadamente al 50% de la capacidad pulmonar total (CPT), el otro 50% corresponde a la capacidad inspiratoria (CI). Como la HPD es el resultado del aumento de la CRF, se puede evaluar su magnitud indirectamente a través de la disminución de la CI, considerándose anormal si está reducida a cifras inferiores al 80% del valor teórico.

Las alteraciones de la mecánica respiratoria derivadas de la HPD actúan sobre la caja torácica y sobre los músculos respiratorios. En sujetos normales la elasticidad de la caja torácica y la del pulmón ejercen su tracción elástica con igual presión y en sentido contrario, por lo que al iniciar la inspiración sólo se debe vencer la elasticidad del pulmón. El nivel de reposo espiratorio o CRF del sistema está determinado por el equilibrio entre las presiones del pulmón y del tórax y el volumen corriente se sitúa a partir de la posición de reposo en la cual la presión es cero.

En los pacientes con EPOC, tanto la caja como el pulmón ejercen su tracción elástica en el mismo sentido, lo cual significa que para iniciar la inspiración debe vencer la elasticidad de ambas. Al encontrar la presencia de la HPD que determina un aumento de la CRF, el volumen corriente ya no se inicia en cero, el sujeto debe iniciar la inspiración fuera de la posición de reposo generando una presión positiva (PEEPi) dada la incapacidad del pulmón de expulsar el aire de la inspiración previa y que, a su vez, debe vencer al iniciar la inspiración. Por otro lado, los músculos inspiratorios también deben vencer una segunda presión antes de que se genere el flujo inspiratorio ya que la elasticidad del tórax se ejerce en el mismo sentido que la del pulmón lo que genera un aumento del trabajo respiratorio.

La alteración de los músculos inspiratorios debido a la HPD se demuestra al encontrar las fibras del diafragma acortadas alterando la relación entre la longitud de las fibras y la tensión que pueden generar, disminuyendo la capacidad de generar tensión de los mismos. Al mismo

tiempo disminuye la zona de aposición del diafragma con la caja, lo que determina una menor expansión de la parte inferior del tórax durante la inspiración. Este mecanismo también responsable del aumento del trabajo respiratorio obliga a los músculos a desarrollar mayores deflexiones de la presión intrapleurales (P_{pl}) para generar el volumen corriente necesario. Tanto el trabajo respiratorio resistivo (por la obstrucción) y el trabajo elástico (por la HPD) se encuentran aumentados, debiendo generar importantes deflexiones de la P_{pl} para ingresar el volumen corriente necesario para la demanda metabólica del momento. A esta situación se suma el trabajo respiratorio determinado por la PEEPi.

Se puede observar como la demanda ventilatoria se encuentra aumentada en estos pacientes en reposo y en ejercicio, condición en la que se produce un aumento precoz de la producción de ácido láctico, hipoxemia e hipercapnia y la consecuente detención del ejercicio.

Cabe destacar que además este grupo de pacientes presenta desaturación en reposo que se incrementa con el ejercicio. Junto con la hipoxemia, los pacientes desarrollan hipercapnia, atribuida al aumento del espacio muerto y la frecuencia respiratoria e imposibilidad de incrementar el VT.

Resumiendo, el mecanismo más importante en la limitación al ejercicio en los pacientes con EPOC es la incapacidad para aumentar la ventilación pulmonar debido a la limitación al flujo espiratorio (LFE) y la consecuente HPD, con disminución de la CI, y por lo tanto la incapacidad de generar el volumen corriente demandado.

Dadas las alteraciones fisiopatológicas descritas, se observa que los pacientes con EPOC desarrollarán aumento del esfuerzo respiratorio durante el ejercicio. La VNI disminuye la HPD, lo cual contribuiría a una disminución del trabajo respiratorio con disminución de la disnea y aumento de la tolerancia al ejercicio.

Paralelamente a la alteración ventilatoria de los pacientes con EPOC, se produce una disfunción del músculo esquelético, que se refleja a través de la alteración de las tres propiedades

fisiológicas fuerza, fatigabilidad y resistencia. La fuerza se halla disminuida en aproximadamente el 20-30% de los pacientes con EPOC moderado a grave. La fatiga muscular suele ser percibida en estos pacientes al finalizar una prueba en de esfuerzo, por ejemplo, en cicloergómetro. La resistencia muscular, dependiente de la capacidad de transporte y consumo de oxígeno, también se encuentra disminuida ¹²⁹.

Estas propiedades alteradas también son razón de detención del ejercicio, a veces, siendo ésta, la primera causa de detención del mismo, sin llegar a agotar la reserva ventilatoria.

Medición automatizada del swing de presión esofágica, producto presión-tiempo y la frecuencia respiratoria utilizando únicamente la señal presión esofágica⁷

Para el entendimiento y manejo de distintos escenarios relacionados con la falla respiratoria aguda, el monitoreo de la mecánica respiratoria juega un rol fundamental. Sin embargo no existe consenso respecto de qué signos y variables derivadas de los mismos deben ser analizadas ni de qué forma debe ser realizado el análisis¹³⁰. Dentro de las variables a analizar, el estudio del esfuerzo respiratorio resulta central. Una de las formas para valorarlo es a través del monitoreo de la presión esofágica (Pes). A partir del análisis de dicha señal se derivan dos variables: el swing de presión esofágica (SwingPes) y el producto presión-tiempo (PTP). Para estimar el esfuerzo respiratorio que se realiza por unidad de tiempo es necesario conocer la frecuencia respiratoria (RR), siendo ésta una variable clave para analizar el patrón respiratorio del paciente.

Tradicionalmente, se utiliza el trazado de flujo-tiempo (F-T) para el reconocimiento de cada uno de los ciclos respiratorios definiendo inspiración cuando el flujo es positivo y espiración cuando el flujo es negativo. A partir de dicha información es que se establece la frecuencia respiratoria, el SwingPes y el PTP, utilizando para el cálculo de las últimas dos, también la señal de Pes-T. Sin embargo, existen situaciones clínicas en que, si bien la valoración del esfuerzo resulta clave para el entendimiento y manejo, la medición del flujo a través de una

⁷ El contenido de esta sección fue publicado en 24° Congreso Argentino de Terapia Intensiva en Mar del Plata

boquilla o máscara que no permita la fuga de aire conectada a un neumotacógrafo resulta difícil o potencialmente perjudicial. Dos escenarios en que se presenta esta situación son la falla respiratoria aguda en pacientes ventilando espontáneamente y el momento inmediatamente posterior a la extubación. Asimismo, la valoración de la frecuencia respiratoria que se realiza a través del análisis de la señal de F-T en pacientes en asistencia ventilatoria mecánica no valora la frecuencia real con la que los pacientes realizan esfuerzos inspiratorios, siendo que, muchas veces, éstos son inefectivos y no gatillan el inicio de un ciclo respiratorio asistido por el ventilador y por lo tanto no hay flujo de aire.

Una alternativa al análisis de la señal de F-T sería el análisis del trazado de la Pes-T. De contar con un algoritmo automatizado que lo realice, permitiría hacer una evaluación en tiempo real de dichas variables aun cuando no se cuente con la señal de F-T. Por otro lado, este abordaje haría viable el análisis retrospectivo de un gran número de señales. En relación con ello, resulta importante resaltar que para que la interpretación de las señales derivadas del monitoreo de la presión esofágica tenga utilidad clínica, es necesario que los dispositivos médicos de monitoreo brinden la información en forma automática y en tiempo real.

Por lo tanto, el objetivo del trabajo presentado en esta sección es validar un algoritmo automatizado para calcular el SwingPes, el PTP y la frecuencia respiratoria utilizando únicamente el trazado de Pes-T en pacientes con esfuerzo respiratorio aumentado.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis de las señales de Pes-T y F-T obtenidas a partir del monitoreo de 2153 respiraciones. Las mismas fueron obtenidas en 17 mediciones realizadas en 3 pacientes listos para ser extubados, durante la realización de una prueba de ventilación espontánea en tubo

en T, y 3 pacientes obesos ventilando espontáneamente en distintas posiciones (sentado y en decúbito dorsal a 30 grados).

Se analizaron señales previamente registradas para el monitoreo de pacientes realizado con otro fin. Para la obtención de dichas señales a todos los pacientes se les colocó un balón esofágico de acuerdo a la técnica previamente descripta¹⁰ (BA-A-008 MBMed S.A., Buenos Aires) y se comprobó la ubicación adecuada del balón en cada una de las posiciones a través de la realización de una prueba de oclusión¹⁵. En los sujetos con ventilación espontánea se colocó una boquilla conectada a un neumotacógrafo (SF-A-022 MBMed S.A., Buenos Aires) para medir el flujo mediante la adecuada oclusión de los labios y colocando un clip en la nariz para evitar la fuga de aire. En aquellos que se encontraban intubados se conectó el neumotacógrafo al extremo distal del tubo orotraqueal, proximal a la pieza de tubo en T conectada al oxígeno. Las señales fueron grabadas a 256Hz con el monitor de mecánica respiratoria FluxMed.

Para el análisis de las señales, inicialmente se descartaron las señales de las respiraciones con artefactos de la medición a través de la aplicación de un filtro y el análisis visual del trazado, eliminando aquellas en las que se estimó que había un movimiento peristáltico (compresiones propias del esófago que no tienen origen respiratorio) o alteraciones de la señal distintas del provocado por un esfuerzo respiratorio. Luego, se comparó el promedio por minuto de SwingPes, PTP y frecuencia respiratoria de cada una de las respiraciones utilizando un algoritmo del software FluxReview del dispositivo FluxMed (basado en el descripto por Jubran y Tobin)¹³¹ utilizando las señales de F-T y Pes-T y un nuevo algoritmo utilizando únicamente el trazado de Pes-T. Se desarrolló un software específico para procesar con el nuevo algoritmo las señales registradas.

En el primer algoritmo, el reconocimiento de una respiración se realiza a través de la detección de un punto en la curva de F-T en que el flujo supera un umbral de 10lts/min durante al menos 100ms (1.- del panel A de la Figura 60), siendo el inicio de un ciclo, el instante en que

el trazado se aleja de 0 previo a dicho punto (2.- del panel A de la Figura 60). El fin de la inspiración ocurre cuando el valor de flujo comienza a ser negativo (3.- del panel A de la Figura 60). Una vez detectado el inicio de la respiración en la curva de F-T, a partir del punto simultáneo al anterior en el trazado de Pes-T se realiza un análisis retrospectivo eligiendo como inicio del esfuerzo (Pes_0) el momento en que ocurre el mayor cambio de pendiente (4.- del panel A de la Figura 60). El Swing Pes es la diferencia entre la Pes en el inicio del esfuerzo y el nadir de Pes. El PTP es la integral de la curva de Pes-T, limitada por el inicio del esfuerzo, el fin de la inspiración y la curva de retroceso elástico de la caja torácica (área gris del panel A de la Figura 60). La curva de retroceso elástico de la caja torácica se construye a partir del producto de la integral del flujo (el volumen) y la elastancia de la caja torácica para cada uno de los puntos.

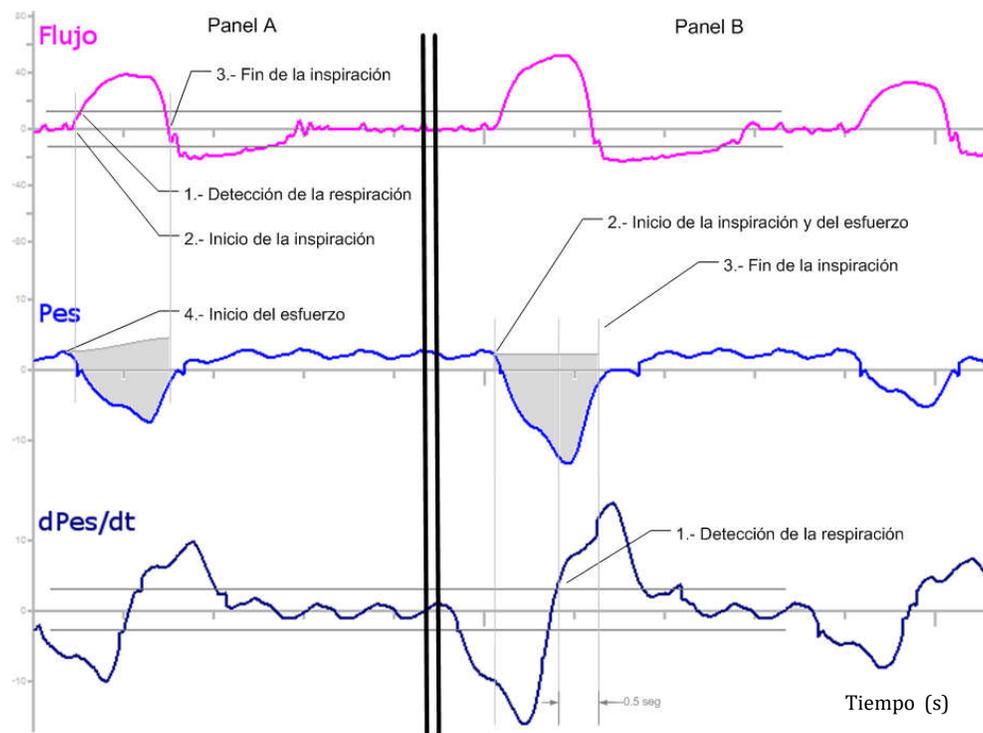


Figura 60. Esquema de los puntos detectados por los dos métodos. En el panel A se describe el método que utiliza la señal de flujo y de presión esofágica. En el panel B se presenta el método que utiliza solo la señal de presión esofágica.

El algoritmo que utiliza únicamente la señal de Pes-T reconoce un esfuerzo inspiratorio cuando la amplitud de la curva construida con la derivada de cada punto de la curva de Pes-T supera un umbral negativo y luego un umbral positivo (1.- del panel B de la Figura 60). Luego realiza un análisis retrospectivo de la curva de Pes-T para detectar Pes_0 , siendo éste el punto en que ocurre el mayor cambio de pendiente (2.- del panel B de la Figura 60). El final del esfuerzo inspiratorio se reconoce cuando la Pes iguala a Pes_0 o 0,5 segundos después del punto en que se reconoce la presencia de una inspiración (3.- del panel B de la Figura 60). Para entender este concepto es importante aclarar que, durante el inicio del esfuerzo inspiratorio, la curva de Pes-T tiene una pendiente descendente y durante el final del esfuerzo -es decir, la relajación de los músculos inspiratorios- la pendiente es positiva y pronunciada con una diferencia característica respecto de la morfología de la generada por las oscilaciones cardíacas ($dPes/dt$). Es por ello que, dado que en el punto que se utiliza para reconocer la presencia de un ciclo respiratorio (1.- del panel B de la Figura 60) la derivada es positiva (la pendiente es ascendente), dicho punto se encuentra cercano al final del esfuerzo inspiratorio y es posible utilizarlo como subrogado del fin de la inspiración. El $SwingPes$ es la diferencia entre el inicio del esfuerzo y el nadir en la curva Pes-T. El PTP es el área comprendida entre la curva de Pes-T, y una línea horizontal trazada entre el inicio y el final del esfuerzo inspiratorio

La comparación se realizó a través de un análisis de correlación de Pearson y un gráfico de Bland-Altman para cada variable estudiada. Se utilizó el programa Minitab 16 Statistical Software para realizar el análisis estadístico.

Resultados

Todas las respiraciones analizadas tuvieron un esfuerzo respiratorio mayor al que realizan los sujetos sanos ventilando espontáneamente siendo el promedio de $SwingPes$ fue de 10,45

cmH₂O, el mínimo valor registrado fue 5,03 cmH₂O y el PTP promedio fue de 12,19 cmH₂O.s y el mínimo de 6,14 cmH₂O.s.

Tabla 6. Resultados de la comparación de los métodos

Variable	Bland-Altman		Correlación de Pearson	
	Bias	SD	Correlación	p
SwingPes	0.47	0.54	0.990	<0.001
PTPtot	-1.01	1.66	0.919	<0.001
Frecuencia respiratoria	0.34	0.75	0.983	<0.001

Para la variable frecuencia respiratoria, la correlación entre la medición realizada con el método estándar y el nuevo algoritmo es de 0,983 ($p < 0,001$), siendo la media de la diferencia establecida por el análisis de Bland-Altman de 0,34 +/- 0,75 respiraciones por minuto. La correlación encontrada entre el SwingPes medido utilizando la curva de F-T y utilizando únicamente la señal de Pes-T fue de 0,990 ($p < 0,001$) y la media de la diferencia en la medición de esta variable por ambos métodos fue de 0,47 +/- 0,54 cmH₂O. Por último, el PTP medido con y sin la información aportada por la curva de F-T presentó una correlación de 0,919 ($p < 0,001$) y una media de la diferencia de -1,01 +/- 1,66 cmH₂O.s.

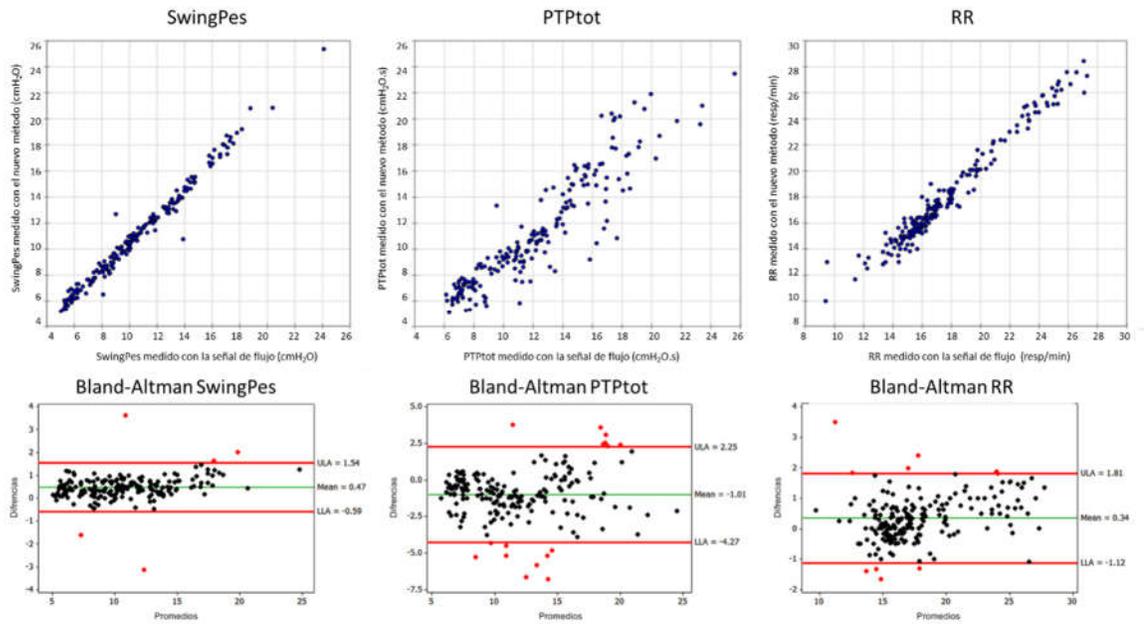


Figura 61. Gráficos de dispersión y de Band-Altman de la comparación de los métodos.

Discusión

En la medición de los tres parámetros se observa una excelente correlación entre ambos métodos. Asimismo, los gráficos de Bland-Altman (Figura 61) muestran concordancia entre ambas mediciones para una misma variable. El hallazgo de una concordancia adecuada pero menor (con una media de la diferencia entre ambos métodos que no es clínicamente significativa -1,01 cmH₂O.s) para la variable PTP medida con y sin la curva de F-T respecto de lo hallado con otras variables puede explicarse por el hecho de que la medición del PTP estándar utiliza como límite superior información derivada de la curva de F-T, señal no disponible para el análisis. Asimismo, la duración del esfuerzo estimada por ambos métodos es variable debido a que el punto que define el final del esfuerzo es diferente, siendo ésta otra causa

que explica una diferencia mayor para esta variable entre los dos métodos que aunque presente, tampoco es clínicamente significativa.

La razón por la cual la medición del SwingPes utilizando ambos algoritmos es idéntica es debido a que asumen el mismo punto como inicio de la inspiración arribando por caminos distintos siendo para ambos la limitante del swing el nadir en la curva de Pes-T.

El reconocimiento de una inspiración por ambos métodos se realiza a través de criterios distintos: uno lo hace a partir de un cambio en la dirección del flujo y el otro a partir de la variación en la pendiente de la curva de Pes-T. Es por ello que el punto en que se reconoce una inspiración se realiza en momentos distintos del ciclo respiratorio, siendo este criterio el mismo para cada uno de los ciclos en cada uno de los algoritmos. Por lo tanto, el intervalo de tiempo entre cada uno de los ciclos es, en promedio, el mismo entre los dos métodos (tiempo total) y la medición de la frecuencia respiratoria es análoga.

Si bien se descartó a través del análisis manual del trazado las señales consideradas como artefacto, esto se hizo para la comparación de ambos métodos. Una vez validado el algoritmo puede utilizarse el análisis automatizado de las señales incluyendo el artefacto, debiendo el profesional a cargo de la interpretación desestimar las variables derivadas de las señales espurias.

Inicialmente se consideró para el análisis únicamente respiraciones en las que se objetive un esfuerzo respiratorio aumentado asumiendo que sería más simple el reconocimiento de un esfuerzo inspiratorio analizando la señal de Pes-T si la deflexión es mayor. Sin embargo, debido a que se utilizó la morfología de la curva (variación de la pendiente de la misma) y no la variación absoluta, como criterio para el reconocimiento de un ciclo, es posible que este algoritmo pueda ser aplicado a mediciones en que la magnitud del esfuerzo no fuera tal. Si fuera el caso, la utilidad clínica del algoritmo para el reconocimiento de esfuerzos inspiratorios inefectivos (habitualmente de poca cuantía) sería mayor.

Cierre del capítulo

Como la señal de presión esofágica es consecuencia de la mecánica del paciente y de la tensión de sus músculos respiratorios es una señal con mucha información del paciente. el análisis de esta señal permite obtener información del esfuerzo del paciente en diferentes situaciones, hacer una cuantificación más completa del producto presión tiempo, incorporando la presión del respirador y mediante un nuevo algoritmo obtener información del paciente usando solamente la señal de presión esofágica.

La comprensión de la mecánica respiratoria es necesaria para poder analizar los parámetros derivados de la capnografía volumétrica que se verán en el siguiente capítulo.

Capítulo 5. Capnografía volumétrica

Se describe la medición de la capnografía volumétrica que permite hacer un análisis mayor sobre la situación respiratoria del paciente.

En los últimos años se desarrollaron nuevos algoritmos para medir los parámetros de la capnografía volumétrica. Es de interés ver el comportamiento de estos parámetros en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por cómo está afectada su mecánica respiratoria.

Capnografía volumétrica

La capnografía es la medición de la presión parcial de dióxido de carbono (CO_2) en el ciclo respiratorio del paciente. La medición del dióxido de carbono es de interés en la ventilación mecánica porque permite evaluar la eficiencia de la ventilación.

Las células consumen oxígeno y producen dióxido de carbono en la respiración celular. Toman el oxígeno y eliminan el dióxido de carbono del sistema circulatorio. El sistema respiratorio elimina el dióxido de carbono y entrega el oxígeno al sistema circulatorio.

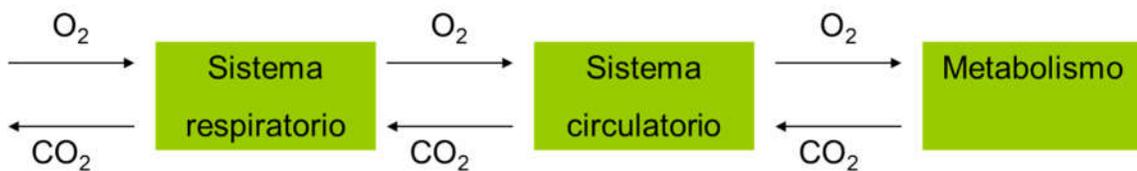


Figura 62. El sistema respiratorio introduce el oxígeno al sistema, el sistema circulatorio transporta los gases y el metabolismo consume el oxígeno y produce el dióxido de carbono.

La falta de oxígeno, normalmente medida con un oxímetro de pulso, se trata en el corto plazo con un aumento de la fracción inspirada de oxígeno. El dióxido de carbono es eliminado por la respiración. Analizando cómo es la eliminación del dióxido de carbono se puede tener información de la eficiencia de la ventilación, del sistema circulatorio y del metabolismo.

Como el dióxido de carbono absorbe la luz de una longitud de onda de 4.26 μm . La medición del dióxido de carbono se basa en el principio de Beer-Lambert:

$$A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon Lc \quad (5.1)$$

Donde la absorbancia de una muestra A es proporcional a la concentración de la muestra c y la distancia atravesada L. El coeficiente de extinción ϵ varía con la longitud de onda, es característico de la muestra. I_0 es la intensidad con la que se irradia la muestra y I la intensidad una vez que atravesó la muestra¹³².

Si esta medición se realiza en el flujo principal de aire del paciente, se denomina capnógrafo de flujo principal o *main stream*. Si con una vía se bombea una muestra del aire de la vía aérea del paciente hasta el equipo donde se realiza la medición, se denomina de flujo lateral o *side stream*.

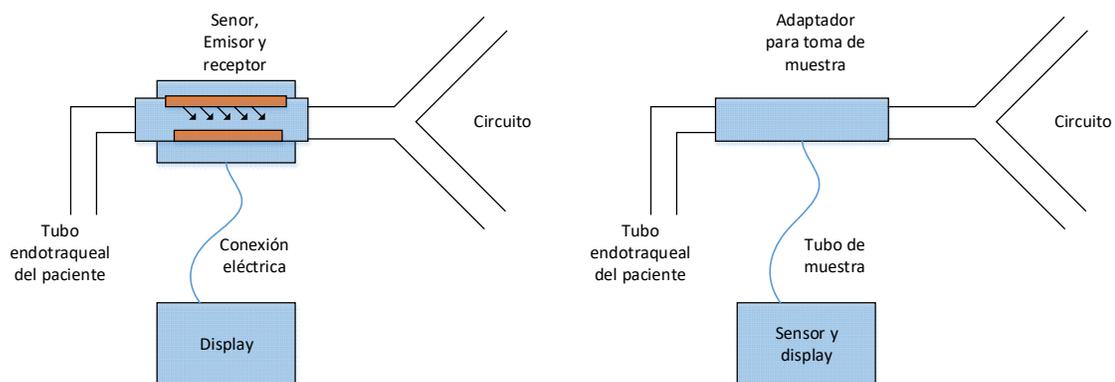


Figura 63. Esquema de un sensor de capnografía *main stream* a la izquierda y *side stream* a la derecha.

La señal de presión parcial de dióxido de carbono puede presentarse como una señal en el tiempo, o como una curva paramétrica con el volumen espirado por el paciente.

La curva típica de capnografía en el tiempo, es de cero durante la inspiración, al espirar el paciente la curva tiene una demora en aumentar dado que la primera porción de aire que espira el paciente no hizo intercambio gaseoso en la vía aérea superior y las primeras ramificaciones del árbol bronquial. Al esperar el aire de la zona de transición aumenta rápidamente y finalmente se estabiliza con una ligera pendiente positiva en la fase alveolar.

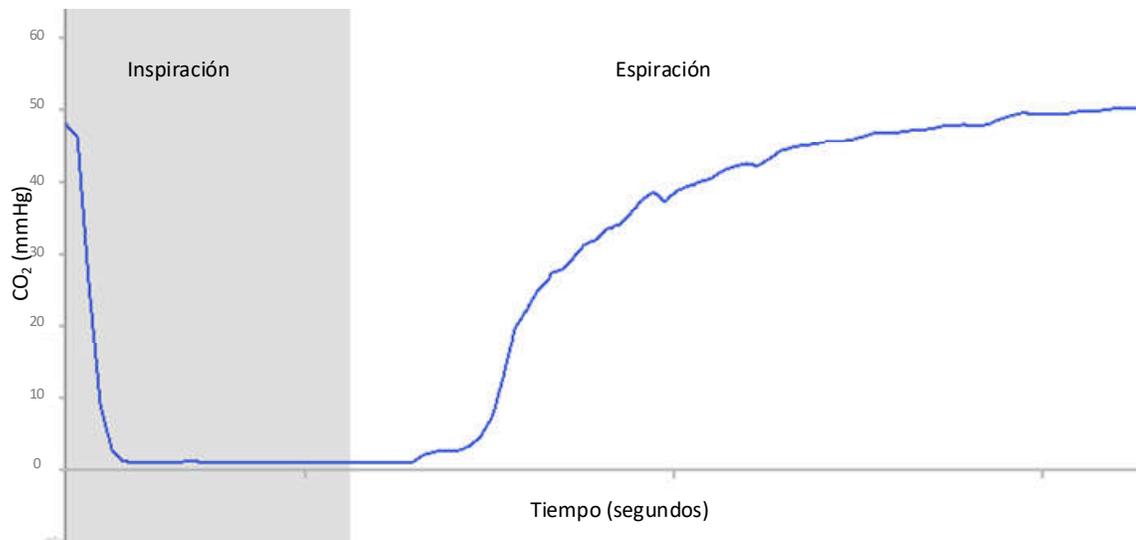


Figura 64. Capnografía en el tiempo medida en un paciente. En la parte izquierda se ve la curva característica de la inspiración y en la parte derecha una curva característica de la espiración.

La capnografía en el tiempo permite detectar varias situaciones vinculadas a la ventilación ya sea que el sujeto respira en forma espontánea, asistida o controlada. Algunos ejemplos son: la hipoventilación si el valor de presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO₂) es elevado respecto al valor normal. Hiperventilación si el EtCO₂ es más bajo que lo normal. Re-inhalación de dióxido de carbono si el capnograma no llega completamente a cero

durante la fase inspiratoria³. Con la curva de capnografía en el tiempo, es muy fácil de detectar una intubación esofágica.

Por otra parte, permite ver algunas cuestiones vinculadas al sistema circulatorio. Por ejemplo, cuando el paciente tiene un paro cardíaco deja de llegar el dióxido de carbono al pulmón y eso se evidencia en la curva de capnografía. También permite evaluar la eficacia del masaje cardíaco durante una reanimación.

La capnografía volumétrica, se basa en la curva paramétrica con el volumen espirado en la abscisa y la presión parcial de dióxido de carbono en la ordenada.

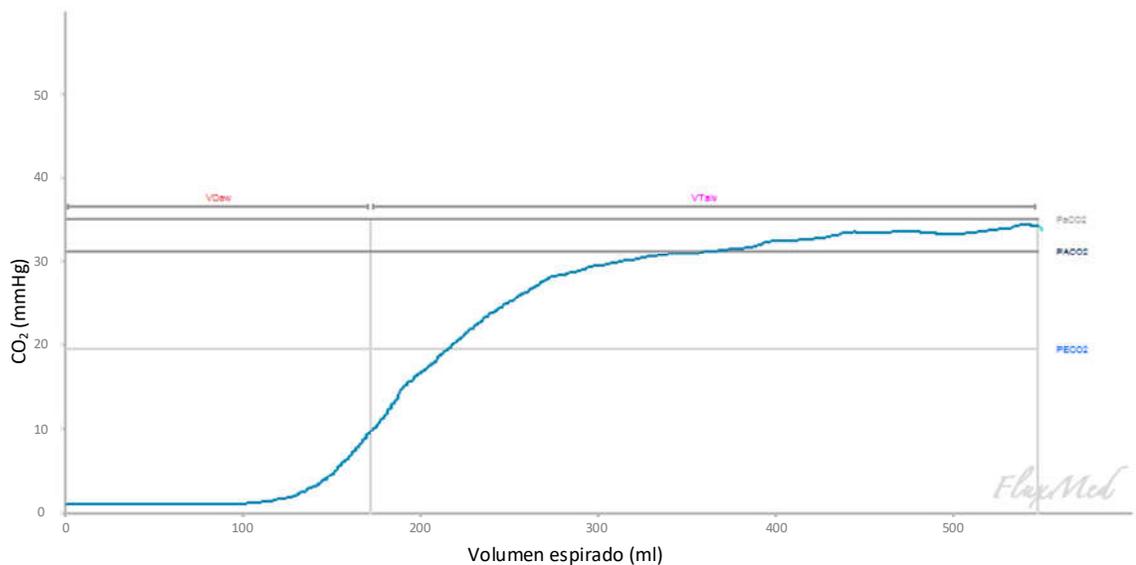


Figura 65. Curva de capnografía volumétrica medida en un paciente. Concentración parcial de dióxido de carbono en función del volumen espirado.

Una presión parcial se puede interpretar como un porcentaje, dividiendo la presión parcial por la presión total. En el caso del capnograma volumétrico, dividiendo la presión parcial de dióxido de carbono por la presión atmosférica tenemos un porcentaje. Un área medida en un gráfico donde un eje es volumen y el otro es un porcentaje, es un volumen. Por lo tanto, en el

gráfico de capnografía volumétrica, el área debajo de la curva de dióxido de carbono es el volumen de dióxido de carbono que el paciente espiró en esa espiración (VCO_2).

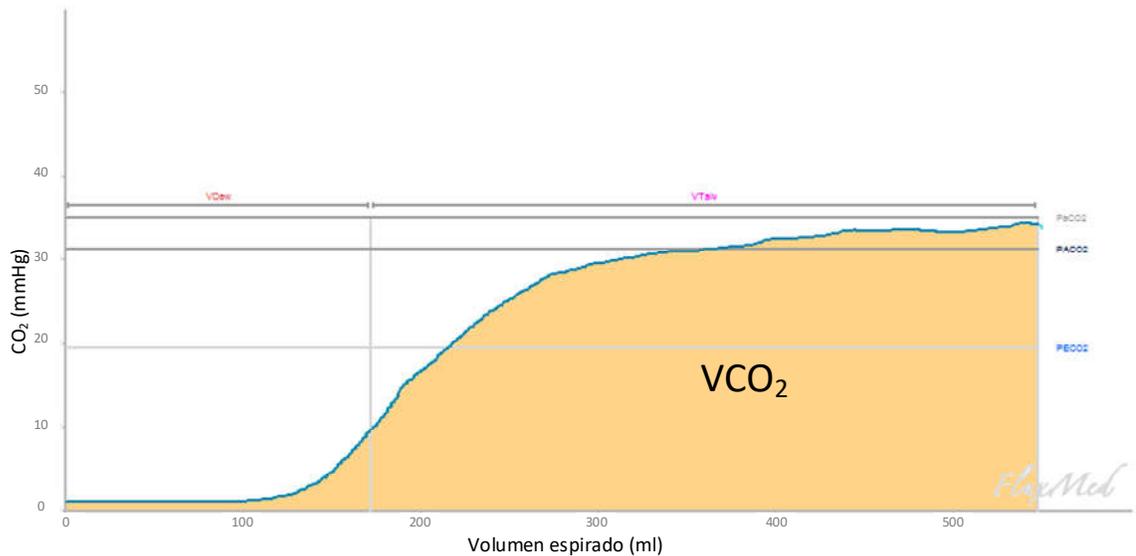


Figura 66. Volumen de dióxido de carbono espirado medido en un paciente. El área bajo la curva de la curva paramétrica es el volumen de dióxido de carbono espirado.

El volumen de dióxido de carbono espirado en una respiración multiplicado por la frecuencia respiratoria (cantidad de respiraciones por minuto) da el volumen de dióxido de carbono por minuto que elimina el paciente. Esto es la producción de dióxido de carbono por minuto que genera el paciente^{133,134}.

El modelo de Riley asume que el pulmón tiene tres unidades alveolares. Una unidad que no está ventilada y está perfundida, esto se conoce como shunt. Una unidad normal que está ventilada y perfundida, esta unidad es considerada normal. Y, una unidad que está ventilada pero no perfundida, esto es lo que se denomina espacio muerto alveolar.

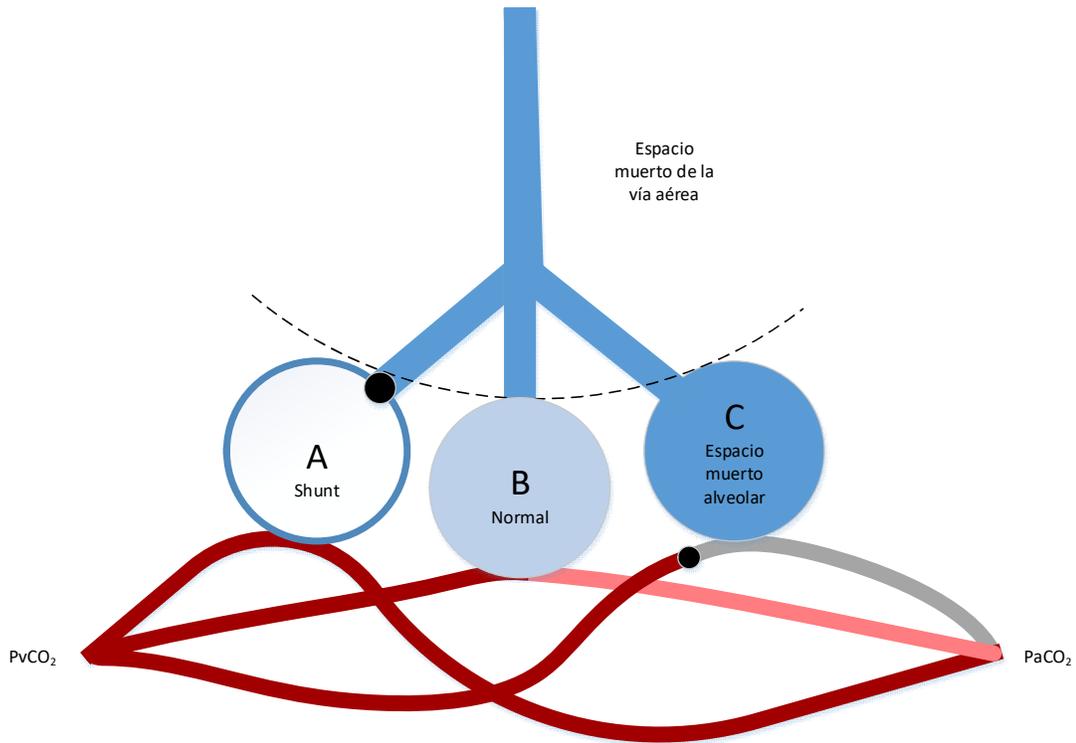


Figura 67. Modelo de Riley. Esquema de tres unidades alveolares: La unidad A, es una unidad de shunt, no está ventilada y está profundida. La unidad B, es una unidad normal, está ventilada y profundida. La unidad C, es una unidad de espacio muerto, está ventilada y no está profundida.

Este modelo asume que cada unidad tiene una relación de ventilación-perfusión (relación V/Q) igual a uno para la unidad normal, igual a cero en el shunt e infinito en el espacio muerto. Todo el espectro de unidades alveolares se representa en estas tres unidades. Si una unidad tiene una relación V/Q entre 0 y 1 en este modelo se asume como que una parte es una unidad normal y otra parte es shunt. Una unidad que tenga una relación V/Q mayor a 1 se modela en parte como espacio muerto y en parte como una unidad con un V/Q normal. Permitiendo así representar el conjunto de todas esas unidades que tienen un V/Q de cualquier valor, en estas tres unidades.

El espacio muerto es el volumen que es ventilado y no realiza intercambio gaseoso. El espacio muerto total es el espacio muerto fisiológico. El espacio muerto fisiológico está formado por el espacio muerto de la vía aérea y el espacio muerto alveolar^{135,136}.

Se llama $PACO_2$ a la presión parcial de dióxido de carbono en el alvéolo, $PaCO_2$ a la presión parcial de dióxido de carbono de la sangre arterial y $PvCO_2$ a la presión parcial de carbono en la sangre venosa del sujeto.

Christian Bohr, dedujo que la relación de entre el espacio muerto y el volumen corriente del paciente están relacionados con la presión alveolar de dióxido de carbono y la promedio de dióxido de carbono espirado ($PECO_2$)^{26,32,134}:

$$\frac{VD_{fis}}{V_t} = \frac{PACO_2 - PECO_2}{PACO_2} \quad (5.2)$$

La fracción espirada de dióxido de carbono ($PECO_2$) se puede medir como la presión parcial de dióxido de carbono del gas espirado recolectando en un reservorio, o como la presión parcial promedio del volumen espirado.

$$PECO_2 = P_{atm} \cdot \frac{\dot{V}_{CO_2}}{VT} \quad (5.3)$$

Históricamente, ante la imposibilidad de medir la presión parcial alveolar de dióxido de carbono, Enghoff uso como subrogado la presión parcial arterial de dióxido de carbono³¹. La $PaCO_2$ en lugar de la $PACO_2$:

$$\frac{VD_{fis}}{V_t} = \frac{PaCO_2 - PECO_2}{PaCO_2} \quad (5.4)$$

La presión arterial de dióxido de carbono es igual a la presión alveolar de dióxido de carbono cuando el shunt es despreciable. Esto es fácil de ver en el modelo de Riley, si la unidad A es importante el dióxido de carbono de la sangre venosa pasará a la sangre arterial aumentando

la presión parcial de dióxido de carbono arterial y, al mismo tiempo, haciéndola diferente a la presión alveolar de dióxido de carbono.

El aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial por la presencia de shunt, en la ecuación de Bohr-Enghoff se la observa como un aumento del espacio muerto. Es importante destacar que el espacio muerto, suele estar relacionado al exceso de presión que genera sobre-distención alveolar y reduce el intercambio gaseoso y el shunt se debe al colapso de los alvéolos, lo cual se trata de evitar aumentando la presión positiva al fin de la espiración.

La presión alveolar de dióxido de carbono no es un valor único. En la ecuación de Bohr se asume que el valor de la presión alveolar de dióxido de carbono es constante pero dentro del alvéolo la presión arterial varía durante el ciclo respiratorio. Durante la fase inspiratoria, al ingresar gas sin dióxido de carbono la presión alveolar de dióxido de carbono disminuye y aumenta durante la espiración. Aumenta dado a que el sistema circulatorio mantiene el caudal de sangre que realiza el intercambio gaseoso aumentando la cantidad de dióxido de carbono en los alvéolos. De cualquier manera, asumir que la presión parcial de dióxido de carbono en el alvéolo es constante se un supuesto aceptable.

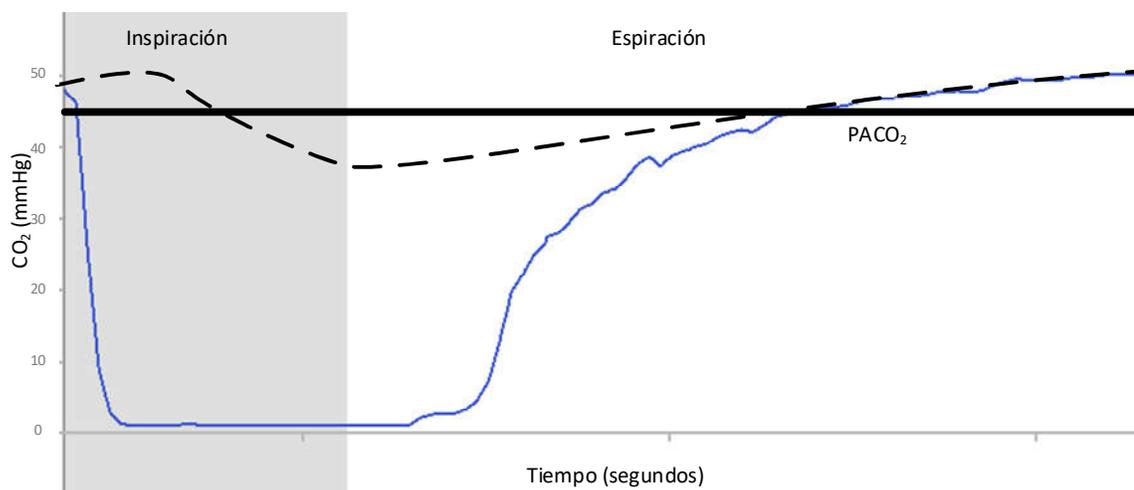


Figura 68. Esquema de la variación de la presión alveolar de dióxido de carbono respecto de una curva de capnografía en el tiempo.

Recientemente Tusman et al, desarrollaron un método para medir la presión parcial alveolar de dióxido de carbono en el capnograma volumétrico^{29,30}.

Es importante destacar que al medir sobre el gas que espira el paciente, es una medición no invasiva. En comparación con una medición realizada en base a una extracción de muestra de sangre arterial. Por otra parte, una medición que se realiza en cada espiración es, prácticamente, una medición continua en comparación con una muestra que se debe analizar a partir de una muestra de sangre.

Teniendo una medición de la presión alveolar de dióxido de carbono es posible utilizar la ecuación de Bohr original para medir la relación entre el espacio muerto fisiológico y el volumen corriente espirado. Sin utilizar aproximación de Enghoff. Conociendo esta relación y el volumen corrientes espirado, en cada espiración es posible calcular el volumen del espacio muerto fisiológico:

$$\frac{VD_{fis}}{V_t} V_t = VD_{fis} \quad (5.5)$$

Analizando el capnograma volumétrico hay claramente tres fases. La primera fase no tiene dióxido de carbono, en la segunda fase, de transición, crece rápidamente y en la tercera fase crece lentamente.

En el modelo de Riley la vía aérea está representada por una vía de conducción pura sin intercambio gaseoso. Sin embargo, el árbol bronquial tiene vías que son de conducción y, a la vez, realizan intercambio de gases con el sistema circulatorio³, y por otra parte cuando las concentraciones de gases no son homogéneas, están afectadas por la difusión. Esto hace que la fase dos tenga esta forma sigmoidea y no un escalón abrupto como se esperaría a partir del modelo de Riley^{32,137}.

Para poder realizar la medición del volumen del espacio muerto de la vía aérea se debe asumir una frontera puntual. Este punto se asume como el punto en la fase II donde la pendiente

del capnograma deja de aumentar y empieza a disminuir. Es decir, el punto donde se hace máxima la primera derivada de la presión parcial de dióxido de carbono respecto al volumen espirado.

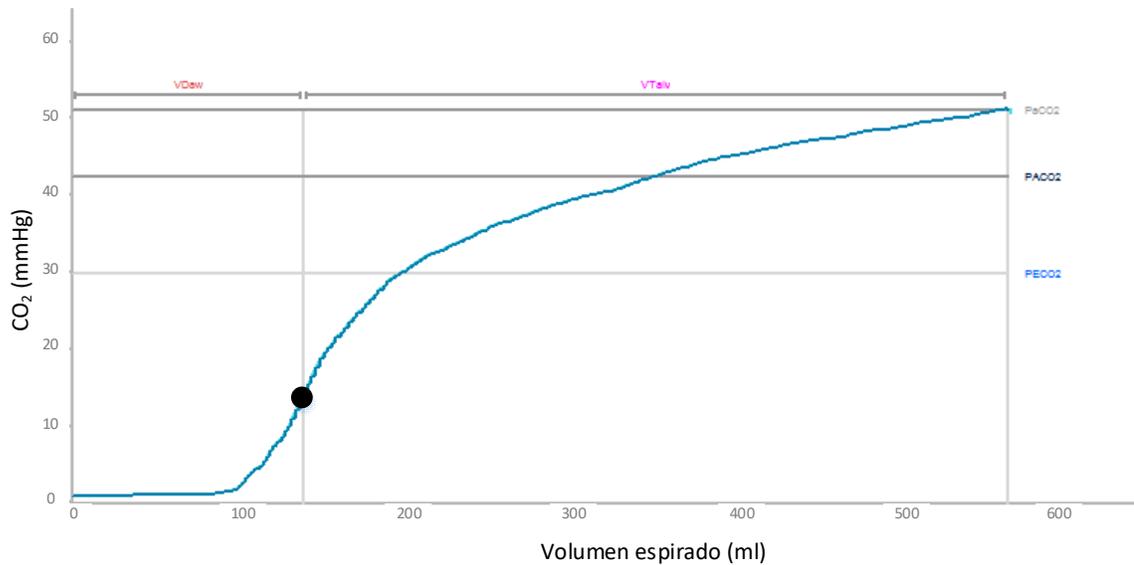


Figura 69. Límite de la vía aérea y los alvéolos mostrado por el punto definido como el punto de máxima pendiente del capnograma volumétrico medido en un paciente.

El espacio muerto fisiológico es la suma del espacio muerto de la vía aérea (VD_{aw}) y el espacio muerto alveolar (VD_{alv}):

$$VD_{fis} = VD_{aw} + VD_{alv} \quad (5.6)$$

Conociendo el espacio muerto fisiológico y el espacio muerto de la vía aérea es posible calcular el espacio muerto alveolar.

$$VD_{alv} = VD_{fis} - VD_{aw} \quad (5.7)$$

La pendiente de la fase III es siempre ligeramente positiva. Cuando el vaciado de las distintas unidades alveolares no es homogéneo, como es el caso de los pacientes obstructivos, la pendiente aumenta.

En los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es de especial interés determinar qué nivel de presión positiva al fin de la espiración (PEEP) es el que permite ventilar con mayor volumen al paciente sin que este volumen genere una injuria en el parénquima pulmonar. Se suele utilizar una maniobra de reclutamiento y una titulación de PEEP decremental para evaluar el comportamiento del sistema respiratorio en los diferentes niveles y determinar cuál es el mejor nivel de PEEP para ese paciente^{116,131,138,139}.

La capnografía volumétrica provee una vista más en esta maniobra con una visualización que además de las características mecánicas del sistema respiratorio contempla el intercambio gaseoso del parénquima pulmonar.

Presión transpulmonar e intercambio gaseoso durante la titulación de PEEP decremental en pacientes con SDRA⁸

La asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en pacientes con SDRA es usualmente realizada con bajos volúmenes corrientes (V_t) y niveles de PEEP entre moderados y bajos. Se han propuesto varios métodos para individualizar la configuración de la PEEP buscando optimizar la

⁸ El contenido de esta sección fue publicado en la revista *Respiratory Care* en 2013¹⁷⁶

mecánica pulmonar y mejorar el intercambio gaseoso mientras se reduce el la injuria pulmonar inducida por el ventilador, que se relaciona con el las tensiones que sufre el parénquima pulmonar durante la AVM^{59,140-146}. La apertura y cierre cíclica de las unidades alveolares también se relacionan con la injuria pulmonar asociada al respirador¹⁴⁷. El nivel de PEEP y la presión transpulmonar teleinspiratoria y telespiratoria durante la AVM, puede afectar estos mecanismos de injuria.

La PEEP asociada con la mejor complacencia del sistema respiratoria puede ser fácilmente encontrada en la cabecera de la cama con una maniobra de titulación de PEEP decremental. Este procedimiento fue propuesto para individualizar la configuración del nivel de PEEP¹⁴¹. Es posible observar un cambio en la presión transpulmonar (Ptp) y la relación Vd/Vt cuando se reduce progresivamente la PEEP de los niveles más altos a los más bajos. Este comportamiento no ha sido descripto apropiadamente en el entorno clínico. El objetivo es describir los cambios en la Ptp y Vd/Vt durante la titulación de PEEP decremental realizada en un grupo de pacientes con SDRA por neumonía severa.

Métodos

El procedimiento fue aprobado por el comité revisor y fue conducido en la unidad de cuidados intensivos del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas en Buenos Aires, Argentina. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos por el familiar antes de la inclusión.

Sujetos y procedimientos

Once pacientes consecutivos con SDRA según el Consenso de la Conferencia Americano-Europeo en SDRA por neumonía, fueron incluidos al análisis dentro de las 72 horas de admisión

a la unidad de cuidados intensivos, entre Mayo de 2009 y Mayo 2010 ¹⁴⁸. Todos los sujetos tenían una condición hemodinámica estable antes del procedimiento. Fueron ventilados con un ventilador Puritan Bennet 840 (Covidien, Mansfield, Massachusetts) o Servo-i (Maquet, Wayne, New Jersey) en ventilación continua mandatoria controlada por volumen con un Vt de 6 mL/kg del peso ideal, la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 1,0 y una frecuencia de entre 25 y 30 respiraciones/min. En todos los casos se usó un humidificador (MR850, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) para acondicionar el gas inspiratorio. Los sujetos estaban en posición semisentada, con la cabeza de la cama elevada a 30°, sedados con midazolam y fentanilo. Se utilizaron bloqueantes neuromusculares donde se requería. Las secreciones fueron succionadas antes del inicio del estudio. Después de una maniobra de reclutamiento usando una CPAP de 40 cmH₂O por 40 segundos, se reanudó la ventilación controlada por volumen y la PEEP se redujo de 30 a 0 cmH₂O en paso de 3 cmH₂O cada 3 minutos (ver Figura 70). Una presión meseta de la vía aérea inspiratoria mayor a 60 cmH₂O, una reducción de la SpO₂ por debajo de 85%, una presión arterial media menor a 60 mmHg o un cambio repentino del ritmo cardíaco se usó como criterio para interrumpir la titulación por PEEP incremental.

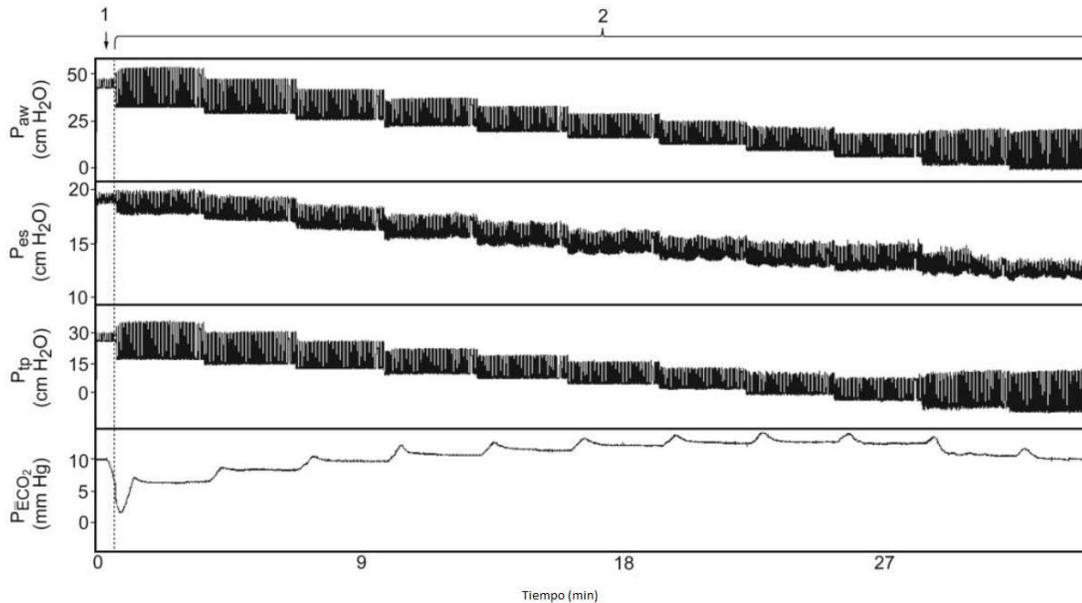


Figura 70. Trazados del sujeto 8 mostrando la P_{aw} , P_{es} , P_{tp} y $PECO_2$. La maniobra de reclutamiento se hizo con una CPAP de 40 segundos y luego con ventilación en volumen control se redujo la PEEP de 30 a 0 cmH_2O en pasos de 3 cmH_2O cada 3 minutos.

Mediciones

El flujo fue medido con un neumotacógrafo (TSD137G \pm 3000 mL/s, Biopac Systems, Goleta, California) conectado en la pieza en Y. Presión en la vía aérea (P_{aw}) en la pieza en Y, y la presión esofágica (P_{es}) fue obtenida con un balón de látex de 7 cm insuflado con 1 mL de aire fueron registrados con transductores (TSD160D \pm 75 cmH_2O , Biopac Systems, Goleta, California). La posición del balón esofágico entre el tercio medio y distal del esófago, para minimizar los artefactos cardíacos, fue verificado con una radiografía antes de realizar las mediciones. La adquisición de datos y análisis fue realizado con un sistema MP100WSW y AcqKnowledge 3.9.0 (Biopac Systems, Goleta, California), respectivamente. El V_t inspirado se integró de la señal de flujo. Los registros fueron realizados durante el último minuto de cada paso, usando una pausa inspiratoria y espiratoria de 2 segundos, sincronizado con el intervalo PR del registro de electrocardiograma para evitar los artefactos cardíacos en P_{es} (ver Figura 71).

La P_{tp} fue calculada como la diferencia entre P_{aw} y P_{es} . La complacencia del sistema respiratorio (C_{rs}), la complacencia pulmonar (C_{lung}) y la complacencia de la caja torácica (C_{cw}) se calcularon usando las formulas estándar, y V_d/V_t con la ecuación de Bohr-Enghoff ¹⁴⁹:

Donde $PECO_2$ es la fracción espirada de dióxido de carbono, medida con un módulo CO2100C (Biopac Systems, Goleta, California) conectada a un reservorio mezclador de 5 L (AFT15A, Biopac Systems, Goleta, California) donde se recolectaba la salida de la válvula espiratoria del respirador. Se tomaron muestras de sangre de la vía arterial. Los valores fueron registrados al final de cada escalón de PEEP, donde $PECO_2$ llegaba a un valor estable (ver Figura 71). No se registraron los datos de la información hemodinámica del paciente.

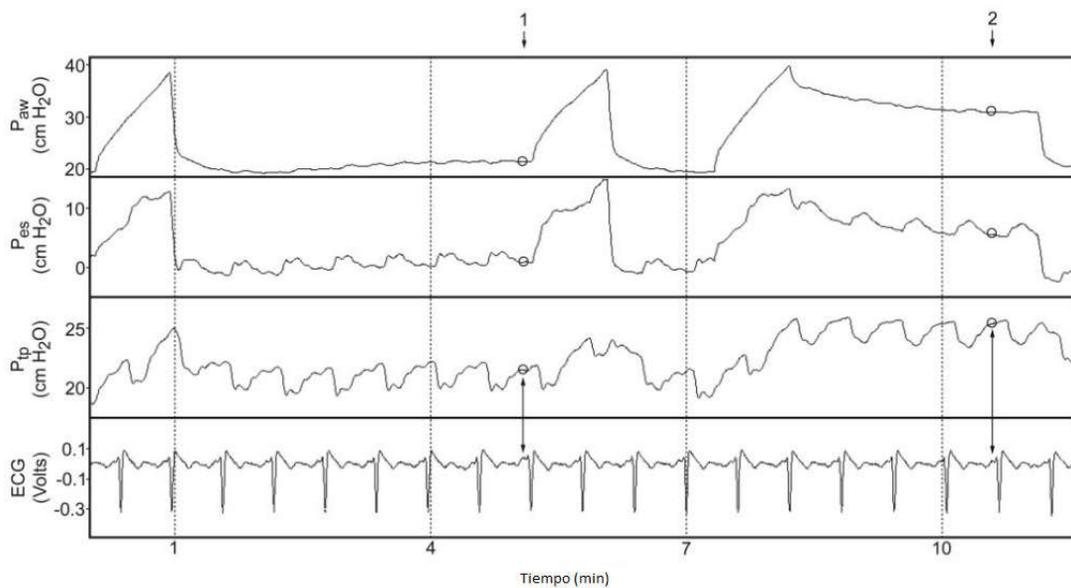


Figura 71. Influencia del artefacto cardíaco en el registro esofágico. Al tomar el punto de medición de presión esofágica sincronizado con el latido cardíaco se elimina el artefacto cardíaco en la medición de la complacencia.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de regresión lineal entre Paw y Ptp o Pes. El valor de PEEP donde la presión telespiratoria de la presión transpulmonar se hace negativa se calculó con una interpolación asumiendo que ambas variables tienen un comportamiento lineal en cada sujeto. Para realizar esta interpolación se calculó para cada sujeto la regresión lineal tomando la Ptp telespiratoria como variable explicada por la PEEP. Luego calculando el valor de PEEP en el que la Ptp telespiratoria es 0. El valor de PEEP que da la mejor Crs durante la maniobra de PEEP decremental se definió como el valor de PEEP que da la Crs máxima.

Se construyeron curvas ROC para evaluar la performance de la presión meseta de la vía aérea para detectar ventilación traumática (Ptp teleinspiratoria mayor a 25 cmH₂O). Se obtuvo el valor de Paw asociado con la mayor sensibilidad y especificidad. Adicionalmente se calculó la sensibilidad y la especificidad de una Paw de 30 cmH₂O como predictor de una Ptp mayor a 25 cmH₂O.

Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) para mediciones repetidas para evaluar el efecto de la PEEP en la complacencia, el Vd/Vt y la PaO₂. Para calcular el efecto de la Ptp (agrupado en intervalos de 3 cmH₂O) en estas 2 variables, se realizó un ANOVA de 2 vías usando cada sujeto como bloque para controlar la variabilidad interindividuo y Ptp como factor aleatorio. Se realizaron comparaciones post hoc con el test de Bonferroni. Variables continuas están expresadas como media \pm DS. Se consideró un valor de p menor o igual a 0,05 como significativo. Se utilizó el software estadístico PASW 18.0.0 SPSS, Chicago, Illinois).

Resultados

Todos los sujetos tenían SDRA debido a una neumonía de la comunidad, 5 secundaria por virus de influenza H1N1. La edad promedio y el APACHE II ¹⁵⁰ fueron de 50 \pm 19 años y 20 \pm

9, respectivamente. En todos los casos la radiografía de tórax motiva infiltraciones difusas. La configuración basal de AVM y los valores de intercambio gaseoso antes y después de la maniobra de reclutamiento se pueden ver en la Tabla 7. La maniobra se completó en todos los casos sin signos de deterioro hemodinámico o baro trauma.

Tabla 7. Características basales y resultados

Configuración ventilación mecánica	
Volumen corriente, mL/kg	6,35 ± 0,76
Frecuencia respiratoria resp/min	27 ± 2
PEEP, cmH ₂ O	18 ± 3
Intercambio gaseoso	
pH	7,32 ± 0,06
PaCO ₂ , mmHg	45 ± 9
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	167 ± 128
Resultados	
Duración de la ventilación mecánica, días	27,9 ± 14,7
Duración de la internación, días	39,5 ± 24,5
Supervivencia, n. (%)	7 (63)

Mecánica del sistema respiratorio

Durante la maniobra de titulación de PEEP decremental, mientras la PEEP decrece de 30 cmH₂O, la Crs inicialmente se incrementó hasta un pico y luego se redujo (ANOVA $p < 0,001$, ver Figura 72). La PEEP de la mejor Crs se logra con una PEEP de 10,4 ± 3,1 cmH₂O (ver Tabla 7). Este comportamiento también se observó en la Clung (ver Figura 72, ANOVA $p < 0,001$), mientras que la Ccw parecería que no fue afectada por la PEEP (ANOVA $p = 0,09$).

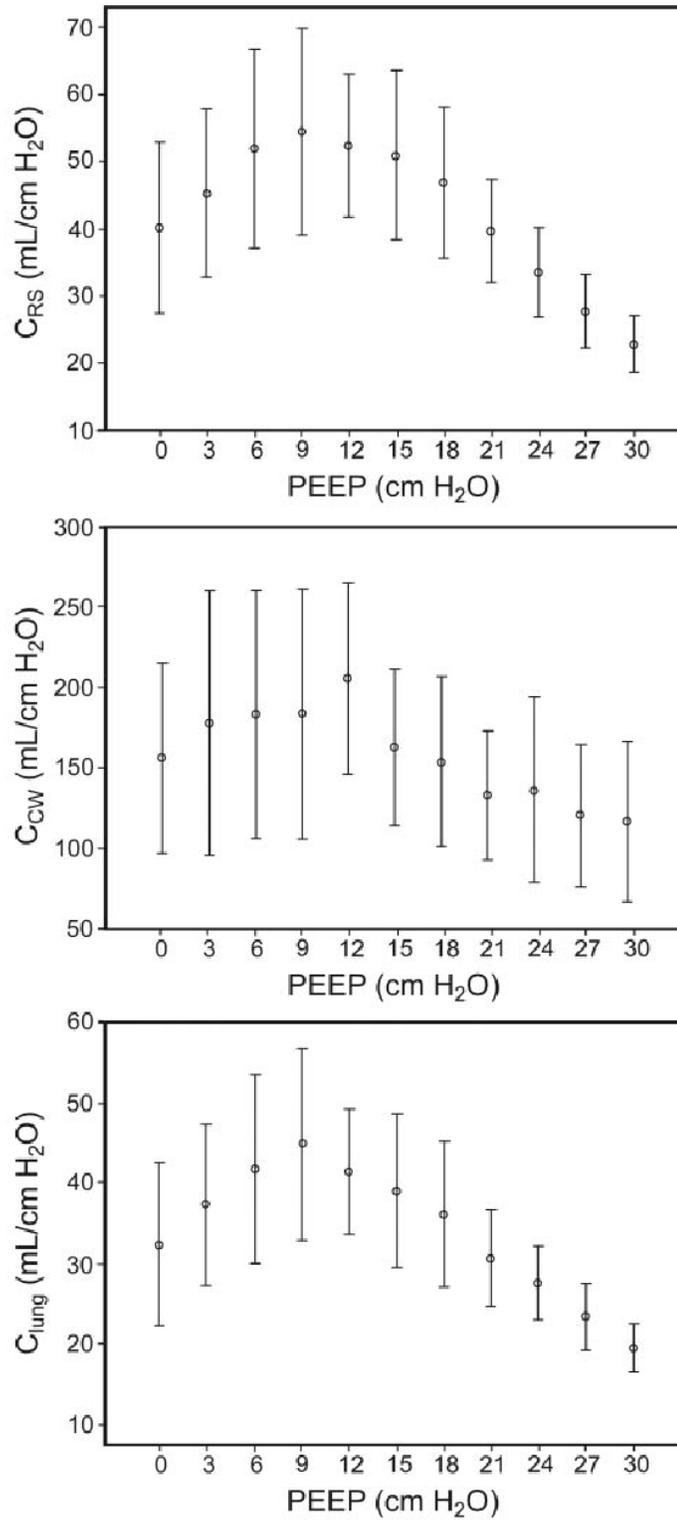


Figura 72. Según PEEP valores de compliance del sistema respiratorio, de caja torácica y del pulmón durante la maniobra de PEEP decremental.

Se encontró una correlación significativa entre ambas Paw inspiratoria y espiratoria y Ptp ($R^2 = 0,76$, $p < 0,001$, y $R^2 = 0,73$, $p < 0,001$, respectivamente). Pes y Paw también mostraron una relación lineal durante la espiración ($R^2 = 0,46$, $p < 0,001$) e inspiración ($R^2 = 0,56$, $p < 0,001$). Como se puede ver en la Tabla 8, la PEEP en donde la Ptp espiratoria interpolada se hace igual a 0, tuvo una media de $8,9 \pm 5,2$ cmH₂O (rango 0,9 – 20,1). Este valor no fue significativamente diferente cuando se comparó con la PEEP de la mejor Crs (prueba t apareada $p = 0,35$). Los valores máximos de cada individuo de Ptp inspirado y espirado fueron $25,6 \pm 5,9$ cmH₂O (rango 14,4 – 33,2 cmH₂O) y $13,0 \pm 4,8$ cmH₂O, respectivamente. La Paw inspiratoria fue mayor a 30 cmH₂O en 41 de los 121 registros (33,9%). En 8 (19,5%) de estas 41 mediciones, la Ptp inspiratoria fue mayor a 25 cmH₂O. Por otro lado, la Ptp inspiratoria estuvo por debajo de ese umbral en todos los casos cuando la Paw era mayor a 30 cmH₂O. Esto hace que la Paw mayor a 30 cmH₂O como predictor de Ptp mayor a 25 cmH₂O tuvo una sensibilidad de 1,0 y una especificidad de 0,71. Una Paw mayor a 37,7 cmH₂O mostró la mejor combinación de sensibilidad (1,0) y una especificidad (0,86) para la detección de una Ptp mayor a 25 cmH₂O (área debajo de la curva ROC 0,93, $p < 0,001$).

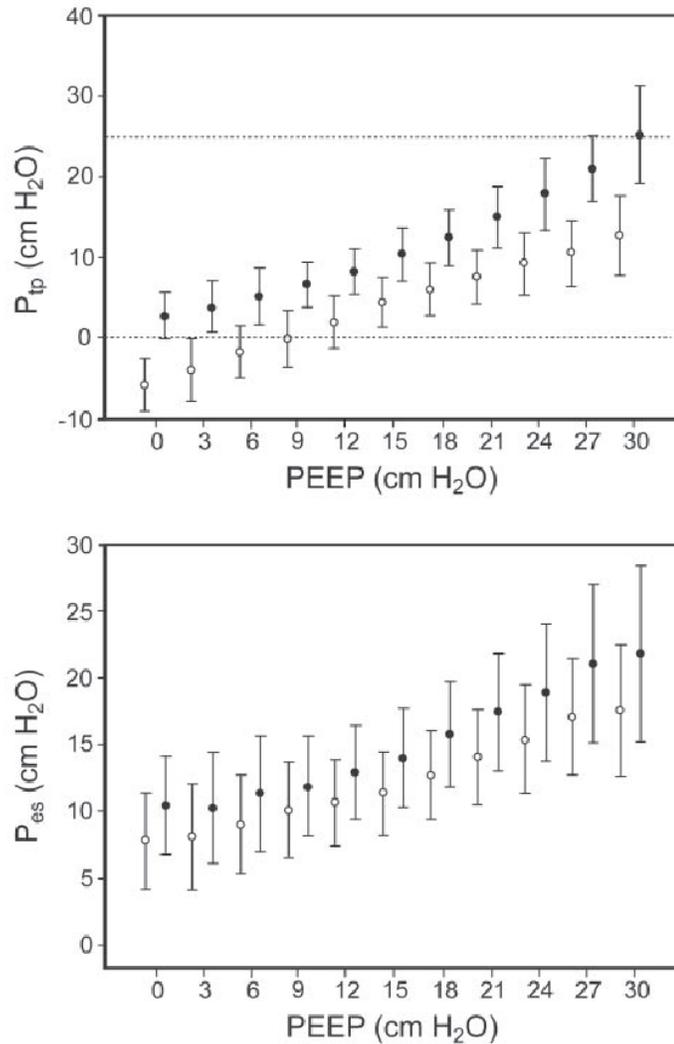


Figura 73. Según PEEP la presión transpulmonar (P_{tp}) y presión esofágica (P_{es}) durante la maniobra de PEEP decremental. Inspiratoria en negro y espiratoria en blanco.

Intercambio gaseoso

Durante la maniobra de titulación, mientras se reducía la PEEP desde 30 a 0 cmH₂O, la PaO₂ se redujo desde 57,4 ± 10,6 mmHg hasta 52,9 ± 7,6 mmHg, respectivamente (ANOVA p < 0,001). Vd/Vt fue de 0,67 ± 0,06 durante la ventilación con 30 cmH₂O de PEEP (ver Tabla 8).

Desde ese valor, Vd/Vt se redujo a $0,154 \pm 0,085$ durante la reducción secuencial de la PEEP (ANOVA $p < 0.001$, Figura 74). Este pico de reducción del Vd/Vt fue observado con una PEEP de $10,6 \pm 4,1$ cmH₂O, el cual se asocia a una Ptp de $1,2 \pm$ cmH₂O y $7,6 \pm 2,8$ cmH₂O durante la espiración y la inspiración, respectivamente. La relación Vd/Vt fue también afectada por la Ptp espiratoria e inspiratoria (ANOVA $p < 0,001$, ver Figura 74). Comparado con los intervalos de Ptp inspiratorios más bajos, el Vd/Vt tuvo un aumento significativo (Test de Bonferroni). PaO₂ fue de $225,7 \pm 108,8$ mmHg con una PEEP de 30 cmH₂O, y cambió mientras se reducía la PEEP a 0 cmH₂O (ver Tabla 8 y Figura 75, ANOVA $p = 0,02$). Comparaciones post hoc entre los niveles de PEEP mostraron que no había diferencias significativas. La Figura 75 muestra como la Ptp inspiratoria y espiratoria también ejercieron cambios en la PaO₂ (ANOVA $p < 0,001$). Comparaciones post hoc entre los intervalos mostraron que los que incluían presiones espiratorias negativas de Ptp estaban asociados con PaO₂ más bajas.

Tabla 8. PEEP correspondiente a la mejor complacencia del sistema respiratorio durante la maniobra de PEEP decremental. Valor de PEEP en la cual la presión transpulmonar telespiratoria se hace igual a 0. Relación Vd/Vt y PaO₂ con una PEEP de 30 cmH₂O.

Sujeto	PEEP de la Mejor Crs (cmH ₂ O)	PEEP donde Ptp esp=0 (cmH ₂ O)	Vd/Vt	PaO ₂ (mmHg)
1	9	6,6	0,73	204
2	15	20,1	0,56	289
3	9	8,0	0,69	195
4	6	10,3	0,61	108
5	15	7,1	0,69	180
6	12	6,7	0,60	374
7	9	0,9	0,72	427
8	12	13,2	0,71	230
9	12	11,8	0,66	115
10	6	10,1	0,68	85
11	9	3,3	0,73	275
Promedio \pm DS	$10,4 \pm 3,1$	$8,9 \pm 5,2$	$0,67 \pm 0,06$	$225,7 \pm 108,8$

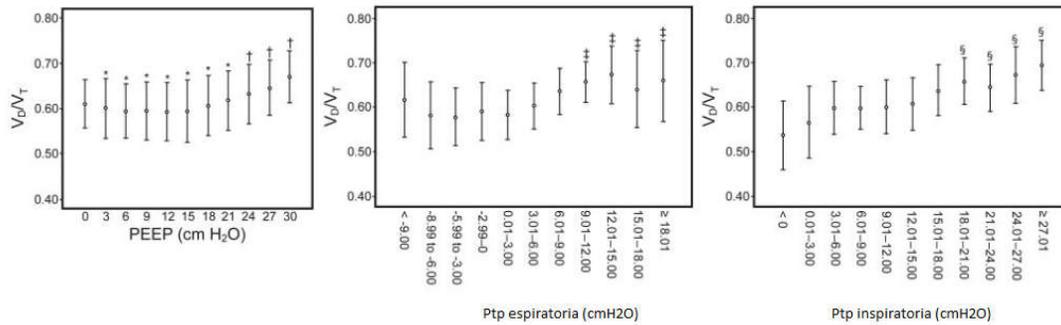


Figura 74. El promedio de la relación V_d/V_t respecto de la PEEP y respecto de la presión transpulmonar tuvo un cambio significativo durante la maniobra de PEEP decremental.

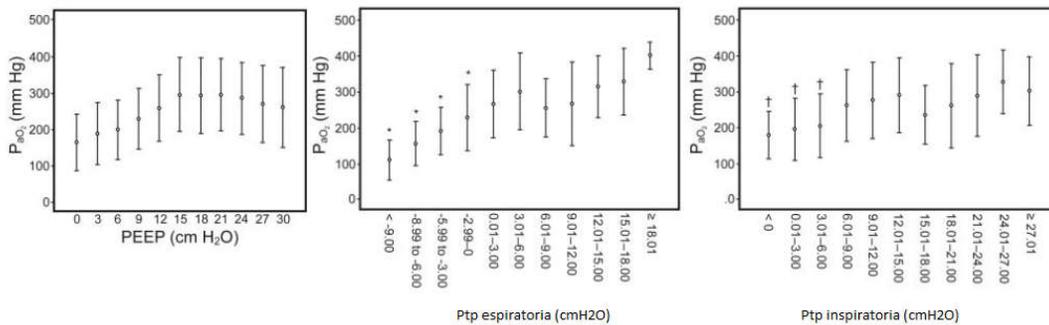


Figura 75. El promedio de la PaO_2 respecto de la PEEP y respecto de la presión transpulmonar tuvo un cambio significativo durante la maniobra de PEEP decremental.

Como se observa en la Figura 76, observando V_d/V_t durante la ventilación con la PEEP de la mejor C_{rs} se ve una excelente correlación entre valores registrados con la PEEP necesaria para obtener una P_{tp} espiratoria positiva ($R^2 = 0.96$, $p < 0.001$). Comparando la PaO_2 entre estos dos valores de PEEP se ve una correlación moderada ($R^2 = 0.51$, $p = 0.14$).

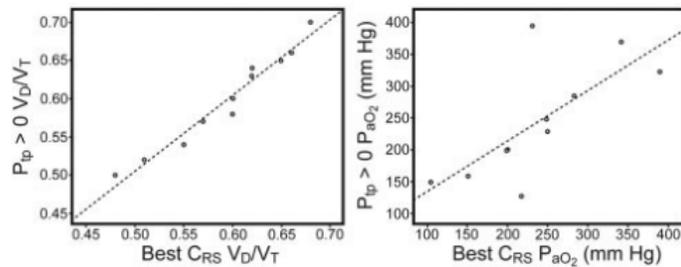


Figura 76. Relación entre el V_d/V_t de la PEEP con P_{tp} mayor a cero respecto del V_d/V_t de la PEEP de la mejor complacencia. Relación entre el PaO_2 de la PEEP con P_{tp} mayor a cero respecto a la PaO_2 de la PEEP de la mejor compliance.

Discusión

Se describe el comportamiento de la P_{tp} , el V_d/V_t y la PaO_2 durante la maniobra de titulación de PEEP decremental realizada para detectar el nivel de PEEP que tenga la mejor Crs. Los hallazgos principales son:

Todos los sujetos mostraron una P_{tp} espiratoria negativa en algún punto de la maniobra de titulación de PEEP decremental.

Un límite de Paw meseta de 30 cmH₂O no fue un predictor preciso de una P_{tp} potencialmente injurante durante una maniobra de reclutamiento.

El intercambio gaseoso fue afectado por la P_{tp} durante una titulación de PEEP decremental. El V_d/V_t se incrementó principalmente durante la ventilación con altos valores de P_{tp} , donde la PaO_2 se redujo cuando la P_{tp} espiratoria se hizo negativa.

Configurar la PEEP para obtener la mejor Crs se ha utilizado como una manera de optimizar la función cardiopulmonar desde los primeros estudios de SDRA¹⁴⁴. Se realizó una maniobra de PEEP decremental usando una Paw inspiratoria y espiratoria elevada de forma de mejorar

la posibilidad de realizar reclutamiento alveolar como se ha descrito ¹⁵¹. Las Crs y Clung fueron ambas afectadas por la PEEP en este grupo de sujetos con SDRA pulmonar, sugiriendo que estos sujetos tenían unidades pulmonares reclutables, en concordancia con lo descrito en estudios tomográficos ¹⁵². Las mejoras más importantes durante la maniobra se observaron con los niveles moderados de PEEP (media de 10 cmH₂O). Por otro lado, la PEEP no afectó significativamente a la Ccw. Esto fue reportado anteriormente en pacientes con SDRA pulmonar y extra pulmonar ¹⁵³.

Efecto de la titulación por PEEP decremental en la presión transpulmonar

Durante la maniobra decremental todos los sujetos mostraron una Ptp negativa, la cual que fue calculada como la diferencia entre la Paw y la Pes. Tradicionalmente en la fisiología respiratoria la Pes se la ha utilizado como subrogado de la presión pleural, a pesar de que se han reconocido diferencias entre ambas mediciones ⁷⁹. Factores como el volumen pulmonar, compresión del mediastino y el lugar de medición de la presión pleural pueden explicar estas diferencias ^{79,154}. Para contrarrestar este problema, algunos autores sugieren realizar una corrección en el cálculo de la Ptp, sumando un valor arbitrario de cmH₂O basado en los cambios observados en la Pes después del cambio de posición del cuerpo en sujetos sanos ^{154,155}. En este trabajo no se ha realizado esta corrección porque, no hay información suficiente respecto a este punto en pacientes con SDRA y se consideró que los registros de Pes realizados deben estimar la presión pleural entre el punto medio a las regiones pulmonares más dependientes, como se sugiere en casos de modelos experimentales de SDRA ¹⁵⁶. Como es de esperarse durante la maniobra de titulación de PEEP decremental, Paw y Ptp inspiratorias y espiratorias mostraron una buena correlación. La Ptp espiratoria se hizo negativa cuando la PEEP estaba por debajo de entre 1 a 20 cmH₂O (promedio de 9 cmH₂O). Una Ptp negativa fue descrita previamente en pacientes con SDRA a pesar de la aplicación de niveles PEEP más altas, y esto se lo ha asociado a bajas Ccw ^{23,155}. La observación de Ptp negativas probablemente representa un error de cálculo, dado que la Pes debe reflejar la presión pleural en un punto

dado alrededor de las regiones pulmonares dependientes, mientras que la Paw solo tensiona las unidades alveolares abiertas. El gradiente vertical de presión entre la presión pleural alrededor estas unidades ventiladas y la Pes parece ser función del peso impuesto por el pulmón ^{156,157}. En otras palabras, cuando se aplica bajos valores de PEEP, los alveolos y la pequeña vía aérea pueden cerrarse, al menos durante la espiración causando atrapamiento de gas alveolar y/o atelectasias. Bajo estas condiciones estáticas la Paw puede que no refleje la verdadera presión alveolar. En efecto, los valores de Pes más altos pueden ser más representativos de los valores de fin de espiración alveolares en estas unidades pobremente ventiladas. Estas consideraciones pueden explicar porque la PEEP interpolada al valor de Ptp 0 era tan variable entre los sujetos y difícil de predecir sin otras herramientas como la tomografía computada ^{156,157}. Estos valores no fueron significativamente distintos de los de la PEEP con mejor Crs. De cualquier manera, los resultados sugieren que ventilando con la PEEP de la mejor Crs determinada en una maniobra de titulación de PEEP decremental puede no siempre evitar el riesgo del colapso alveolar y los ciclos de apertura y colapso tidal de las unidades alveolares, porque algunos pacientes tienen Ptp negativa como se observó en 4 casos de esta serie.

Tradicionalmente, la Paw estática se usó como subrogado de la tensión aplicada a las unidades alveolares. La tensión excesiva en el tejido pulmonar durante la AVM implica en la disrupción de la barrera alvéolo-capilar y disparando una inflamación sistémica ^{158,159}. Desde un punto de vista mecanicista, la presión alveolar transmural (presión estática de la vía aérea menos la presión de la pleura) es más precisa como parámetro de la tensión que presión de la vía aérea por sí misma. De cualquier modo, se recomienda mantener la Paw meseta inspiratoria debajo de 30 cmH₂O durante la ventilación con SDRA para evitar la injuria pulmonar inducida por el ventilador, y este umbral ha sido evaluado como un objetivo de titulación de PEEP, apuntando a incrementar el reclutamiento ^{113,143,160}. Ptp puede ser un mejor predictor del verdadero valor de presión transmural porque no es influenciado por la mecánica de la

caja torácica ^{155,161}. De hecho, a pesar de que la sensibilidad de la detección de una Ptp inspiratoria mayor a 25 cmH₂O (que representa el valor a capacidad pulmonar total en sujetos con pulmones sanos) en una Paw mayor a 30 cmH₂O fue de 1.0, su especificidad fue de solo 0.71. Además, en esta serie una Paw igual o mayor a 37.7 cmH₂O se identificó como el mejor punto de corte como valor predictor de una Ptp inspiratoria que excede los 25 cmH₂O. Estos resultados sugieren fuertemente la medición de la Pes y cálculo de la Ptp para configurar la AVM en pacientes con riesgo de tener una Ccw reducida, incluyendo los pacientes con SDRA.

Variaciones del intercambio gaseoso durante una titulación de PEEP decremental

La razón Vd/Vt aumentada en pacientes con SDRA y tiene un pronóstico porque refleja la disrupción y ventilación homogénea. Se ha sugerido que diferentes valores de PEEP no afecta el Vd/Vt de pacientes con injuria pulmonar ¹⁶². Según estos registros, después de la maniobra de reclutamiento, el Vd/Vt se reduce durante la titulación de PEEP decremental, indicando que los valores de PEEP muy elevados pueden sobre distender las unidades alveolares y poner en peligro la perfusión pulmonar. Otra explicación sugerida por un estudio anterior, es que un valor de Paw elevado puede incrementar solo el Vd/Vt de la vía aérea medido por capnografía volumétrica ¹⁶³. En contraste con las observaciones, al incluir pacientes con injuria pulmonar aguda donde la PEEP se incrementó desde 0 a 15 cmH₂O, la mecánica respiratoria del sistema y la PaO₂ no mejoraron con la PEEP, indicando que no había reclutamiento pulmonar. Un estudio experimental usando un modelo animal muy reclutable y capnografía volumétrica muestra que el Vd/Vt alveolar puede mejorar con niveles de PEEP de moderados a altos ¹⁶⁴.

De cualquier manera, el mayor valor de Vd/Vt fueron observados cuando la Ptp inspiratoria superaba los 18 cmH₂O, sugiriendo que a altos valores de Ptp puede mejorar la relación ven-

tilación perfusión. La PaO₂ fue afectada por las variaciones de PEEP y la P_{tp} espiratoria durante la maniobra de titulación de PEEP decremental. La comparación entre los niveles de PEEP no fueron estadísticamente significativos en los análisis post hoc. Esto puede ser explicado por el corto tiempo de equilibrio (3 minutos) en cada paso durante la maniobra. De cualquier modo, la PaO₂ bajó significativamente cuando la P_{tp} se hizo negativa, probablemente debido al colapso alveolar y aumento de la fracción de shunt. Esta observación asociando P_{tp} negativa (y no un nivel específico de PEEP) con una peor tasa de oxigenación puede ser considerado cuando se evalúa el potencial de reclutamiento de las unidades pulmonares ^{152,157,165}. Adicionalmente, estos resultados indican que la P_{tp} espiratoria puede ser usada para la titulación de PEEP como sugiere Talmor et al.²⁰. Sin embargo, in este escenario, la cuantificación del V_d/V_t puede sumar a la identificación de presión excesiva.

El V_d/V_t registrado con la PEEP que da la mejor Crs tuvo una correlación alta con el valor mínimo de PEEP que produce una P_{tp} espiratoria positiva. La PaO₂ también mostró una buena correlación con estos dos valores de PEEP. Estas observaciones sugieren que la titulación de PEEP en una maniobra decremental puede proveer por un corto plazo un intercambio gaseoso comparable con una estrategia para configurar una P_{tp} espiratoria positiva. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la PEEP de la mejor Crs produce una P_{tp} espiratoria negativa en algunos pacientes. Esto podría explicar porque el intercambio gaseoso no siempre mejora a largo plazo con el enfoque de la mejor Crs ¹⁶⁶.

Los sujetos tenían SDRA difusa debido a neumonía severa, por lo tanto, estos resultados no deberían ser generalizados a otros pacientes con SDRA con otras etiologías. A su vez, la maniobra de oclusión recomendada para evaluar la precisión de los registros de Pes ¹⁶⁷ no fue realizada. Esta maniobra fue descrita para verificar la calidad de la medición de Pes en pacientes respirando espontáneamente ¹⁵. Se validó una maniobra modificada en pacientes sedados con pulmones normales, y en pacientes con EPOC y SDRA ^{11,168,169}. Un posible escollo de esta prueba de oclusión en pacientes con SDRA muy sedados podría ser por inadvertidamente colocar el catéter esofágico en la vía aérea. Por lo tanto, se verificó rutinariamente la

ubicación de la sonda esofágica con una radiografía de tórax. Los pasos de niveles de PEEP fueron de 3 minutos. Este tiempo podría ser corto para alcanzar un estado estable en las variables de intercambio gaseoso ¹⁷⁰. El V_d/V_t se calculó usando la $PECO_2$ mixta, medida en un reservorio, en vez de usar capnografía volumétrica. Ambos métodos proveen resultados similares cuando se compara el V_d/V_t fisiológico en pacientes con SDRA ¹⁷¹. De cualquier manera, la capnografía volumétrica también permite dividir el V_d/V_t en los componentes de la vía aérea y del alveolo. Estos parámetros pueden ser de interés para entender la relación entre la mecánica respiratoria y el espacio muerto. Por último, las mediciones se realizaron durante el dereclutamiento, por lo cual el comportamiento mecánico está influenciado por su reclutamiento anterior. Aunque no hay evidencia sólida, las maniobras de reclutamiento se realizan para mejorar el intercambio gaseoso y para aumentar la $Clung$ ¹⁶⁶. Por lo tanto, ambos valores de P_{tp} inspiratorio y espiratorios observados pueden ser más bajos que los esperados durante una maniobra de titulación de PEEP incremental ¹⁴¹.

Capnografía volumétrica en el síndrome de distrés respiratorio agudo: efecto de diferentes niveles de presión positiva de fin de espiración⁹

El estudio del espacio muerto en pacientes que se encuentran en asistencia ventilatoria mecánica (AVM) aporta información valiosa sobre el funcionamiento del pulmón como intercambiador de gases. Su cálculo puede ser de utilidad para medir la eficacia de la ventilación. El cambio del espacio muerto puede reflejar cambios en la condición mecánica del pulmón tales como colapso, reclutamiento, o sobre-distensión ¹⁷¹. La sobre-distensión tanto de las vías aéreas como de los alvéolos podría provocar aumento del espacio muerto y disminución en el volumen de dióxido de carbono exhalado por respiración (VTCO_{2,br}) ⁴⁴. La Capnografía Volumétrica (VCap) analiza los patrones de eliminación del dióxido de carbono en función del volumen corriente exhalado y permite evaluar el espacio muerto de modo no invasivo ³².

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una entidad que se caracteriza por presentar grados diversos de atelectasia y edema pulmonar ^{45,172}. La AVM es la principal terapia de soporte utilizada para sostener la ventilación y lograr una adecuada oxigenación, aunque a veces también puede afectar negativamente a la función pulmonar generando atelectasia y/o sobre-distensión. Terragni *et al.* en 2007 ⁴⁶ estudiaron 30 pacientes con SDRA utilizando tomografía computada y encontraron que, si bien los pacientes estaban ventilados con la estrategia protectora de bajo volumen corriente (6 ml/kg de peso teórico) y presión meseta

⁹ El contenido de esta sección fue publicado en 24° Congreso Argentino de Terapia Intensiva en Mar del Plata

menor de 30 cmH₂O propuesta por el ARDS Network ¹⁰⁹, un tercio de los pacientes experimentaron sustancial hiperinflación al final de la inspiración ⁴⁶.

El soporte ventilatorio con niveles adecuados de PEEP mejora la hipoxemia, disminuye el shunt intra-pulmonar y evitaría el colapso y la reapertura alveolar cíclica (atelectrauma). La PEEP también podría generar cambios en el espacio muerto fisiológico que no se conocen aún con precisión y que podrían evidenciarse con capnografía volumétrica. Conocer los cambios que se producen en el espacio muerto durante la ventilación mecánica de pacientes con SDRA podría ser de ayuda a la hora de programar el ventilador.

Materiales y método

Estudio analítico experimental realizado en una Unidad de Terapia Intensiva de Adultos (UTIA) de un Hospital Universitario de la Ciudad de Buenos Aires. El período de reclutamiento fue desde febrero de 2013 a diciembre de 2014. Todos los pacientes mayores de 18 años que cumplieron con criterios de SDRA de acuerdo al último Consenso de expertos realizado en Berlín ¹⁷³ en el año 2012 fueron incluidos. Se excluyeron pacientes que tuvieran antecedentes de enfermedad pulmonar. Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión se enrolaban consecutivamente. Ingresaron a la unidad de terapia intensiva de adultos en ese período 25 pacientes con diagnóstico de SDRA, de los cuales 18 fueron excluidos por presentar algún tipo de enfermedad pulmonar previa. Se incluyeron los 10 pacientes restantes. En ningún caso fue necesario suspender el protocolo por la presencia de efectos adversos.

Protocolo:

Una vez hecho el diagnóstico de SDRA se programaba el ventilador durante al menos 12 horas con un volumen corriente (Vt) de 7 ml/kg de peso teórico, con PEEP de 10 cmH₂O, con sedación necesaria para lograr RASS -4, frecuencia respiratoria necesaria para lograr valores de

pH mayores a 7,30, y fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) para lograr saturación de oxígeno ($SatO_2$) mayor al 90%. Si la presión meseta superaba los 30 cmH₂O se procedía a bajar el Vt. A esta programación inicial se la denominó "programación de base", el objetivo de la misma fue estabilizar la condición de los pacientes y estratificarlos de acuerdo a la severidad de la enfermedad. Todos los pacientes fueron estudiados en decúbito supino.

Luego de este período de estabilización inicial los pacientes ingresaban al análisis. Para la sedación se utilizó propofol y remifentanilo con un objetivo de RASS de -4, en caso de observarse esfuerzos ventilatorios, se administraban bloqueantes neuromusculares.

El protocolo comenzaba en la programación de base, mantenida durante 5 minutos antes del primer cambio en PEEP. Los niveles de PEEP que se utilizaron fueron 0, 6, 10 y 16 cmH₂O y se seleccionaron de manera aleatoria mediante el método de sobre cerrado. Cada nivel de PEEP estudiado fue precedido por un período de 5 minutos en la programación de base dentro del cual se realizaban 3 suspiros para estandarizar la historia de volumen del sistema respiratorio. Cada nivel de PEEP estudiado se mantuvo durante 10 minutos. El resto de los parámetros ventilatorios permanecieron constantes durante todo el protocolo.

Para cada nivel de PEEP se registraron los siguientes datos:

1- Variables de capnografía volumétrica: los datos fueron recolectados utilizando el monitor NICO capnograph (Respironics, Wallingford, Conn., USA). El dióxido de carbono fue medido por un sensor infrarrojo (tiempo de respuesta < 60 ms y precisión de ± 2 mmHg), y el flujo en la vía aérea fue determinado por un sensor de orificio fijo a través de la presión diferencial (rango 2-180 L y precisión de $\pm 3\%$). El volumen es compensado automáticamente para la temperatura corporal y presión de vapor de agua (BTPS). Los sensores fueron calibrados de acuerdo a las instrucciones del fabricante antes de cada medición. Los datos fueron almacenados en una computadora portátil conectada al monitor usando el software Datacoll (Respironics, Wallingford, Connecticut, EE.UU.) y analizadas off- line. El capnograma fue construido utilizando los datos crudos de dióxido de carbono y flujo de los últimos 2 minutos de

cada nivel de PEEP, luego fueron procesados de acuerdo al método previamente publicado²⁹. En esencia, este método ajusta una función sigmoidea no simétrica a la curva original de capnografía volumétrica por un algoritmo de Levenberg-Marquardt implementado en MatLab® (Mathworks, Natick, MA, EE.UU.).

2-VARIABLES basadas en la presión de dióxido de carbono y en la eliminación de dióxido de carbono. Se obtuvieron del espirograma de dióxido de carbono (ver Figura 77):

ETCO₂ se calculó como el último valor de dióxido de carbono espirado, justo antes del comienzo de la siguiente inspiración.

PACO₂ que es el valor de presión de dióxido de carbono alveolar media, se calculó como el valor de PCO₂ situado en el punto medio de la fase III del capnograma de dióxido de carbono.

PECO₂ que es la presión parcial espirada mixta de dióxido de carbono, se calculó multiplicando la fracción de dióxido de carbono espirada mixta (FECO₂) por la diferencia entre presión barométrica y la presión de vapor de agua.

El volumen de dióxido de carbono eliminado por respiración a volumen corriente (VTCO_{2, br}) se obtuvo mediante la integración de las señales de flujo y de dióxido de carbono.

3-VARIABLES de espacio muerto. Se calcularon con los datos obtenidos del capnograma (ver Figura 77):

Se calculó la relación de espacio muerto y volumen corriente (Vd/Vt) de manera no invasiva mediante la fórmula de Bohr. Se calculó la relación de espacio muerto y volumen corriente (Vd/Vt) de manera invasiva mediante la fórmula de Bohr- Enghoff. Se calculó Vdphys que es el espacio muerto fisiológico a partir de la medición basada en la fórmula de Bohr.

Se calculó Vdaw que es el espacio muerto de las vías respiratorias, medida como el volumen encontrado hasta el punto de la fase II del espirograma de dióxido de carbono donde la derivada es máxima. Vdaw fue normalizado por Vt (Vdaw/Vt).

Se calculó V_{dalv} que es el espacio muerto alveolar, calculado restando V_{daw} de V_{dphys} . El espacio muerto alveolar a continuación se normalizó por V_t (V_{dalv}/V_t) y también por la porción alveolar del volumen corriente (V_{dalv}/V_{talv}).

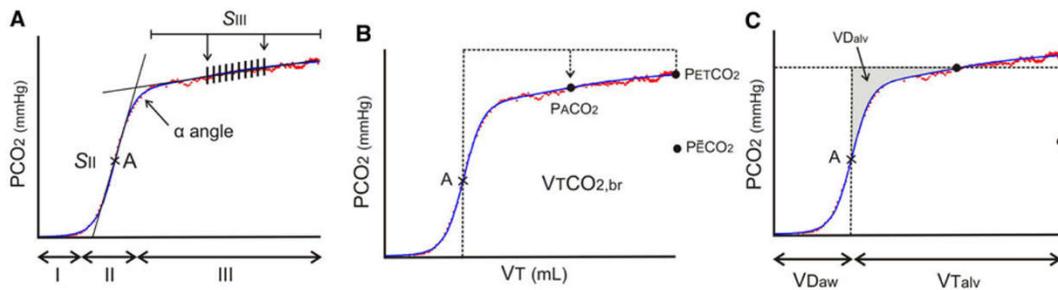


Figura 77. Capnograma volumétrico

4-Parámetros de mecánica del sistema respiratorio: se utilizaron las señales de flujo y de presión recolectadas con el software Datacoll obtenidas con el monitor NICO. Para la obtención de las presiones estáticas se realizó una pausa al final de la inspiración de 2 segundos, y una pausa al final de la espiración también de 2 segundos. Los cálculos de complacencia estática se hicieron off-line.

5-Parámetros hemodinámicos: la tensión arterial sistólica (TAS) y la frecuencia cardíaca (Fc) se obtuvieron del monitor multiparamétrico (IntelliVue MP 20, Philips Medizin Systeme, Germany). Presión arterial invasiva (PAI), gasto cardíaco (GC) y variación de volumen sistólico (VVS) fueron recogidas por el monitor de gasto cardíaco Vigileo.

6-Variables del intercambio gaseoso y otros valores de la gasometría arterial: PaO₂, PaCO₂, pH y Bicarbonato.

Se analizó el comportamiento de las variables con los cambios de PEEP con una regresión lineal con efectos fijos de paciente con desvíos estándar robustos. Se utilizaron efectos fijos por paciente para estudiar la variación del paciente en cada una de las variables de espacio muerto. Siendo que la variación de las variables de espacio muerto no se espera que tenga un

comportamiento lineal respecto de la PEEP, se descompuso la variable PEEP en cuatro variables dicotómicas (PEEP=0, PEEP=6, PEEP=10 y PEEP=16). Se utilizó ANOVA para analizar las variables de la hemodinamia.

El estudio descripto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente o familiar.

Resultados:

Las características basales de los 10 pacientes que fueron analizados se encuentran detallados en la Tabla 9. Todos los pacientes presentaron SDRA de origen pulmonar, 9 causados por neumonía y 1 por contusión pulmonar. De acuerdo a la clasificación del Consenso de Berlín del año 2012 ¹⁷³, 5 pacientes presentaron SDRA leve, 3 SDRA moderado, y 2 SDRA severo.

*Tabla 9. Características y estado de los pacientes al momento del ingreso al estudio. *CSR: complacencia estática del sistema respiratorio. **diferencial de presión de la vía aérea. ‡DS: Desvío estándar.*

Paciente	Edad	APACHEII	CStatic *	ΔP^{**}	PaO ₂ /FiO ₂	PaCO ₂	Origen
1	68	31	37,8	15	87,8	57,0	Neumonía
2	22	16	28,1	12	113,6	46,8	Neumonía
3	75	25	43	11	231,7	38,8	Neumonía
4	37	17	24,4	16	168,7	44,7	Neumonía
5	79	24	38,3	14	210,5	44,2	Neumonía
6	58	11	30	12	71,1	55,0	Neumonía
7	20	11	24	21	173,4	41,1	Contusión
8	53	29	38,4	13	238,0	38,0	Neumonía
9	73	19	38,9	14	226,0	49,0	Neumonía
10	76	24	35,8	11	298,0	40,8	Neumonía
Media	56,1	20,7	33,87	13,9	181,88	45,54	
SD‡	22,5	7,0	6,69	3,0	72,96	6,51	

Se analizaron también variables de mecánica respiratoria e intercambio gaseoso de acuerdo a cada nivel de PEEP aplicado. Los resultados se muestran en la Tabla 10. Para el análisis de los resultados se tuvo en cuenta el cambio generado en la variable con cada cambio en PEEP con respecto a PEEP 0 cmH₂O.

Tabla 10. Variación de las variables respecto del valor con PEEP=0 de mecánica respiratoria e intercambio gaseoso obtenidas para los distintos niveles de PEEP. Los valores presentados corresponden al coeficiente y su intervalo de confianza.

	PEEP 6 cmH ₂ O	PEEP 10 cmH ₂ O	PEEP 16 cmH ₂ O	p
CStatic	2,228 (-0,003; 4,458)	1,669 (-2,536; 5,874)	-4,040 (-10,076; 1,996)	0.1071
Pplat	3,31 (2,09; 4,53)	7,67 (5,28; 10,06)	16,26 (12,21; 20,31)	0.0001
PaCO₂	-0,01 (-1,45; 1,43)	-0,3 (-2,00; 1,94)	-0,52 (-4,81; 3,77)	0.9547
PaFiO₂	32,33 (-14,17; 78,83)	64,25 (8,82; 119,67)	71,17 (0,19; 142,15)	0.0551

En relación a las variables derivadas de capnografía volumétrica los resultados se detallan en la Tabla 11. Para el análisis de los resultados se tuvo en cuenta el cambio generado en la variable con cada cambio en PEEP con respecto a PEEP 0 cmH₂O.

Tabla 11. Variación de las variables respecto del valor con PEEP=0 de capnografía volumétrica obtenidas para los distintos niveles de PEEP. Los valores presentados corresponden al coeficiente y su intervalo de confianza.

	PEEP 6 cmH ₂ O	PEEP 10 cmH ₂ O	PEEP 16 cmH ₂ O	p
VDBohr/VT	0,019 (0,013-0,026)	0,049 (0,024-0,073)	0,08 (0,040-0,012)	0.0005
VDaw/VT	0,021 (0,010-0,032)	0,049 (0,023-0,075)	0,079 (0,038-0,351)	0.0113
VDalv/VT	-0,001 (-0,009-0,006)	0,001 (-0,014-0,017)	0,003 (-0,020-0,027)	0.9241
VDalv/VTalv	0,0008 (-0,007-0,009)	0,015 (-0,003-0,033)	0,022 (-0,012-0,058)	0.2644
VDB-E/VT	-0,003 (-0,017-0,011)	0,008 (-0,017-0,034)	0,01 (-0,046-0,068)	0.7810
S_III	-0,002 (-0,007-0,001)	-0,004 (-0,009-0,0008)	-0,004 (-0,010-0,001)	0.3712
PACO₂	0,95 (0,264-1,643)	1,79 (0,851-2,729)	2,46 (1,160-3,760)	0.0030
ETCO₂	0,23 (-0,428-0,898)	0,72 (-0,509-1,959)	-0,06 (-2,768-2,631)	0.5090

VTCO₂br	-0,03 (-0,330-0,255)	-0,08 (-0,411-0,245)	-0,34 (-0,941-0,246)	0.0570
PECO₂	0,05 (-0,404-0,518)	-0,35 (-0,950-0,247)	-0,79 (-2,007-0,416)	0.1144
PA-ECO₂	0,94 (0,586-1,306)	2,15 (1,132-3,184)	3,28 (2,145-4,424)	0.0001

Las variables de hemodinamia recolectadas con el monitor Vigileo no sufrieron cambios significativos a lo largo del estudio. Mostrando que estrategia ventilatoria adoptada durante el estudio no afectó a la hemodinamia.

Discusión

Mecánica respiratoria.

Se observa que la complacencia del sistema respiratorio alcanza su menor valor con PEEP 16 cmH₂O. Este cambio en la complacencia no tuvo significancia estadística. El pulmón desarrolló presiones de distensión mayores a niveles de PEEP más altos con cambios significativos. Esto se podría deber a que los niveles de PEEP máximos utilizados en el estudio no fueron suficientes para alcanzar el punto de apertura del pulmón y, por otro lado, y de la mano de lo anterior, esto podría reflejar el bajo potencial de reclutamiento de los pacientes estudiados, de los cuales 9 de 10 tuvieron neumonía como causa de SDRA.

Espacio Muerto.

Lo primero que debemos remarcar es que los resultados estudiados confirman que la severidad del SDRA afecta las variables de espacio muerto. En un estudio previo en pacientes sin enfermedad pulmonar ¹⁷⁴, bajo anestesia general y con soporte ventilatorio total, en los que

se estudiaron los valores de espacio muerto con capnografía volumétrica, se observó que los valores de espacio muerto son notablemente inferiores a los presentados.

También resulta interesante observar que los valores de espacio muerto encontrados variaron notablemente en función de la metodología utilizada para calcularlo. Al utilizar la ecuación de Bohr modificada por Engohff los valores fueron más elevados que los obtenidos a través de la fórmula original de Bohr. La diferencia se debe a que la fórmula original propuesta por Bohr es sensible a aquellas unidades de intercambio gaseoso que no tienen perfusión, y a aquellas en las cuales la relación entre ventilación y perfusión (relación V/Q) es elevada. En cambio, la modificación a la fórmula original de Bohr propuesta por Engohff, aparte de ser sensible a las unidades con V/Q alto, es también sensible a las unidades con bajo V/Q, debido a que utiliza la P_aCO_2 como un sustituto de la $PACO_2$. Es por esto que, sistemáticamente, el cálculo propuesto por Engohff sobreestimó el espacio muerto de Bohr en los pacientes. Esto es de vital importancia al interpretar los resultados, para no hacer conclusiones fisiopatológicas erróneas.

Los valores de VDB-E/VT reportados son similares a los reportados en estudios previos en pacientes con SDRA ^{162,163,175-177}, en el estudio de Matthay et al. quienes observaron que los pacientes que a las 24 hs desde el diagnóstico del SDRA tenían un VDB-E/VT mayor a 0,63 tenían más probabilidades de fallecer. Sin embargo, en los resultados no se encuentra relación entre la severidad del SDRA siguiendo la clasificación de Berlín y el valor de VDB-E/VT.

PEEP y espacio muerto.

Se observa un aumento significativo tanto en V_{dBohr}/V_t como en V_{dAw}/V_t para todos los niveles de PEEP con respecto a PEEP 0 cmH₂O. Si bien V_{dAlv}/V_t y V_{dAlv}/V_{tAlv} aumentaron al aumentar PEEP este aumento no fue significativo, como tampoco lo fue para V_{dB-E}/V_t .

Creemos que el aumento del V_{dBohr}/V_t , obtenido con niveles de PEEP altos no debería ser interpretado como sobre-distensión, debido a que el compartimento alveolar sufrió un cambio leve, y todo el aumento del espacio muerto fue absorbido por la distensión de las vías aéreas.

Varios trabajos han estudiado el efecto que la AVM produce en el espacio muerto en pacientes con SDRA, más precisamente con los cambios en PEEP. Suter et al. ¹⁴⁴, en 1975, estudiaron 15 pacientes con SDRA de diversa etiología, y analizaron el efecto de niveles incrementales de PEEP (0 a 18 cmH₂O) sobre la función del pulmón, incluido el espacio muerto. Los hallazgos en cuanto al comportamiento específico del espacio muerto difieren de los hallados. Encontraron que tanto el espacio muerto fisiológico como el espacio muerto alveolar disminuían en la medida que se aumentaba la PEEP desde 0 cmH₂O hasta la PEEP que generaba la mayor CSR, superado este nivel, la CSR comenzaba a caer y el espacio muerto a aumentar. Los autores argumentaron que la disminución del espacio muerto fisiológico se debía a que el gas que previamente sobredistendía alveolos poco complacientes y no perfundidos, al mejorar la CSR se redistribuía hacia nuevas unidades abiertas y perfundidas. También encontraron que a altos niveles de PEEP más y más unidades se sobredistendían y perdían su perfusión, aumentando el V_{dalv} , como consecuencia de la elevada presión intra-alveolar y la caída del gasto cardíaco, ya que con PEEP altas encontraron correlación inversa entre el gasto cardíaco y el V_{dalv} , y también encontraron una relación entre la caída de la CSR y el aumento del V_{dalv} . Esto difiere de lo encontrado, donde no se observaron variaciones en el V_{dalv} con los cambios en el nivel de PEEP. Es claro que los pacientes del trabajo de Suter ¹⁴⁴ experimentaron reclutamiento con niveles ascendentes de PEEP, algo que no sucedió en nuestra población, quizás debido a que 9 de los 10 pacientes tuvieron neumonía como causa del SDRA. Por otro lado, encontraron que el V_{daw} aumentaba con niveles de PEEP crecientes (Ver Figura 78).

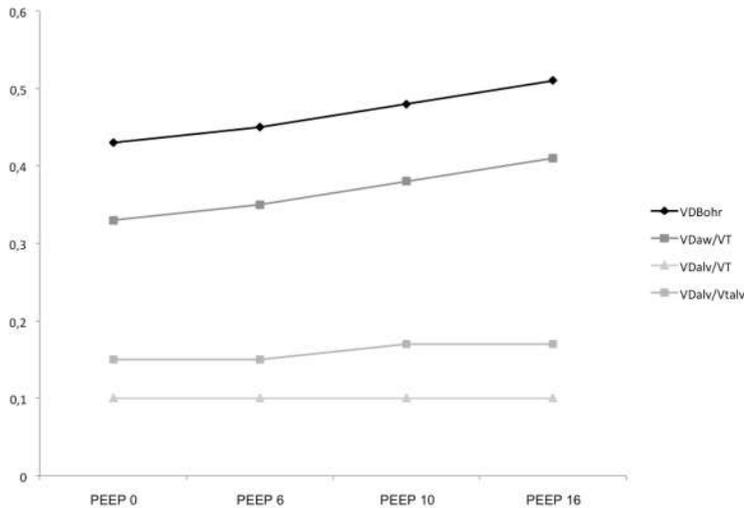


Figura 78. Comportamiento del espacio muerto con distintos niveles de PEEP. Tomado de los valores promedio de las variaciones de cada paciente respecto a su valor con PEEP = 0 los 10 pacientes.

En 1999 Blanch et al. estudiaron la relación entre el espacio muerto y cuatro niveles de PEEP diferentes en 17 pacientes con SDRA sin encontrar variación en el espacio muerto al cambiar la PEEP programada, llegando a la conclusión que PEEP no afecta el espacio muerto en pacientes con SDRA ¹⁶². Se observa en los resultados de ese estudio que hay una tendencia al aumento del VDB-E/VT con niveles de PEEP más altos. Los autores analizaron el espacio muerto total sin estudiar los sub-componentes vía aérea – alveolar por separado. Por otro lado, en el estudio de Blanch et al. calcularon el valor medio de espacio muerto en cada nivel de PEEP para los 15 pacientes y no el cambio que cada paciente experimentó con el cambio en PEEP con respecto a si mismo. Siendo que cada paciente parte de valores iniciales disímiles el análisis de medias es menos sensible a detectar las variaciones que un análisis que elimina el factor inicial de cada paciente.

En el trabajo de Beydon et al. en 2002 con un protocolo similar al del estudio de Blanch et al. estudiaron 10 pacientes con SDRA y solo encontraron cambios en el espacio muerto de las vías aéreas al aumentar el nivel de PEEP programado, sin encontrar cambios significativos en el componente alveolar del espacio muerto ¹⁶³.

Las principales limitaciones del estudio fueron la cantidad de pacientes enrolados, y el nivel de PEEP máximo alcanzado.

Cierre del capítulo

En este capítulo se presentó las mediciones vinculadas a la capnografía volumétrica para estudiar la interacción con las variables de la mecánica respiratoria. Es de especial interés estudiar a los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo.

Se puede observar como a diferentes niveles de PEEP cambia los valores de espacio muerto. Diferenciando el comportamiento del aumento del espacio muerto fisiológico medido por la ecuación de Bohr y por la ecuación de Bohr-Enghoff.

Es diferente el aumento del espacio muerto de la vía aérea y el espacio muerto alveolar. Se requieren más estudios para verificar estas diferencias que pueden cambiar la interpretación de si hay sobredistensión o no en estos pacientes.

Capítulo 6. Conclusiones

A lo largo de la tesis se presentó un avance en la integración de la ingeniería con las ciencias médicas. Se usaron herramientas de la ingeniería aplicadas en el ámbito de la medicina para hacer algunas mejoras a las técnicas de medición, el cálculo y análisis avanzado.

Se mostraron mediciones basadas en los modelos simples como es el cálculo de la resistencia sin una pausa teleinspiratoria o el análisis del impacto del uso de un metrónomo en la ventilación manual.

Un nuevo modelo de tres elementos no lineal con un software de simulación asociado. Usando la presión esofágica se mostró una nueva manera de medir el porcentaje de asistencia, el análisis del producto presión tiempo en pacientes EPOC haciendo ejercicio y una nueva forma de medir la mecánica respiratoria usando solo la señal de presión esofágica.

Finalmente, análisis que cruzan la mecánica respiratoria con las variables de la capnografía volumétrica en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo.

El monitor FluxMed, presente de diferentes maneras en los capítulos de esta tesis, permite un mejor conocimiento de la mecánica ventilatoria a pie de cama de los pacientes con insuficiencia respiratoria.

Referencias

1. Tobin, M. J. *Principles and practice of intensive care monitoring*. (McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998).
2. Martin Tobin. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. (McGraw-Hill Companies, Inc, 2006).
3. Kacmarek, R., Dimas, S. & Mack, C. *The Essentials of Respiratory Care*. (2005).
4. McPherson, S. & Spearman, C. *Respiratory Therapy Equipment*. (Mosby, Inc., 1981).
5. Fleisch, A. Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. *Pflugers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere* **209**, 713–722 (1925).
6. Pallás Areny, R. *Sensores y Acondicionadores de Señal*. (Alfaomega, 2001).
7. Del Aguila, C. *Electromedicina*. (Haza, 1994).
8. Crane, M. G., Hamilton, D. A. & Affeldt, J. E. A Plastic Balloon for Recording Intraesophageal Pressures. *J. Appl. Physiol.* **8**, 585–586 (1956).
9. Mead, J., Mcllroy, M. B., Selverstone, N. J. & Kriete, B. C. Measurement of Intraesophageal Pressure. *J. Appl. Physiol.* **7**, 491–495 (1955).
10. Milic-Emili, J., Mead, J., Turner, J. M. & Glauser, E. M. Improved Technique for Estimating Pleural Pressure From Esophageal Balloons. *J. Appl. Physiol.* **19**, 207–211 (1964).
11. Higgs, B., Behrakis, P., Bevan, D. & Milic-Emili, J. Measurement of pleural pressure with esophageal balloon in anesthetized humans. *Anesthesiology* **59**, 340–343 (1983).
12. Zin, W. A. & Milic-Emili, J. Esophageal pressure measurement. *Princ. Pract. intensive care Monit. New York McGraw-Hill* 545–718 (1998).
13. Mojoli F., Chiumello D., Pozzi M., Algieri I., Bianzina S., Luoni S., Volta C. A., Braschi A., B. L. Esophageal pressure measurements under different conditions of intrathoracic pressure. An in vitro study of second generation balloon catheter. *Minerva Anesthesiol.* **81**, 855–864 (2015).
14. Mojoli, F. *et al.* In vivo calibration of esophageal pressure in the mechanically ventilated patient makes measurements reliable. *Crit. Care* **20**, 98 (2016).
15. Baydur, A., Behrakis, P., Zin, W. & Jaeger, M. A Simple Method for Assessing the Validity

- of the Esophageal Balloon Technique 1–2. *Am. Rev. Respir. Dis.* **126**, 788–791 (1982).
16. Sassoon, C. S., Light, R. W., Lodia, R., Sieck, G. C. & Mahutte, C. K. Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* **143**, 469–75 (1991).
 17. Sassoon, C. S., Mahutte, C. K., Te, T. T., Simmons, D. H. & Light, R. W. Work of breathing and airway occlusion pressure during assist-mode mechanical ventilation. *Chest* **93**, 571–576 (1988).
 18. Rosario, N. Del, Sassoon, C. S. H., Chetty, K. G., Gruer, S. E. & Mahutte, C. K. Breathing pattern during acute respiratory failure and recovery. *Eur. Respir. J.* **10**, 2560–2565 (1997).
 19. Otis, A. B. *et al.* Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J. Appl. Physiol.* **8**, 427–443 (1956).
 20. Talmor, D. *et al.* Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N. Engl. J. Med.* **359**, 2095–2104 (2008).
 21. Akoumianaki, E. *et al.* The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1–37 (2014).
 22. Guérin, C. & Richard, J.-C. Comparison of 2 correction methods for absolute values of esophageal pressure in subjects with acute hypoxemic respiratory failure, mechanically ventilated in the ICU. *Respir. Care* **57**, 2045–51 (2012).
 23. Loring, S. S. H. *et al.* Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? *J. Appl. Physiol.* **108**, 515–22 (2010).
 24. Sklar, B. *Digital communications : fundamentals and applications.* (Prentice-Hall PTR, 2001).
 25. ATmel. ATmega 644 datasheet. 1–376 (2012).
 26. Bohr, C. Ueber die Lungenathmung. *Skand. Arch. Physiol.* **2**, 236–268 (1891).
 27. Tusman, G. *et al.* Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse oximetry and volumetric capnography. *Anesth. Analg.* **118**, 137–44 (2014).
 28. Philips Healthcare. MP60/70/80/90 - Instructions for use.
 29. Tusman, G., Sipmann, F. S. F., Borges, J. B. J., Hedenstierna, G. & Bohm, S. H. Validation of Bohr dead space measured by volumetric capnography. *Intensive Care Med.* **37**, 870–4 (2011).

30. Tusman, G., Scandurra, A., Böhm, S. H., Suarez-Sipmann, F. & Clara, F. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III. *J. Clin. Monit. Comput.* **23**, 197–206 (2009).
31. Enghoff, H. Volumen inefficax. *Bemerk. zur Fr. des schädlichen Raumes. Uppsala Läkareforen Forhandl* **44**, 191–218 (1938).
32. Tusman, G., Sipmann, F. S. F. & Bohm, S. S. H. Rationale of dead space measurement by volumetric capnography. *Anesth. Analg.* **114**, 866–74 (2012).
33. Maquet Medical Systems USA. Servo-i Data Sheet. (2012).
34. Systems, A. V. AVEA Ventilator Systems 201. *ReVision* 201–202 (2003).
35. Critical care ventilation AVEA® comprehensive ventilator specifications. 1–4 (2011).
36. Engström. Engström Carestation User 's Reference Manual. *System* (2007).
37. IEC 60601-1:2005 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance. (2012).
38. *OKW Enclosures | Technical data.* (2017).
39. Streeter, V. L. (Victor L., Wylie, E. B., García-Rejón G., A., Fuentes Zurita, G. A. & Soria López, A. *Mecánica de fluidos.* (McGraw-Hill, 1988).
40. Macklem, P. T. The mechanics of breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **157**, 10–15 (1998).
41. Chiappero, G. R. & Villarejo, F. *Ventilación mecánica: libro del Comité de Neumonología Crítica de la SATI.* (Médica Panamericana, 2010).
42. Murias, G. *et al.* Automatic detection of ventilatory modes during invasive mechanical ventilation. *Crit. Care* **20**, 258 (2016).
43. Rittayamai, N. *et al.* Pressure-Controlled vs Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Chest* **148**, 340–355 (2015).
44. Johnson, J. L. & Breen, P. H. How does positive end-expiratory pressure decrease pulmonary CO₂ elimination in anesthetized patients? *Respir. Physiol.* **118**, 227–36 (1999).
45. Gattinoni, L., Pelosi, P., Crotti, S. & Valenza, F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **151**, 1807–1814 (1995).
46. Terragni, P. P. *et al.* Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **175**, 160–166 (2007).

47. Perlman, J. M. *et al.* Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Pediatrics* **126**, e1319–e1344 (2010).
48. Kattwinkel, J., Stewart, C., Walsh, B., Gurka, M. & Paget-Brown, A. Responding to compliance changes in a lung model during manual ventilation: perhaps volume, rather than pressure, should be displayed. *Pediatrics* **123**, e465-70 (2009).
49. Kelm, M. *et al.* Manual neonatal ventilation training: A respiratory function monitor helps to reduce peak inspiratory pressures and tidal volumes during resuscitation. *J. Perinat. Med.* **40**, 583–586 (2012).
50. Schmölzer, G. G. M. *et al.* Respiratory function monitor guidance of mask ventilation in the delivery room: A feasibility study. *J. Pediatr.* **160**, 377–381 (2012).
51. American Academy of Pediatrics and American Heart Association. *Textbook of Neonatal Resuscitation (NRP)*. (American Academy of Pediatrics, 2011).
52. Solevåg, A. L., Madland, J. M., Gjørnum, E. & Nakstad, B. Minute ventilation at different compression to ventilation ratios, different ventilation rates, and continuous chest compressions with asynchronous ventilation in a newborn manikin. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* **20**, 73 (2012).
53. Milic-Emili, J. Pulmonary flow resistance. *Lung* **167**, 141–148 (1989).
54. Bates, J. *Lung mechanics: an inverse modeling approach*. (Cambridge University Press, 2009).
55. Bates, J. H., Baconnier, P., Milic-Emili, J. & Milic Emili, J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *J Appl Physiol* **64**, 2204–2214 (1988).
56. Bates, J. H., Rossi, A. & Milic-Emili, J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J. Appl. Physiol.* **58**, 1840–1848 (1985).
57. Truwit, J. D. & Marini, J. J. Evaluation of thoracic mechanics in the ventilated patient part 1: Primary measurements. *Journal of Critical Care* **3**, 133–150 (1988).
58. D'Angelo, E. & Tavola, M. Volume and time dependence of respiratory system mechanics in normal anaesthetized paralysed humans. *Eur. Respir.* (2000).
59. Grasso, S. *et al.* ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **176**, 761–7 (2007).
60. Kern, K. B., Stickney, R. E., Gallison, L. & Smith, R. E. Metronome improves compression and ventilation rates during CPR on a manikin in a randomized trial. *Resuscitation* **81**, 206–210 (2010).

61. Park, S. O., Hong, C. K., Shin, D. H., Lee, J. H. & Hwang, S. Y. Efficacy of metronome sound guidance via a phone speaker during dispatcher-assisted compression-only cardiopulmonary resuscitation by an untrained layperson: A randomised controlled simulation study using a manikin. *Emerg. Med. J.* **30**, 657–661 (2013).
62. Tracy, M. B. *et al.* Ventilator-delivered mask ventilation compared with three standard methods of mask ventilation in a manikin model. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **96**, F201–F205 (2011).
63. Szyld, E. G. *et al.* Newborn ventilation: comparison between a T-piece resuscitator and self-inflating bags in a neonatal preterm simulator. *Arch. Argent. Pediatr.* **110**, 106–112 (2012).
64. Perlman, J. & Risser, R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room: associated clinical events. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **149**, 20–25 (1995).
65. Chitkara, R. *et al.* The accuracy of human senses in the detection of neonatal heart rate during standardized simulated resuscitation: Implications for delivery of care, training and technology design. *Resuscitation* **84**, 369–372 (2013).
66. Schmölzer, G. M. *et al.* Airway obstruction and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **96**, F254–F257 (2011).
67. Schmölzer, G. M. *et al.* Assessment of tidal volume and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **95**, F393–F397 (2010).
68. O'Donnell, C. P. F., Kamlin, C. O. F., Davis, P. G. & Morley, C. J. Neonatal resuscitation 1: A model to measure inspired and expired tidal volumes and assess leakage at the face mask. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **90**, F388–F391 (2005).
69. Schilleman, K. *et al.* Leak and obstruction with mask ventilation during simulated neonatal resuscitation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **95**, F398–402 (2010).
70. Resende, J. G. *et al.* Evaluation of peak inspiratory pressure, tidal volume and respiratory rate during ventilation of premature lambs using a self-inflating bag. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **82**, 279–283 (2006).
71. McHale, S. *et al.* Variation in inspiratory time and tidal volume with T-piece neonatal resuscitator: Association with operator experience and distraction. *Resuscitation* **79**, 230–233 (2008).
72. Hillman, N. H. *et al.* Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **176**, 575–581 (2007).
73. G.R., P. *et al.* Resuscitation of preterm lambs with high tidal volumes causes cerebral

- haemodynamic disturbance and related brain injury. *J. Paediatr. Child Health* **47**, 38 (2011).
74. Morley, C. J., Dawson, J. A., Stewart, M. J., Hussain, F. & Davis, P. G. The effect of a PEEP valve on a Laerdal neonatal self-inflating resuscitation bag. *J. Paediatr. Child Health* **46**, 51–56 (2010).
 75. Wheeler, K. *et al.* Establishing lung gas volumes at birth: Interaction between positive end-expiratory pressures and tidal volumes in preterm rabbits. *Pediatr. Res.* **73**, 734–741 (2013).
 76. Chu, M. W. & Han, J. K. Introduction to Pulmonary Function. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **41**, 387–396 (2008).
 77. Quanjer, P. H. *et al.* Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr. Pulmonol.* **19**, 135–142 (1995).
 78. Dornhorst, A. C. & Leathart, G. L. A method of assessing the mechanical properties of lungs and air-passages. *Lancet* **260**, 109–111 (1952).
 79. Cherniack, R. M., Farhi, L. E., Armstrong, B. W. & Proctor, D. F. A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man. *J. Appl. Physiol.* **8**, 203–11 (1955).
 80. Pecchiari, M., Loring, S. H. & D'Angelo, E. Esophageal pressure as an estimate of average pleural pressure with lung or chest distortion in rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **186**, 229–235 (2013).
 81. Krell, W. S. & Rodarte, J. R. Effects of acute pleural effusion on respiratory system mechanics in dogs. *J. Appl. Physiol.* **59**, 1458–1463 (1985).
 82. Gulati, G., Novero, A., Loring, S. H. & Talmor, D. Pleural pressure and optimal positive end-expiratory pressure based on esophageal pressure versus chest wall elastance: incompatible results*. *Crit. Care Med.* **41**, 1951–7 (2013).
 83. Mead, J. Contribution of compliance of airways to frequency-dependent behavior of lungs. *J. Appl. Physiol.* **26**, 670–673 (1969).
 84. Pereira, C. *et al.* Sigmoidal equation for lung and chest wall volume-pressure curves in acute respiratory failure. *J. Appl. Physiol.* **95**, 2064–71 (2003).
 85. Huo, B. & Fu, R.-R. Recent advances in theoretical models of respiratory mechanics. *Acta Mech. Sin.* **28**, 1–7 (2012).
 86. Zhao, Y. C. C., Rees, S. E. E., Kjaergaard, S., Andreassen, S. & Kjaergaard, S. Simulation of Pulmonary Pathophysiology During Spontaneous Breathing. *Eng. Med. Biol. Soc. 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annu. Int. Conf.* **6**, 6128–6131 (2006).
 87. Polak, A. G. & Mroccka, J. Nonlinear model for mechanical ventilation of human lungs.

Comput. Biol. Med. **36**, 41–58 (2006).

88. Ingram, R. H. & Pedley, T. J. Pressure-Flow Relationships in the Lungs. in *Comprehensive Physiology* (John Wiley & Sons, Inc., 2011). doi:10.1002/cphy.cp030318
89. Brown, K., Sly, P. D., Milic-Emili, J. & Bates, J. H. T. Evaluation of the flow-volume loop as an intra-operative monitor of respiratory mechanics in infants. *Pediatr. Pulmonol.* **6**, 8–13 (1989).
90. Wagers, S. *et al.* Nonlinearity of respiratory mechanics during bronchoconstriction in mice with airway inflammation. *J. Appl. Physiol.* **92**, 1802–7 (2002).
91. Salazar, E. & Knowles, J. H. An analysis of pressure-volume characteristics of the lungs. *J. Appl. Physiol.* **19**, 97–104 (1964).
92. Bersten, A. D. Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury. *Eur. Respir. J.* **12**, 526–32 (1998).
93. Madorno, M., Rodriguez, P. O. & Rodríguez, P. O. Non lineal respiratory systems mechanics simulation of acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. *Eng. Med. Biol. Soc. EMBC 2010 Annu. Int. Conf. IEEE* **2010**, 232–234 (2010).
94. Maksym, G. N. & Bates, J. H. A distributed nonlinear model of lung tissue elasticity. *J. Appl. Physiol.* **82**, 32–41 (1997).
95. Venegas, J. G. *et al.* A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. *J. Appl. Physiol.* **84**, 389–395 (1998).
96. Murphy, B. G. & Engel, L. A. Models of the pressure-volume relationship of the human lung. *Respir. Physiol.* **32**, 183–194 (1978).
97. Paiva, M., Yernault, J. C., Van Eerdeweghe, P. & Englert, M. A sigmoid model of the static volume-pressure curve of human lung. *Respir. Physiol.* **23**, 317–323 (1975).
98. Pengelly, L. D. Curve-fitting analysis of pressure-volume characteristics of the lungs. *J. Appl. Physiol.* **42**, 111–6 (1977).
99. Adams, F. H. *et al.* Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. I. Clinical and autopsy findings. *Pediatr. Res.* **12**, 841–8 (1978).
100. Colebatch, H. J. H. & Ng, C. K. Y. Decreased pulmonary distensibility and pulmonary barotrauma in divers. *Respir. Physiol.* **86**, 293–303 (1991).
101. Ikegami, M., Hesterberg, T., Nozaki, M. & Adams, F. H. Restoration of lung pressure-volume characteristics with surfactant: comparison of nebulization versus instillation and natural versus synthetic surfactant. *Pediatr. Res.* **11**, 178–182 (1977).

102. Margulies, S. S., Schriener, R. W., Schroeder, M. A. & Hubmayr, R. D. Static lung-lung interactions in unilateral emphysema Static lung-lung interactions emphysema. *J Appl Physiol* **73**, 545–551 (1992).
103. Petty, T. L. *et al.* Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome Abnormalities in Adult Syndrome. *Chest* **75**, 571–574 (1979).
104. Ranieri, V. M. *et al.* Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* **83**, 710–720 (1995).
105. Ranieri, V. M. *et al.* Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology* **93**, 1320–8 (2000).
106. Chiumello, D. *et al.* Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **178**, 346–355 (2008).
107. Gattinoni, L., Carlesso, E. & Caironi, P. Stress and strain within the lung. *Curr. Opin. Crit. Care* **18**, 42–7 (2012).
108. Chen, L. & Brochard, L. Lung volume assessment in acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care* **21**, 259–64 (2015).
109. Ware, L. B. & Matthay, M. A. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1334–1349 (2000).
110. Dreyfuss, D. & Saumon, G. From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med.* **24**, 102–104 (1998).
111. Brower, R., Lanken, P. & MacIntyre, N. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **351**, 327–336 (2004).
112. Meade, M. O. *et al.* Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* **299**, 637 (2008).
113. Mercat, A. *et al.* Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* **299**, 646 (2008).
114. Amato, M. B. P. *et al.* Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **338**, 347–354 (1998).
115. Allen, G. Dynamic mechanical consequences of deep inflation in mice depend on type and degree of lung injury. *J. Appl. Physiol.* **96**, 293–300 (2003).
116. Field, S., Sanci, S. & Grassino, A. Respiratory muscle oxygen consumption estimated by

- the diaphragm pressure-time index. *J. Appl. Physiol.* (1984).
117. Tobin, M. J., Jubran, A. & Laghi, F. Critical Care Perspective Patient – Ventilator Interaction. *Crit. Care Med.* **163**, 1059–1063 (2001).
 118. Carteaux, G. *et al.* Comparison between Neurally Adjusted Ventilatory Assist and Pressure Support Ventilation Levels in Terms of Respiratory Effort. *Crit. Care Med.* **44**, 503–511 (2016).
 119. Madorno, M., Rodriguez, P. O. & Murias, G. Medición de la resistencia de la vía aérea usando la presión esofágica en sujetos con EPOC durante la respiración espontánea. in *23° Congreso Argentino de Terapia Intensiva* (2013).
 120. Society, A. T. *et al.* ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **166**, 518–624 (2002).
 121. Celli, B. R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **152**, 861–4 (1995).
 122. Nici, L. *et al.* American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 1390–413 (2006).
 123. Troosters, T., Casaburi, R., Gosselink, R. & Decramer, M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **172**, 19–38 (2005).
 124. Vestbo, J. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**, 347–365 (2013).
 125. Garrod, R., Mikelsons, C., Paul, E. a & Wedzicha, J. a. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **162**, 1335–1341 (2000).
 126. Vitacca, M. *et al.* The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. *Chest* **118**, 1286–1293 (2000).
 127. Johnson, J. E., Gavin, D. J. & Adams-Dramiga, S. Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest* **122**, 464–472 (2002).
 128. Costes, F. *et al.* Noninvasive ventilation during exercise training improves exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* **23**, 307–313 (2003).
 129. Celli, B. R. *et al.* The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise

- capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1005–12 (2004).
130. Brochard, L. *et al.* Clinical review: Respiratory monitoring in the ICU - a consensus of 16. *Crit. Care* **16**, 219 (2012).
 131. Jubran, a & Tobin, M. J. *Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine* **155**, 906–15 (1997).
 132. Gravenstein, J. S. *Capnography*. (Cambridge University Press, 2011).
 133. Verscheure, S., Massion, P. B., Verschuren, F., Damas, P. & Magder, S. Volumetric capnography: Lessons from the past and current clinical applications. *Critical Care* **20**, 1–9 (2016).
 134. Suarez-Sipmann, F., Bohm, S. H. & Tusman, G. Volumetric capnography: the time has come. *Curr. Opin. Crit. Care* **20**, 333–9 (2014).
 135. Fletcher, R., Jonson, B., Cumming, G. & Brew, J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br. J. Anaesth.* **53**, 77–88 (1981).
 136. Kallet, R. H., Zhuo, H., Liu, K. D., Calfee, C. S. & Matthay, M. a. The Association Between Physiologic Dead-Space Fraction and Mortality in Subjects With ARDS Enrolled in a Prospective Multi-Center Clinical Trial. *Respir. Care* **59**, 1611–8 (2014).
 137. Tusman, G., Suarez-Sipmann, F., Paez, G., Alvarez, J. & Bohm, S. H. States of low pulmonary blood flow can be detected non-invasively at the bedside measuring alveolar dead space. *J. Clin. Monit. Comput.* **26**, 183–190 (2012).
 138. Rodriguez, P. O. P. *et al.* Transpulmonary Pressure and Gas Exchange During Decremental PEEP Titration in Pulmonary ARDS Patients. *Respir. Care* **58**, 754–763 (2013).
 139. Brochard, L. *et al.* Clinical review: Respiratory monitoring in the ICU - a consensus of 16. *Critical Care* **16**, 219 (2012).
 140. Bouhemad, B. *et al.* Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 341–347 (2011).
 141. Hickling, K. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung. *Am. J. Respir. Crit. care* **163**, 69–78 (2001).
 142. Mercat, A., Richard, J. M. & Vielle, B. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury. *Jama* **299**, 646–655 (2013).
 143. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes

- for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1301–1308 (2000).
144. Suter, P., Fairley, H. & Isenberg, M. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N. Engl. J. Med.* **292**, 284–289 (1975).
 145. Pasquié, J. *et al.* Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1736–1771 (2006).
 146. Amato, M. B. P. *et al.* Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **338**, 347–354 (1998).
 147. Gattinoni, L., Protti, A., Caironi, P. & Carlesso, E. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. in *Critical Care Medicine* **38**, S539–S548 (2010).
 148. Bernard, G. R. *et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **149**, 818–824 (1994).
 149. Sinha, P., Flower, O. & Soni, N. Dead-space ventilation: a waste of breath! *Intensive Care Med.* **37**, 735–746 (2011).
 150. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. & Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **13**, 818–29 (1985).
 151. Borges, J. B. *et al.* Reversibility of Lung Collapse and Hypoxemia in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 268–278 (2006).
 152. Gattinoni, L. *et al.* Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **354**, 1775–1786 (2006).
 153. Grasso, S. *et al.* ARDSnet Ventilatory Protocol and Alveolar Hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **176**, 761–767 (2007).
 154. Washko, G. R., O'Donnell, C. R. & Loring, S. H. Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.* **100**, 753–8 (2006).
 155. Talmor, D. *et al.* Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure*. *Crit. Care Med.* **34**, 1389–1394 (2006).
 156. Pelosi, P. *et al.* Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: An experimental study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **164**, 122–130 (2001).
 157. Crotti, S. *et al.* Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: A clinical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **164**, 131–140 (2001).

158. West, J. Invited review: pulmonary capillary stress failure. *J. Appl. Physiol.* **89**, 2483–2489 (2000).
159. Terragni, P. P. P., Rosboch, G. L. G., Lisi, A., Viale, A. G. & Ranieri, V. M. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur. Respir. J.* **22**, 15s–21s (2003).
160. Dellinger, R. P. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* **34**, 17–60 (2008).
161. Gattinoni, L., Chiumello, D., Carlesso, E. & Valenza, F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care* **8**, 350–355 (2004).
162. Blanch, L., Lucangelo, U., Lopez-Aguilar, J., Fernandez, R. & Romero, P. . V. Volumetric capnography in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Eur. Respir. J.* **13**, 1048–1054 (1999).
163. Beydon, L., Uttman, L., Rawal, R. & Jonson, B. Effects of positive end-expiratory pressure on dead space and its partitions in acute lung injury. *Intensive Care Med* **28**, 1239–1245 (2002).
164. Tusman, G. *et al.* Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intensive Care Med.* **32**, 1863–71 (2006).
165. Grasso, S. *et al.* Effects of High versus Low Positive End-Expiratory Pressures in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **171**, 1002–1008 (2005).
166. Fan, E. *et al.* Recruitment Maneuvers for Acute Lung Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **178**, 1156–1163 (2008).
167. Zin, W. A. & Milic-Emili, J. Esophageal pressure measurement. *Princ. Pract. intensive care Monit. New York McGraw-Hill* 545–718 (1998).
168. Conti, G. *et al.* Paralysis has no effect on chest wall and respiratory system mechanics of mechanically ventilated, sedated patients. *Intensive Care Med.* **21**, 808–812 (1995).
169. Fleury, B., Murciano, D., Talamo, C. & Aubier, M. Work of Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Acute Respiratory Failure 1–3. *Am. Rev. Respir. Dis.* **131**, 822–827 (1985).
170. Tugrul, S., Cakar, N., Akinci, O. & Ozcan, P. Time required for equilibration of arterial oxygen pressure after setting optimal positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* **33**, 995–1000 (2005).
171. Kallet, R. H., Daniel, B. M., Garcia, O. & Matthay, M. A. Accuracy of Physiologic Dead

- Space Measurements in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Using Volumetric Capnography: Comparison With the Metabolic Monitor Method. *Respir. Care* **50**, 462–467 (2005).
172. Puybasset, L. *et al.* A Computed Tomography Scan Assessment of Regional Lung Volume in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* **158**, 1644–1655 (1998).
 173. The ARDS Definition Task Force* & Definition, T. B. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama* **307**, 1 (2012).
 174. Tusman, G. *et al.* Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *J. Clin. Monit. Comput.* **27**, 281–8 (2013).
 175. Nuckton, T. J. *et al.* Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **346**, 1281–1286 (2002).
 176. Rodriguez, P., Bonelli, I., Setten, M. & Attie, S. Transpulmonary Pressure and Gas Exchange During Decremental PEEP Titration in Pulmonary ARDS Patients. *Respir. Care* **58**, 754–763 (2012).
 177. Fengmei, G., Jin, C., Songqiao, L., Congshan, Y. & Yi, Y. Dead Space Fraction Changes During PEEP Titration Following Lung Recruitment in Patients With ARDS. *Respir. Care* **57**, 1578–1585 (2012).
 178. Madorno, M. & Brugna, J. P. Diseño de un Monitor de Mecánica Respiratoria de precisión basado en un microprocesador. in *ANDESCON 2006 III Congreso Internacional de la Región Andina IEEE* (2006).
 179. Cocucci, C. *et al.* A metronome for pacing manual ventilation in a neonatal resuscitation simulation: Table 1. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **100**, F47–F49 (2015).