

Frank Daniel Martos-Benítez¹, Yairén Domínguez-Valdés¹, Dailé Burgos-Aragüez¹, Hilev Larrondo-Muguerca¹, Versis Orama-Requejo¹, Karla Ximena Lara-Ponce¹, Iraida González-Martínez²

1. Unidad de Cuidados Intensivos - 8B, Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Azejeiras", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana - La Habana, Cuba.
2. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario "Dr. Miguel Enríquez", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana - La Habana, Cuba.

Conflictos de interés: Ninguno.

Sometido el 14 de octubre de 2019
Aceptado en 4 de febrero de 2020

Autor correspondiente:

Frank Daniel Martos-Benítez
Unidad de Cuidados Intensivos - 8B
Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandades Azejeiras"
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Calle San Lázaro, 701 Esq A
Padre Varela 10400
Cuba
E-mail: fdmartos@infomed.sld.cu

Editor responsable: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20200045

Resultados de la asincronía ventilatoria en pacientes con esfuerzo inspiratorio

Outcomes of ventilatory asynchrony in patients with inspiratory effort

RESUMEN

Objetivo: Identificar la relación de la asincronía paciente-ventilador con el nivel de sedación y evaluar la asociación con los resultados hemogasométricos y clínicos.

Métodos: Estudio prospectivo de 122 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos con > 24 horas de ventilación mecánica invasiva y esfuerzo inspiratorio. En los primeros 7 días de ventilación, diariamente se evaluó la asincronía paciente-ventilador durante 30 minutos. La asincronía paciente-ventilador severa se definió con un índice de asincronía > 10%.

Resultados: Se evaluaron 339.652 ciclos respiratorios en 504 observaciones. La media del índice de asincronía fue 37,8% (desviación estándar 14,1% - 61,5%). La prevalencia de asincronía paciente-ventilador severa fue 46,6%. Las asincronías paciente-ventilador más frecuentes fueron: *trigger* ineficaz (13,3%), *auto-trigger* (15,3%), flujo insuficiente (13,5%) y ciclado demorado (13,7%). La asincronía paciente-ventilador severa se relacionó con el nivel de sedación (*trigger* ineficaz:

$p = 0,020$; flujo insuficiente: $p = 0,016$; ciclado precoz: $p = 0,023$) y el uso de midazolam ($p = 0,020$). La asincronía paciente-ventilador severa se asoció con las alteraciones hemogasométricas. La persistencia de la asincronía paciente-ventilador severa fue un factor de riesgo independiente para fracaso en la prueba de ventilación espontánea, tiempo de ventilación, neumonía asociada al ventilador, disfunción de órganos, mortalidad en la unidad de cuidados intensivos y estadía en la unidad de cuidados intensivos.

Conclusión: La asincronía paciente-ventilador es un trastorno frecuente en los pacientes críticos con esfuerzo inspiratorio. La interacción del paciente con el ventilador debe optimizarse para mejorar los parámetros hemogasométricos y los resultados clínicos. Se requieren otros estudios que confirmen estos resultados.

Descriptores: Soporte ventilatorio interactivo; Monitoreo fisiológico; Mortalidad; Respiración artificial/métodos; Unidades de cuidados intensivos

INTRODUCCIÓN

Los objetivos de la ventilación mecánica son mejorar el intercambio de gases, reducir el trabajo respiratorio y aliviar el disconfort del paciente. La asincronía paciente-ventilador (APV), dada por la disparidad entre las necesidades del paciente y el tiempo, flujo, volumen o presión aportado por el ventilador,⁽¹⁾ puede afectar el cumplimiento de estos objetivos. Por tanto, la adaptación del paciente al respirador es un paso crucial para alcanzar las metas ventilatorias.

En pacientes con ventilación mecánica invasiva, el tipo y frecuencia de APV está determinada por la presencia o no de esfuerzo inspiratorio. Es baja en pacientes con una óptima relajación neuromuscular, la cual solo se utiliza en las primeras horas en los casos que presentan un grave compromiso respiratorio.⁽²⁾ Sin embargo, el período de ventilación restante se realiza en pacientes con esfuerzo inspiratorio, donde se observa la APV con mayor frecuencia. El problema es más complejo cuando se consideran los diferentes modos ventilatorios disponibles y el empleo de la sedación.

La APV requiere una especial atención pues se asocia con incremento de las necesidades de sedantes y del trabajo respiratorio, lesión de los músculos respiratorios, alteraciones en la relación ventilación/perfusión, auto-PEEP, ventilación prolongada, incremento de la estadía, la mortalidad y los costos de salud.⁽³⁾ La injuria pulmonar asociada a la ventilación (*ventilator associated lung injury - VALI*) es uno de los principales mecanismos actualmente vinculados con los resultados clínicos en pacientes ventilados.⁽⁴⁾ El esfuerzo inspiratorio espontáneo puede superponerse a la ventilación mandatoria; la relación entre la ventilación espontánea y la mandatoria determina la aireación alveolar y la tensión del tejido pulmonar. La APV expone a los pulmones a una gran tensión, sobredistensión alveolar o colapso cíclico de las áreas poco aireadas, lo que induce inflamación tisular y el desarrollo de VALI.^(5,6)

Los estudios pioneros en pacientes con ventilación invasiva se centraron en el análisis de los tipos específicos de APV al inicio de la ventilación.^(7,8) Recientemente Blanch et al. profundizaron en la relación de la APV con la mortalidad.⁽⁹⁾ Los objetivos del presente estudio fueron identificar la relación de la APV con el nivel de sedación y evaluar la asociación de la APV con los resultados hemogasométricos y clínicos en pacientes críticos ventilados con esfuerzo inspiratorio.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) 8B del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" desde julio 2017 hasta febrero 2019. Este es un centro universitario, con un total de 630 camas y de referencia en La Habana, Cuba. La UCI-8B tiene 12 camas y brinda cuidados de salud a 350 pacientes médicos y quirúrgicos al año aproximadamente. El presente estudio se condujo según los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética del hospital. Se tomó consentimiento informado de todos los pacientes participantes.

Durante el período de estudio se admitieron en la UCI 421 pacientes. Se incluyeron los 196 que requirieron ventilación mecánica invasiva. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con ventilación invasiva ≤ 24 horas, pues los períodos cortos de ventilación dificultan interpretar la relación de la APV con los resultados clínicos; pacientes provenientes de otra UCI, pues los cuidados de salud en otra UCI puede afectar los resultados clínicos; y pacientes sin esfuerzo inspiratorio por el uso de bloqueadores neuromusculares, enfermedad neuromuscular o lesión cerebral catastrófica, ya que esto puede influir en la aparición de APV (Figura 1S - Material suplementario).

En las primeras 24 horas de inicio de la ventilación se recolectaron las siguientes variables: edad, sexo, peso, índice de masa corporal, tipo de paciente, motivo para la ventilación invasiva, sepsis/ shock séptico, uso y dosis de aminas vasoactivas, necesidad de terapia de remplazo renal, escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) y escala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II.

Los pacientes se ventilaron con los equipos Evita 4 y XL (Dräger, Lübeck, Germany), Savina (Dräger, Lübeck, Germany), bellavista 1000 (imtmedical, Switzerland) y SERVO-air 2.1 (Maquet, Röntgenvägen, Sweden). El equipo médico de la UCI conoció de la recolección de datos, pero no los objetivos de la investigación. Los ajustes ventilatorios y el tratamiento médico de los pacientes quedaron a cargo del médico de asistencia. Diariamente se evaluó la presencia de APV en los primeros 7 días de ventilación. En cada evaluación se grabaron digitalmente (cámara Canon PowerShot SX 530 de 16 megapíxeles) las curvas de presión-tiempo, flujo-tiempo y volumen-tiempo durante 30 minutos. En todos los casos se garantizó que 30 minutos antes de las evaluaciones no se realizara ninguna intervención diagnóstica o terapéutica (incluyendo modificaciones en los parámetros ventilatorios o aspiración de la vía aérea artificial).

En cada evaluación se registraron las siguientes variables hemogasométricas: presión arterial de oxígeno (PaO_2), saturación arterial de oxígeno (SaO_2), pH, presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) y bicarbonato (HCO_3^-), relación PaO_2 / fracción inspiratoria de O_2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), presión alveolar de oxígeno (P_AO_2), razón $\text{PaO}_2/\text{P}_A\text{O}_2$, índice de oxigenación ($\text{IO} = \text{FiO}_2 \times \text{presión media}/\text{PaO}_2$), diferencia alveolo - arterial de oxígeno (D_{A-a}O_2), fracción de shunt ($\text{Qs}/\text{Qt} = 100 \times 0,0031 \times \text{D}_{A-a}\text{O}_2 / (0,0031 \times \text{D}_{A-a}\text{O}_2) + 5$) e índice de ventilación ($\text{IV} = \text{FR} \times (\text{presión inspiratoria pico} - \text{PEEP}) \times \text{PaCO}_2 / 1.000$); y las relacionadas con la sedación: uso y dosis de sedantes y puntuación en la Escala de Sedación y Agitación de

Richmond (SAR; agitado ≥ 1 punto; despierto y calmado/ sedación ligera 0 a -2 puntos; y sedación profunda ≤ -3 puntos).⁽¹⁰⁾

Las variables de respuesta clínica evaluadas fueron: delta SOFA (SOFA del 3er, 5to y 7mo día de ventilación - SOFA del día de inicio de la ventilación), neumonía asociada al ventilador (NAV), falla en la prueba de ventilación espontánea (signos clínicos o hemogasométricos de intolerancia durante dos horas de prueba),⁽¹¹⁾ tiempo de ventilación, estadía en UCI y mortalidad en UCI.

Evaluación de la asincronía paciente-ventilador

Las curvas de presión-tiempo, flujo-tiempo y volumen-tiempo, se evaluaron respiración a respiración, por dos médicos diferentes para identificar la presencia de APV (índice $\kappa = 0,87$). Se exploraron tres tipos de APV y sus respectivos subtipos: asincronía de *trigger* (*trigger* ineficaz, auto-*trigger* y doble *trigger*); asincronía de flujo (flujo insuficiente y flujo excesivo); y asincronía de ciclado (ciclado precoz y ciclado demorado) (Figuras 2S a 8S - Material suplementario).^(12,13) El índice de asincronía (IA) se definió como el número de eventos asincrónicos dividido por el número de ciclos respiratorios (iniciados por el paciente o por el ventilador) y multiplicado por 100; se utilizó el $IA \geq 10\%$ para identificar los pacientes con APV severa, pues este valor se asoció con malos resultados en estudios previos.⁽¹⁴⁾

El tiempo de duración de la APV severa puede influir en los resultados clínicos, por ello se evaluó la APV severa persistente, definida como el $IA \geq 10\%$ el día de inicio de la ventilación y que persistió los días 3, 5 y 7 de ventilación.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, los modos ventilatorios se agruparon en: modo asisto-controlado por volumen (V-A/C): ventilación controlada por volumen + *trigger* (bellavista 1000 y SERVO-air 2.1) y ventilación a presión positiva inspiratoria (IPPV) + *trigger* (Evita 4, Evita XL y Savina); modo asisto-controlado por presión (P-A/C): ventilación controlada por presión + *trigger* (bellavista 1000 y SERVO-air 2.1), ventilación asisto-controlada por volumen y regulada por presión (VCPR) + *trigger* (SERVO-air 2.1) e IPPV con auto-flujo + *trigger* (Evita 4, Evita XL y Savina); modo mixto: ventilación con dos niveles de presión en la vía aérea (BIPAP) + ventilación con soporte de presión (VSP) (Evita 4, Evita XL y Savina, bellavista 1000 y SERVO-air 2.1) y ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) + VSP (Evita 4, Evita XL y Savina, bellavista 1000 y SERVO-air 2.1); y 4) modo

asistido: VSP (Evita 4, Evita XL y Savina, bellavista 1000 y SERVO-air 2.1).

Las variables categóricas se muestran en conteo y porcentaje. Las variables cuantitativas en media con desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartílico (RIQ), según la normalidad de la población (evaluado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el gráfico Q - Q). Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba de chi-cuadrada (χ^2) con corrección de Yates y la prueba *t*-Student para las variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente.

Para evaluar la relación entre la sedación y la APV severa, se realizó un análisis de sensibilidad, lo que permitió examinar el efecto individual y combinado de las drogas sedantes. También se realizó un análisis de subgrupo para explorar la influencia del nivel de sedación sobre el IA de cada subtipo de APV, para lo cual se efectuó un análisis de varianza (ANOVA) unidireccional. La homocedasticidad entre los grupos se comprobó con la prueba de Levene. Se realizó un análisis *post hoc* mediante la corrección de Bonferroni para evaluar las diferencias de la media en el IA entre las categorías particulares del nivel de sedación.

Se utilizó un modelo de regresión logística multivariado (RLM) para identificar los factores asociados con la mortalidad en la UCI. En el modelo inicial se incluyeron las variables con un p -valor $\leq 0,05$ en el análisis univariado. Se utilizó el método de selección automática de variables "eliminación hacia atrás". Los resultados se muestran como *odds ratio* (OR), intervalo de confianza al 95% (IC95%) y p -valor.

El impacto de la APV severa persistente sobre los resultados clínicos se evaluó mediante un modelo de regresión lineal múltiple para las variables de respuesta cuantitativas con distribución normal, y con un modelo de RLM para las variables de respuesta binaria. En ambos modelos se utilizaron las variables asociadas con la mortalidad en la UCI como variables de confusión. Los resultados del modelo de RLM se muestran de la forma descrita y el modelo de regresión lineal múltiple mediante el coeficiente de regresión β , IC95% y p -valor.

Las pruebas de hipótesis estadísticas se consideraron significativas con un p -valor bilateral $< 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM® SPSS® 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

Se analizaron 122 pacientes con una edad media de 62,0 años (DE 15,9 años). El 59% se admitió en la UCI por causas no quirúrgicas. El 60,7% de los pacientes

(n = 74) presentaba sepsis; de estos, el 68,9% (n = 51) tenía shock séptico, con una dosis diaria media de norepinefrina de 0,32µg/kg/minuto (DE 0,24µg/kg/minuto). El 19,7% de los pacientes tenía neumonía y el 36,9% síndrome de distrés respiratorio agudo. En el 6,6% de los casos se requirió terapia de remplazo renal. La puntuación media en la escala SOFA fue de 5,5 puntos (DE 2,8 puntos) y en la escala APACHE II de 19,1 puntos (DE 6,5 puntos). En la tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes. El tipo de paciente, la sepsis, la puntuación APACHE II y la puntuación SOFA fueron los factores de riesgo independientes de muerte en la UCI (Tablas 1S y 2S - Material suplementario).

La media en el tiempo de ventilación fue de 9,5 días (DE 9,9 días). Se realizaron 504 observaciones, con una mediana de 4,0 observaciones por paciente (RIQ 2,0 - 5,0 observaciones) y un total de 339.652 ciclos respiratorios (2.784 por paciente y 674 por observación). Setenta y ocho observaciones (15,5%) se hicieron en pacientes traqueostomizados.

Tabla 1 - Características de los pacientes el día de inicio de la ventilación mecánica invasiva

Características	
Edad, años	62,0 ± 15,9
Sexo masculino	82 (67,2)
Peso, kg	76,4 (11,7)
IMC, kg/m ²	23,2 (6,3)
Tipo de paciente	
Quirúrgico	50 (41,0)
No quirúrgico	72 (59,0)
Motivo para la ventilación mecánica invasiva*	
Shock séptico	51 (41,8)
Neumonía	24 (19,7)
Broncoaspiración	4 (3,3)
Síndrome de distrés respiratorio agudo	45 (36,9)
Post-operatorio	26 (21,3)
Exacerbación de la EPOC/ asma	7 (5,7)
Edema pulmonar cardiogénico	12 (9,8)
Trastorno de conciencia	21 (17,2)
SOFA, puntos	5,5 (2,8)
APACHE II, puntos	19,1 (6,5)
Terapia de remplazo renal	8 (6,6)
Tiempo de ventilación mecánica, días	9,5 (9,9)
Estadía en la UCI, días	10,6 (9,6)
Mortalidad en la UCI	88 (72,1)

IMC - índice de masa corporal; EPOC - enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; UCI, - unidad de cuidados intensivos. * Un mismo paciente pudo presentar más de una razón para requerir ventilación mecánica invasiva. Resultados expresados como media ± desviación estándar o n (%).

Frecuencia de asincronía paciente-ventilador severa

De las 504 observaciones, 152 (30,2%) se hicieron en modo asisto-controlado por volumen, 133 (26,4%) en modo asisto-controlado por presión, 80 (15,9%) en modo mixto y 139 (27,6%) en modo asistido.

La media en el IA fue de 37,8% (DE 14,1% - 61,5%). En 235 observaciones (46,6%) se encontró una APV severa. De estas, en el 73,2% se detectó más de un tipo de APV. La APV severa fue más frecuente en el modo asisto-controlado por volumen (61,8%) y en el asisto-controlado por presión (50,4%) (Figura 1). La prevalencia de los subtipos de APV severa fue: *trigger* ineficaz 13,3%, *auto-trigger* 15,3%, *doble trigger* 5,2%, flujo insuficiente 13,5%, flujo excesivo 9,5%, ciclado demorado 13,7% y ciclado precoz 2,4%. En la figura 2 se muestra la prevalencia de los subtipos de APV severa de acuerdo a los modos ventilatorios.

Relación entre la sedación y la asincronía paciente-ventilador severa

Se realizaron 230 (45,6%) observaciones en pacientes con infusión de sedantes. La puntuación media en la escala SAR fue de -3,85 puntos (DE 1,65 puntos). En las 504 observaciones, el uso de sedantes no se asoció con la frecuencia de APV severa (112/235; 47,7% *versus* 118/269; 43,9%; p = 0,394).

Entre las 230 observaciones realizadas en pacientes sedados, no hubo relación entre el nivel de sedación (p = 0,368) o la puntuación en la Escala SAR (p = 0,607) con la APV severa (Tabla 2).

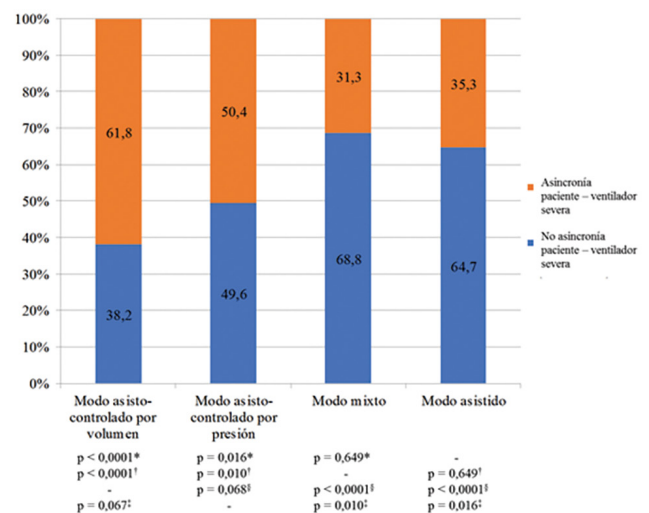


Figura 1 - Prevalencia de la asincronía paciente-ventilador severa (n = 122; 504 observaciones). * p-valor en relación al modo asistido; [†] p-valor en relación al modo mixto; [‡] p-valor en relación al modo asisto-controlado por presión; [§] p-valor en relación al modo asisto-controlado por volumen.

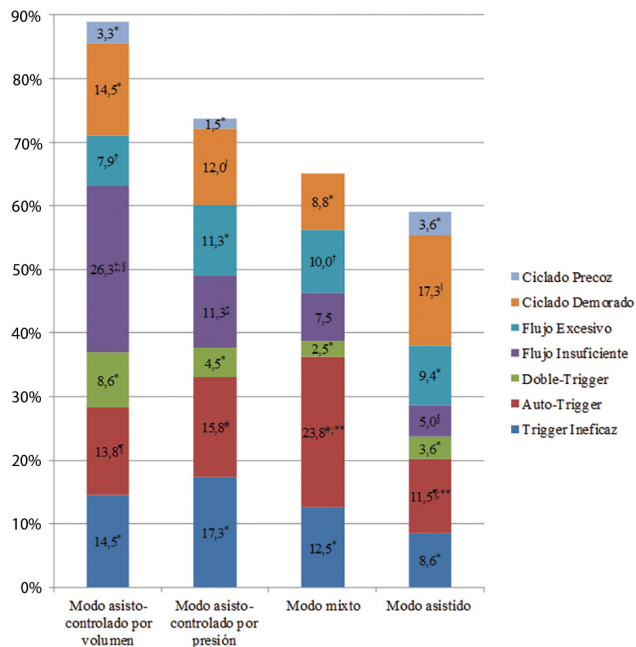


Figura 2 - Prevalencia de la asincronía paciente - ventilador severa según los modos ventilatorios (n = 122; 504 observaciones). Un mismo paciente pudo presentar más de un tipo de APV severa. * p > 0,05 comparado con otros modos ventilatorios; † p = 0,047 modo asisto-controlado por volumen versus modo mixto; ‡ p = 0,013 modo asisto-controlado por volumen versus modo asisto-controlado por presión; § p = 0,001 modo asisto-controlado por volumen versus modo asistido; ¶ p < 0,0001 modo asisto-controlado por volumen versus modo asistido; †† p = 0,009 modo asisto-controlado por presión versus modo asistido; * p = 0,001 modo asisto-controlado por presión versus modo mixto; ** p = 0,001 modo mixto versus modo asistido.

Sin embargo, cuando se evaluaron los subtipos de APV, se observó relación entre el nivel de sedación y la APV por *trigger* ineficaz (p = 0,020), flujo insuficiente (p = 0,016) y ciclado precoz (p = 0,023) (Tabla 3S - Material suplementario). En el análisis *post hoc* de Bonferroni, se comprobó que la frecuencia de APV por *trigger* ineficaz fue significativamente mayor en los pacientes con sedación profunda, mientras que la APV por flujo insuficiente y por ciclado precoz se asoció con los pacientes agitados (Figuras 9S y 10S - Material suplementario).

El uso de midazolam (p = 0,020) y la dosis (p = 0,015) se asoció con una mayor frecuencia de APV severa, mientras que el propofol (p = 0,014) se asoció con una menor frecuencia. El empleo y dosis de fentanilo o ketamina no se relacionó significativamente con la APV severa (Tabla 2). En el análisis de sensibilidad se comprobó que la infusión de midazolam (p = 0,019) fue la única droga asociada con una mayor frecuencia de APV severa (Tabla 2).

Relación de la asincronía paciente-ventilador severa con las variables hemogasométricas

Todos los sub-tipos de APV severa se relacionaron con alteraciones hemogasométricas (Tabla 3). Comparado con los pacientes sin APV, todos los que desarrollaron asincronía severa (con excepción de la APV por flujo excesivo) tuvieron

Tabla 2 - Relación entre la sedo-analgésia y la asincronía paciente-ventilador severa

Variables	Total N _{obs} = 230	APV severa N _{obs} = 112	No APV severa N _{obs} = 118	Valor p
Nivel de sedación				0,368
Agitado	30 (13,0)	11 (9,8)	19 (16,1)	
Sedación ligera	99 (43,0)	50 (44,6)	49 (41,5)	
Sedación profunda	101 (43,9)	51 (45,5)	50 (42,4)	
Escala SAR, puntos	-3,85 ± 1,65	-3,8 ± 1,6	-3,9 ± 1,7	0,607
Midazolam	186 (80,9)	98 (87,5)	88 (74,6)	0,020
Dosis, mg/kg/hora	0,17 ± 0,08	0,18 ± 0,08	0,16 ± 0,08	0,015
Propofol	52 (22,6)	17 (15,2)	35 (29,7)	0,014
Dosis, mg/kg/hora	1,64 ± 0,52	1,82 ± 0,50	1,56 ± 0,51	0,082
Fentanilo	16 (7,0)	9 (8,0)	7 (5,9)	0,713
Dosis, mg/kg/hora	6,6 ± 5,4	0,14 ± 0,09	0,07 ± 0,09	0,149
Ketamina	78 (33,9)	35 (31,3)	43 ± 36,4	0,489
Dosis, mg/kg/hora	1,07 ± 0,50	1,07 ± 0,51	1,07 ± 0,49	0,992
Análisis de sensibilidad				
Midazolam solo	90 (39,1)	53 (47,3)	37 (31,4)	0,019
Propofol solo	26 (11,3)	9 (8,0)	17 (14,4)	0,188
Fentanilo solo*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Ketamina solo	14 (6,1)	3 (2,7)	11 (9,3)	0,067
Midazolam + fentanilo	14 (6,1)	9 (8,0)	5 (4,2)	0,353
Midazolam + ketamina	60 (26,1)	30 (26,8)	30 (25,4)	0,932
Midazolam + propofol	22 (9,6)	6 (5,4)	16 (13,6)	0,059
Propofol + fentanilo*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Propofol + ketamina	4 (1,7)	2 (1,8)	2 (1,7)	1,000

APV - asincronía paciente-ventilador; N_{obs} - número de observaciones; Escala SAR - Escala de Sedación y Agitación de Richmond. * No hubo casos con fentanilo solo o propofol + fentanilo. Resultados expresados como n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 3 - Relación de la asincronía paciente-ventilador severa con las variables hemogasométricas (n = 122; 504 observaciones)

Asincronías severas de trigger							
Variab	No APV severa (N_{obs} = 269)	APV severa por trigger ineficaz N_{obs} = 67	Valor p*	APV severa por auto-trigger N_{obs} = 77	Valor p*	APV severa por doble trigger N_{obs} = 26	Valor p*
Parámetros hemogasométricos							
pH	7,41 ± 0,07	7,40 ± 0,05	0,182	7,42 ± 0,09	0,370	7,43 ± 0,06	0,160
PaO ₂	137,1 ± 42,9	136,0 ± 43,3	0,851	135,2 ± 47,0	0,738	119,6 ± 41,0	0,047
SaO ₂	98,5 ± 1,7	98,4 ± 2,1	0,719	98,1 ± 2,4	0,175	96,0 ± 3,7	0,002
PaCO ₂	37,0 ± 10,1	35,3 ± 10,1	0,219	36,6 ± 10,0	0,759	35,3 ± 5,3	0,166
HCO ₃ ⁻	23,0 ± 7,0	21,9 ± 6,0	0,238	22,7 ± 6,9	0,740	22,7 ± 3,3	0,700
Índices respiratorios							
PaO ₂ /FIO ₂	307,5 ± 107,0	280,7 ± 85,6	0,032	282,5 ± 86,2	0,036	256,3 ± 100,7	0,020
PAO ₂	284,8 ± 81,7	313,2 ± 90,9	0,013	305,2 ± 82,9	0,055	293,9 ± 59,2	0,580
PaO ₂ /PAO ₂	0,50 ± 0,18	0,46 ± 0,14	0,051	0,47 ± 0,11	0,073	0,42 ± 0,17	0,031
OI	4,9 ± 2,3	4,6 ± 3,3	0,484	4,3 ± 3,0	0,108	5,0 ± 3,1	0,874
D _{A-a} O ₂ (obs.- esp.)	127,1 ± 93,0	133,4 ± 69,2	0,537	133,1 ± 70,2	0,542	143,3 ± 73,0	0,389
Qs/Qt	9,3 ± 3,6	9,0 ± 4,7	0,627	8,9 ± 5,1	0,521	9,6 ± 3,6	0,685
Índice de ventilación	13,6 ± 7,9	13,0 ± 7,9	0,578	15,1 ± 9,1	0,157	14,8 ± 5,1	0,287
Asincronías severas de flujo							
Variab	APV severa por flujo insuficiente		APV severa por flujo excesivo				
	N_{obs} = 68	Valor p*	N_{obs} = 48	Valor p*			
Parámetros hemogasométricos							
pH	7,45 ± 0,08	< 0,0001	7,44 ± 0,09	0,032			
PaO ₂	144,7 ± 56,2	0,301	142,6 ± 51,1	0,428			
SaO ₂	97,6 ± 3,0	0,020	98,2 ± 1,4	0,249			
PaCO ₂	31,8 ± 7,2	< 0,0001	33,4 ± 9,9	0,023			
HCO ₃ ⁻	18,8 ± 4,8	< 0,0001	20,6 ± 6,7	0,028			
Índices respiratorios							
PaO ₂ /FIO ₂	271,5 ± 102,0	0,013	303,0 ± 103,0	0,787			
PAO ₂	316,7 ± 85,5	0,005	293,3 ± 52,7	0,352			
PaO ₂ /PAO ₂	0,43 ± 0,16	0,004	0,49 ± 0,16	0,719			
OI	5,1 ± 2,9	0,599	4,8 ± 3,6	0,853			
D _{A-a} O ₂ (obs. - esp.)	165,0 ± 87,7	0,003	127,4 ± 64,9	0,978			
Qs/Qt	10,9 ± 4,5	0,008	8,4 ± 3,4	0,109			
Índice de ventilación	17,3 ± 7,0	< 0,0001	14,4 ± 7,6	0,516			
Asincronías severas de ciclado							
Variab	APV severa por ciclado demorado		APV severa por ciclado precoz				
	N_{obs} = 69	Valor p*	N_{obs} = 12	Valor p*			
Parámetros hemogasométricos							
pH	7,38 ± 0,08	0,002	7,37 ± 0,09	0,057			
PaO ₂	119,4 ± 41,5	0,002	124,5 ± 47,1	0,322			
SaO ₂	95,4 ± 1,5	< 0,0001	98,0 ± 1,3	0,316			
PaCO ₂	45,6 ± 9,6	< 0,0001	41,6 ± 12,9	0,128			
HCO ₃ ⁻	24,9 ± 5,8	0,038	25,8 ± 7,7	0,178			

Continúa...

... continuación

Índices respiratorios					
PaO ₂ /FiO ₂	274,9 ± 101,4	0,023	238,9 ± 64,7	0,029	
PAO ₂	314,7 ± 94,8	0,009	302,2 ± 46,1	0,241	
PaO ₂ /PAO ₂	0,45 ± 0,17	0,038	0,40 ± 0,10	0,006	
OI	6,7 ± 4,5	0,009	5,2 ± 2,9	0,662	
D _{A-a} O ₂ (obs.- esp.)	152,8 ± 80,5	0,036	147,2 ± 26,9	0,047	
Qs/Qt	11,2 ± 4,7	0,002	9,9 ± 1,2	0,158	
Índice de ventilación	16,1 ± 7,1	0,017	15,9 ± 6,7	0,322	

* Valor p respecto a "No APV severa". APV - asincronía paciente-ventilador; Nobs - número de observaciones; PaO₂ - presión arterial de oxígeno; SaO₂ - saturación arterial de oxígeno; PaCO₂ - presión arterial de dióxido de carbono; HCO₃⁻ - bicarbonato; FiO₂ - fracción inspiratoria de O₂; PAO₂ - presión alveolar de oxígeno; IO - índice de oxigenación; D_{A-a}O₂ (obs. - esp.) - diferencia alveolo - arterial de oxígeno observado - esperado; Qs/Qt - fracción de shunt.

una relación PaO₂/FiO₂ significativamente menor. Los pacientes con APV severa por flujo insuficiente y por ciclado demorado presentaron diferencias significativas en casi todas las variables hemogasométricas, en relación a los pacientes sin APV severa (Tabla 3).

Relación de la asincronía paciente-ventilador severa persistente con los resultados clínicos

El primer día de ventilación presentó APV severa el 44,3% (n = 54/122) de los pacientes. La persistencia de la APV severa al 3er, 5to y 7mo día de ventilación se observó en el 37,7% (n = 46/122), 30,3% (n = 37/122) y 22,1% (n = 27/122) de los casos, respectivamente. Se analizó la relación de la APV severa persistente con los resultados clínicos (Tabla 4 y Tabla 4S - Material suplementario). En el análisis multivariado, la presencia de APV severa el primer día de ventilación se asoció con mayor tiempo de ventilación (p = 0,032) e incremento de la mortalidad en la UCI (p = 0,019) (Tabla 4A). La persistencia de la APV severa al tercer, quinto y séptimo día de ventilación se asoció con mayor delta SOFA, tiempo de ventilación, NAV, estadía y mortalidad en la UCI (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En el presente estudio prospectivo se analizó una cohorte variada de pacientes críticos ventilados con esfuerzo inspiratorio. La incidencia del síndrome de distrés respiratorio agudo fue superior a la descrita por Bellani et al. en un reciente estudio multinacional (36,9% versus 23,4%),⁽¹⁵⁾ lo cual pudo deberse la alta frecuencia de casos con factores de riesgo⁽¹⁶⁾ como shock séptico, neumonía y broncoaspiración. La mortalidad en la UCI fue alta, incluso si se consideran los valores medios iniciales de SOFA y APACHE II, lo cual está en relación con la complejidad de los pacientes analizados (ej. 41,8% en shock séptico; 36,9% con síndrome de distrés respiratorio agudo) y la aparición de complicaciones asociadas a la

ventilación prolongada (incidencia de NAV: 32,0%). Estos datos coinciden con la evidencia reciente respecto a la alta mortalidad en los pacientes con shock séptico, distrés respiratorio y NAV.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Se exploró una gran cantidad de ciclos respiratorios y se observó que el 38% de ellos son asincrónicos. En estudios previos la frecuencia de APV osciló entre el 3% y el 38%, dependiendo del método de detección de asincronía, el tipo de APV pesquisada, el modo ventilatorio, la presencia de esfuerzo inspiratorio y los mecanismos respiratorios.^(9,19-24)

La frecuencia de APV severa fue superior a la descrita por otros autores.⁽⁷⁻⁹⁾ Estos resultados se explican por la alta frecuencia de trastornos respiratorios o shock séptico en los pacientes analizados, así como el diseño del estudio: pacientes con esfuerzo inspiratorio, análisis de gran variedad de tipos de APV en diversos modos ventilatorios y período de evaluación largo (siete días). La mayoría de los estudios sobre APV analizaron pacientes relativamente estables o con un solo trastorno respiratorio, en pocas modalidades de ventilación (en ocasiones incluyeron casos con relajantes musculares) y por un breve período de tiempo.^(7-9,19,22,23) En este estudio se realizaron evaluaciones durante varios días consecutivos, lo que representa el contexto real del curso clínico (día a día) de los pacientes críticos; en consecuencia, mayor probabilidad de detectar APV.

Un hallazgo importante del presente estudio fue la asociación entre la sedación profunda y la APV por *trigger* ineficaz. Estudios recientes también describieron una mayor frecuencia de APV en los pacientes con sedación profunda comparado con los que tuvieron sedación ligera.^(1,25) Vignaux et al. evidenciaron que durante la sedación profunda el *trigger* ineficaz puede pasar desapercibido,⁽²⁶⁾ por lo cual es importante la inspección clínica de los pacientes y el análisis de las curvas ventilatorias. Por otra parte, debido a que la sedación profunda es un factor de riesgo independiente

Tabla 4 - Relación de la asincronía paciente-ventilador severa persistente con los resultados clínicos (Análisis multivariado)

Asincronía paciente-ventilador severa el 1er día de ventilación mecánica invasiva y persistente al 3er día						
VARIABLES	1er día (n = 122)			3er día (n = 92)		
	OR/β*	IC95%	Valor p	OR/β*	IC95%	Valor p
Delta SOFA [†]	-	-	-	0,54	0,03 - 1,05	0,039
Neumonía asociada a la ventilación [‡]	1,96	0,75 - 5,07	0,168	2,48	0,91 - 6,79	0,076
PVE fallida [‡]	1,56	0,54 - 4,50	0,415	3,73	0,88 - 15,79	0,073
Tiempo de ventilación [‡]	4,02	0,35 - 7,70	0,032	4,12	0,04 - 8,20	0,048
Estadía en UCI [‡]	2,83	-0,82 - 6,47	0,127	5,92	1,85 - 10,0	0,005
Mortalidad en UCI [‡]	4,88	1,30 - 18,47	0,019	3,74	1,28 - 10,94	0,016

Asincronía paciente-ventilador severa persistente al 5to y 7mo día de ventilación mecánica invasiva						
VARIABLES	5to día (n = 72)			7mo día (n = 50)		
	OR/β*	IC95%	Valor p	OR/β*	IC95%	Valor p
Delta SOFA [†]	1,58	0,79 - 2,37	< 0,0001	1,50	0,57 - 2,42	0,002
Neumonía asociada a la ventilación [‡]	4,29	1,34 - 13,74	0,014	5,50	1,26 - 24,06	0,024
PVE fallida [‡]	4,70	1,01 - 21,89	0,048	5,66	0,93 - 34,92	0,060
Tiempo de ventilación [‡]	4,81	0,13 - 9,48	0,044	6,15	0,18 - 12,11	0,044
Estadía en UCI [‡]	4,91	0,57 - 9,24	0,027	6,65	1,24 - 12,07	0,017
Mortalidad en UCI [‡]	12,54	3,17 - 49,58	< 0,0001	6,94	1,43 - 33,70	0,016

OR - odds ratio; β - coeficiente de regresión lineal múltiple; IC - intervalo de confianza; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; PVE - prueba de ventilación espontánea; UCI - unidad de cuidados intensivos. * Odds ratio para el análisis de regresión logística multivariado y coeficiente de regresión β para el análisis de regresión lineal múltiple. † Valor p ajustado para el tipo de paciente, sepsis, puntuación *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* y puntuación *Sequential Organ Failure Assessment* mediante regresión lineal múltiple. ‡ Valor p ajustado para el tipo de paciente, sepsis, puntuación *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* y puntuación *Sequential Organ Failure Assessment* mediante regresión logística multivariada.

de muerte hospitalaria (OR 2,36; IC95% 1,31 - 4,25),⁽²⁷⁾ la interacción con la APV puede contribuir a empeorar los resultados clínicos.

Las drogas utilizadas para la sedación pueden afectar el impulso y patrón respiratorio, así como disminuir el esfuerzo de los músculos respiratorios durante la ventilación.⁽²⁸⁾ Por tanto, además del nivel de sedación, el tipo de droga utilizada puede influir en la incidencia de APV. Como en otras regiones,⁽²⁹⁾ el midazolam fue el hipnótico más empleado en la presente investigación y el sedante que más se relacionó con la presencia de APV severa. Recientemente, de Haro et al. observaron que los sedantes (ej. midazolam, propofol, lorazepam) solos o combinados con opioides (ej. morfina, fentanilo) no mejoraron la frecuencia de APV respecto a los opioides solos. Adicionalmente, la optimización de la dosis de opioides se relacionó con menor IA,⁽³⁰⁾ lo cual se debe a que los opioides disminuyen el tiempo espiratorio neural y la frecuencia respiratoria, con poco efecto sobre el impulso inspiratorio y la APV.⁽³¹⁾ En un reciente ensayo clínico en pacientes con destete difícil, Conti et al. observaron que la sedación ligera con propofol o dexmedetomidina mejoró la sincronía del paciente con el ventilador.⁽³²⁾ Por tanto, aunque faltan evidencias para juzgar el efecto individual de las

drogas sedantes, el factor más importante a tener en cuenta es el nivel de sedación. Es importante destacar, que Chanques et al. demostraron que los cambios en los parámetros ventilatorios fueron más efectivos que los cambios en el nivel de sedación para reducir la frecuencia de APV severa.⁽³³⁾ Ello sugiere que en los pacientes con APV, la infusión de sedantes solo debe indicarse después de optimizar los parámetros ventilatorios y controlar los problemas clínicos como el dolor, la ansiedad, el delirio o la fiebre. Por razones de seguridad del paciente, la administración en bolo de sedantes también está justificada en los casos de una evidente lucha del paciente con el ventilador.⁽¹⁾

En la literatura revisada, ningún estudio previo se propuso evaluar la asociación entre la APV y las alteraciones hemogasométricas, por lo que el conocimiento al respecto es limitado y proviene de análisis secundarios. Incluso, en algunos estudios se excluyeron los pacientes con alteraciones hemogasométricas clínicamente significativas (ej. PaO₂/FiO₂ < 150mmHg).⁽⁸⁾ Yonis et al. hallaron que la reducción del IA con la ventilación NAVA respecto a la VSP se asoció con incremento en la PaO₂ (de 66,7mmHg a 77,4mmHg) y en la relación PaO₂/FiO₂ (de 203mmHg a 254mmHg).⁽³⁴⁾ En el presente estudio

se demostró que la APV severa afecta los parámetros hemogasométricos. Particularmente importante en la baja relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ observada con la mayoría de los tipos y sub-tipos de APV severa; por tanto, antes de evaluar la severidad de la disfunción respiratoria debe controlarse la APV. Ello puede modificar la epidemiología del síndrome de distrés respiratorio agudo y la puntuación SOFA.^(35,36)

La APV se relacionó con malos resultados clínicos en estudios previos. Schmidt et al. observaron que la ventilación V-A/C se asoció con mayor sensación de disnea (OR 4,77; IC95% 1,60 - 4,3), lo que mejoró en el 35% de los pacientes después del ajuste de los parámetros ventilatorio. Adicionalmente, la falta de mejora en la disnea se relacionó con falla en la extubación (17% *versus* 40%; $p = 0,034$).⁽³⁷⁾ Ello sugiere que el flujo inspiratorio o volumen corriente inadecuadamente bajos puede causar disnea y asincronía por flujo insuficiente, lo cual dificulta el proceso de destete. Las asincronías severas de *trigger* se relacionaron con mayor tiempo de ventilación, estadía en la UCI y hospitalaria en los estudios pioneros.^(7,8) Blanch et al. observaron que los pacientes con un IA > 10% tuvieron una mayor mortalidad en la UCI (14% *versus* 67%) y hospitalaria (23% *versus* 67%), así como mayor tiempo de ventilación (6 días *versus* 16 días).⁽⁹⁾ En estos estudios solo se analizó la presencia/ ausencia de APV severa y su relación con los resultados clínicos. En la presente investigación no solo se confirmó que la presencia/ ausencia de APV severa se asocia con malos resultados clínicos (ej. tiempo de ventilación y mortalidad con APV severa el primer día de ventilación), sino que la persistencia durante los días de ventilación es un factor pronóstico más poderoso (ej. disfunción de órganos, NAV, tiempo de ventilación, estadía y mortalidad).

El apoyo ventilatorio insuficiente causa daño de los músculos respiratorios por incremento del trabajo respiratorio y fatiga muscular, mientras que el apoyo ventilatorio excesivo produce atrofia y apoptosis de las fibras musculares.⁽¹²⁾ El *trigger* ineficaz durante la espiración produce contracción excéntrica de las fibras musculares diafragmática y daño de los músculos respiratorios,⁽³⁸⁾ lo que explica el fallo en la prueba de ventilación espontánea, la prolongación del tiempo de ventilación⁽³⁹⁾ y la consecuente NAV.^(18,40) La sepsis

y la inflamación local contribuyen a la disfunción de órganos, la prolongación de la estadía y la mortalidad.⁽⁴¹⁾

Las fortalezas del estudio radican en: se usó definiciones precisas de APV basado en los criterios actualmente vigentes;⁽¹²⁾ se analizó la mayoría de los tipos y subtipos de APV; el estudio se realizó en un centro con un alto estándar en los cuidados de salud y en una UCI con intensivistas calificados las 24 horas del día los siete días de la semana; el estudio trata sobre un problema frecuente en la atención de los pacientes críticos con consecuencias clínicas no bien definidas en la actualidad.

El estudio tiene limitaciones a tener en cuenta. Primero, no se utilizó un software de detección automática de las asincronías, por lo que pudieron estar presentes errores humanos en la detección visual de las mismas. Segundo, se trata de un estudio monocéntrico; por tanto, puede dificultarse la generalización de los resultados a otras UCI con características diferentes. Tercero, se analizó una cohorte mixta de pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, con trastornos clínicos y fisiopatológicos diversos, lo cual pudo influir en los resultados. Cuarto, solo se hicieron evaluaciones diarias con un tiempo de duración de 30 minutos. La presencia y magnitud de la APV en el período de inter-evaluación pudo tener un impacto en los resultados clínicos. Quinto, la sedación de los pacientes se realizó a base de benzodiazepinas, lo cual pudo influir en la frecuencia de APV. Finalmente, no se midió objetivamente el esfuerzo inspiratorio de los pacientes, por lo que no se evaluó la asincronía por *trigger* inverso o por *trigger* demorado, las cuales pudieron estar presentes e influir en los resultados. Tampoco se evaluó el trabajo respiratorio de los pacientes, información valiosa para una interpretación holística de los trastornos fisiopatológicos asociados con la APV.

CONCLUSION

La asincronía paciente-ventilador es un trastorno frecuente en pacientes con esfuerzo inspiratorio. El nivel de sedación y tipo de sedante influye en su aparición. La asociación de la asincronía paciente-ventilador con las alteraciones hemogasométricas y los resultados clínicos sugiere la necesidad de una pesquisa activa y frecuente para su corrección. Se requieren estudios adicionales que confirmen estos resultados.

ABSTRACT

Objective: To identify the relationship of patient–ventilator asynchrony with the level of sedation and hemogasometric and clinical results.

Methods: This was a prospective study of 122 patients admitted to the intensive care unit who underwent > 24 hours of invasive mechanical ventilation with inspiratory effort. In the first 7 days of ventilation, patient–ventilator asynchrony was evaluated daily for 30 minutes. Severe patient–ventilator asynchrony was defined as an asynchrony index > 10%.

Results: A total of 339,652 respiratory cycles were evaluated in 504 observations. The mean asynchrony index was 37.8% (standard deviation 14.1 - 61.5%). The prevalence of severe patient–ventilator asynchrony was 46.6%. The most frequent patient–ventilator asynchronies were ineffective trigger (13.3%), autotrigger (15.3%), insufficient flow (13.5%), and delayed cycling (13.7%). Severe patient–ventilator asynchrony was

related to the level of sedation (ineffective trigger: $p = 0.020$; insufficient flow: $p = 0.016$; premature cycling: $p = 0.023$) and the use of midazolam ($p = 0.020$). Severe patient–ventilator asynchrony was also associated with hemogasometric changes. The persistence of severe patient–ventilator asynchrony was an independent risk factor for failure of the spontaneous breathing test, ventilation time, ventilator-associated pneumonia, organ dysfunction, mortality in the intensive care unit, and length of stay in the intensive care unit.

Conclusion: Patient–ventilator asynchrony is a frequent disorder in critically ill patients with inspiratory effort. The patient's interaction with the ventilator should be optimized to improve hemogasometric parameters and clinical results. Further studies are required to confirm these results.

Keywords: Interactive ventilatory support; Physiological monitoring; Mortality; Respiration, artificial/methods; Intensive care units

REFERENCIAS

- de Haro C, Ochagavía A, López-Aguilar J, Fernández-Gonzalo S, Navarra-Ventura G, Magrans R, Montanyà J, Blanch L; Asynchronies in the Intensive Care Unit (ASYNICU) Group. Patient-ventilator asynchronies during mechanical ventilation: current knowledge and research priorities. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(Suppl 1):43.
- Alhazzani W, Ishahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17(2):R43.
- Subirà C, de Haro C, Magrans R, Fernández R, Blanch L. Minimizing asynchronies in mechanical ventilation: current and future trends. *Respir Care*. 2018;63(4):464-78. Erratum in *Respir Care*. 2019;64(3):e1.
- Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):699-711.
- Bellani G, Grasselli G, Teggie-Droghi M, Mauri T, Coppadoro A, Brochard L, et al. Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Crit Care*. 2016;20(1):142.
- Amado-Rodríguez L, del Busto C, García-Prieto E, Albaiceta GM. Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome: the open lung revisited. *Med Intensiva*. 2017;41(9):550-8.
- Thille AW, Rodríguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1515-22.
- de Wit M, Miller KB, Green DA, Ostman HE, Gennings C, Epstein SK. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2740-5.
- Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):633-41.
- Pop MK, Dervay KR, Dansby M, Jones C. Evaluation of Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) in mechanically ventilated in the emergency department. *Adv Emerg Nurs J*. 2018;40(2):131-7.
- Ouellette DR, Patel S, Girard TD, Morris PE, Schmidt GA, Truitt JD, et al. Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Inspiratory Pressure Augmentation During Spontaneous Breathing Trials, Protocols Minimizing Sedation, and Noninvasive Ventilation Immediately After Extubation. *Chest*. 2017;151(1):166-80.
- Holanda MA, Vasconcelos RD, Ferreira JC, Pinheiro BV. Patient-ventilator asynchrony. *J Bras Pneumol*. 2018;44(4):321-33. Erratum in *J Bras Pneumol*. 2018;44(4):339.
- Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association; Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):327-63.
- Garofalo E, Bruni A, Pelaia C, Liparota L, Lombardo N, Longhini F, et al. Recognizing, quantifying and managing patient-ventilator asynchrony in invasive and noninvasive ventilation. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(7):557-67.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubinfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800. Erratum in *JAMA*. 2016;316(3):350.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-72.
- Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest*. 2017;151(2):278-85.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. Erratum in *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1298. Erratum in *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1435. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2161.

19. Mellott KG, Grap MJ, Munro CL, Sessler CN, Wetzel PA, Nilsestuen JO, et al. Patient ventilator asynchrony in critically ill adults: frequency and types. *Heart Lung*. 2014;43(3):231-43.
20. Baudin F, Pouyau R, Cour-Andlauer F, Berthiller J, Robert D, Javouhey E. Neurally adjusted ventilator assist (NAVA) reduces asynchrony during non-invasive ventilation for severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(12):1320-7.
21. Vasconcelos RS, Sales RP, Melo LH, Marinho LS, Bastos VP, Nogueira AD, et al. Influences of duration of inspiratory effort, respiratory mechanics, and ventilator type on asynchrony with pressure support and proportional assist ventilation. *Respir Care*. 2017;62(5):550-7.
22. Gautam PL, Kaur G, Katyal S, Gupta R, Sandhu P, Gautam N. Comparison of patient-ventilator asynchrony during pressure support ventilation and proportional assist ventilation modes in surgical Intensive Care Unit: A randomized crossover study. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(12):689-94.
23. Kuo NY, Tu ML, Hung TY, Liu SF, Chung YH, Lin MC, et al. A randomized clinical trial of neurally adjusted ventilatory assist versus conventional weaning mode in patients with COPD and prolonged mechanical ventilation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:945-51.
24. Beitler JR, Sands SA, Loring SH, Owens RL, Malhotra A, Spragg RG, et al. Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS the BREATHE criteria. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1427-36.
25. Vaschetto R, Cammarota G, Colombo D, Longhini F, Grossi F, Giovanniello A, et al. Effects of propofol on patient ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med*. 2014;42(1):74-82.
26. Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton N, Karam O, Jaecklin T, et al. Optimizing patient-ventilator synchrony during invasive ventilator assist in children and infants remains a difficult task. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):e316-25.
27. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, Tannous L, de Souza-Dantas VC, Torelly A, Lisboa T, Piras C, Carvalho FB, Maia Mde O, Giannini FP, Machado FR, Dal-Pizzol F, de Carvalho AG, dos Santos RB, Tierno PF, Soares M, Salluh JI; ERICC study investigators. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 2014;18(4):R156.
28. Murias G, Lucangelo U, Blanch L. Patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(1):53-9.
29. The SRLF Trial Group. Sedation in French intensive care units: a survey of clinical practice. *Ann Intensive Care*. 2013;3:24.
30. de Haro C, Magrans R, López-Aguilar J, Montanyà J, Lena E, Subirà C, Fernandez-Gonzalo S, Gomà G, Fernández R, Albaiceta GM, Skrobik Y, Lucangelo U, Murias G, Ochagavía A, Kacmarek RM, Rue M, Blanch L; Asynchronies in the Intensive Care Unit (ASYNICU) Group. Effects of sedatives and opioids on trigger and cycling asynchronies throughout mechanical ventilation: an observational study in a large dataset from critically ill patients. *Crit Care*. 2019;23(1):245.
31. Costa R, Navalesi P, Cammarota G, Longhini F, Spinazzola G, Cipriani F, et al. Remifentanyl effects on respiratory drive and timing during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;244:10-6.
32. Conti G, Ranieri VM, Costa R, Garratt C, Wighton A, Spinazzola G, et al. Effects of dexmedetomidine and propofol on patient-ventilator interaction in difficult-to-wean, mechanically ventilated patients: a prospective, open-label, randomised, multicentre study. *Crit Care*. 2016;20(1):206.
33. Chanques G, Kress JP, Pohlman A, Patel S, Poston J, Jaber S, et al. Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in patients ventilated in assist-control mode. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2177-87.
34. Yonis H, Crognier L, Conil JM, Serres I, Rouget A, Virtos M, et al. Patient-ventilator synchrony in Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) and Pressure Support Ventilation (PSV): a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:117.
35. Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):282.
36. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):374.
37. Schmidt M, Demoule A, Polito A, Porchet R, Aboab J, Siami S, et al. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(9):2059-65.
38. Sieck GC, Ferreira LF, Reid MB, Mantilla CB. Mechanical properties of respiratory muscles. *Compr Physiol*. 2013;3(4):1553-67.
39. Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation. *Lancet*. 2016;387(10030):1856-66.
40. Waltrick R, Possamai DS, Aguiar FP, Dadam M, Souza Filho VJ, Ramos LR, et al. Comparison between a clinical diagnosis method and the surveillance technique of the Center for Disease Control and Prevention for identification of mechanical ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(3):260-5.
41. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.