



Ventilación mecánica de protección pulmonar y diafragmática en terapia intensiva

Mechanical ventilation for lung and diaphragm protection in intensive care

Ventilação mecânica para proteção pulmonar e diafragmática em terapia intensiva

Celina Del Toro Contreras*

RESUMEN

El enfermo crítico con ventilación mecánica presenta múltiples cambios deletéreos en la estructura y función del diafragma, denominados colectivamente disfunción diafragmática inducida por ventilador. Existen cuatro posibles mecanismos de miotrauma diafragmático: sobreasistencia ventilatoria, baja asistencia ventilatoria, miotrauma excéntrico y miotrauma espiratorio; los procesos moleculares y celulares subyacentes incluyen disfunción metabólica, estrés oxidativo mitocondrial y desequilibrio en la homeostasis proteica que culmina en atrofia diafragmática. La creciente comprensión en los mecanismos del miotrauma diafragmático, lesión pulmonar inducida por ventilador y lesión pulmonar autoinfligida da pie a un enfoque de ventilación mecánica en terapia intensiva que integre medidas de protección pulmonar y diafragmática: *drive* respiratorio, esfuerzo respiratorio, presión transpulmonar, presión intraabdominal, presión positiva al final de la espiración, manejo de asincronías, oxigenación y analgesia-sedación, además de considerar el tratamiento médico de las condiciones concurrentes con el objetivo de favorecer la liberación de la ventilación mecánica (VM), prevenir la discapacidad a largo plazo y aumentar la supervivencia, así como fomentar futuras investigaciones para la implementación en el entorno clínico.

Palabras clave: diafragma, miotrauma, ventilación mecánica, atrofia, *drive*.

ABSTRACT

Critically ill patients with mechanical ventilation present multiple deleterious changes in the structure and function of the diaphragm, collectively called ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. There are four possible mechanisms of diaphragmatic myotrauma: ventilatory over-assistance, low ventilatory assistance, eccentric myotrauma and expiratory myotrauma; underlying molecular and cellular processes include metabolic dysfunction, mitochondrial oxidative stress, and imbalance in protein homeostasis culminating in diaphragmatic atrophy. The growing understanding of the mechanisms of diaphragmatic myotrauma, ventilator-induced pulmonary injury and self-inflicted pulmonary injury gives rise to a mechanical ventilation approach in intensive care that integrates pulmonary and diaphragmatic protection measures: Respiratory drive, respiratory effort, transpulmonary pressure, intraabdominal pressure, positive end-expiratory pressure, management of asynchronies, oxygenation and analgesia-sedation, in addition to considering the medical treatment of concurrent conditions, with the aim of favoring the release of MV, preventing long-term disability and increasing the survival, as well as encourage future research for implementation in the clinical setting.

Keywords: diaphragm, myotrauma, mechanical ventilation, atrophy, drive.

RESUMO

O paciente em estado grave com ventilação mecânica apresenta múltiplas alterações deletérias na estrutura e função do diafragma, denominadas coletivamente como disfuncção diafragmática induzida pelo ventilador. Existem quatro mecanismos possíveis de miotrauma diafragmático: sobrecarga ventilatória, baixo suporte ventilatório, miotrauma excêntrico e miotrauma expiratório; processos moleculares e celulares subyacentes incluem disfuncção metabólica, estresse oxidativo mitocondrial e desequilíbrio na homeostase proteica culminando na atrofia diafragmática. A crescente compreensão dos mecanismos de miotrauma diafragmático, lesão pulmonar induzida por ventilador e lesão pulmonar autoinfligida dá origem a uma abordagem de ventilação mecânica em Terapia Intensiva que integra medidas de proteção pulmonar e diafragmática: *drive* respiratório, esforço respiratório, pressão transpulmonar, intra-pressão abdominal, pressão positiva ao final da expiração,

manejo da assincronia, oxigenação e analgesia-sedação, além de considerar o tratamento médico das condições concomitantes, com o objetivo de favorecer a liberação da VM, prevenir incapacidades a longo prazo e aumentar a sobrevivência, bem como encorajar pesquisas futuras para implementação no ambiente clínico.

Palavras-chave: diafragma, miotrauma, ventilação mecânica, atrofia, *drive*.

INTRODUCCIÓN

A medida que los animales se trasladaron del hábitat acuático al terrestre, el diseño funcional del sistema respiratorio se modificó para favorecer la ventilación y el intercambio de oxígeno, las dos importantes innovaciones evolutivas fueron el diafragma y la proteína elastina.¹

Por otro lado, la ventilación mecánica (VM), independientemente de la razón para ser instituida, representa una terapia de apoyo que puede salvar vidas, sin dejar de mencionar que una vez que se intuba al paciente hipoxémico, la forma en que se ventila impacta significativamente en el curso hospitalario y el resultado.²

Durante los últimos 151 años se ha hecho énfasis en minimizar el riesgo asociado con la VM, especialmente una entidad denominada lesión pulmonar inducida por ventilador (VILI) mediada principalmente por el estrés mecánico y la tensión causada por el ventilador, así como por la lesión pulmonar autoinfligida por el paciente (P-SILI). Adicionalmente, se ha observado que la VM afecta el músculo diafragmático por diversas vías de interacción.^{3,4}

La disfunción diafragmática inducida por el ventilador (VIDD) se definió previamente como la pérdida de la capacidad de generación de fuerza diafragmática, específicamente relacionada con el uso de VM, y se describió por primera vez en la década de 1980.⁵ Referencias experimentales y clínicas han evidenciado la VIDD hasta en 53% de los pacientes con VM en las 24 horas siguientes a la intubación y 26% la desarrolla durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), las variaciones en la incidencia se fundamentan en la herramienta diagnóstica utilizada.⁶

Puesto que la actividad del diafragma es determinante en el equilibrio respiratorio carga versus capacidad, la VIDD constituye una reserva fisiológica limitada ante nuevas agresiones pulmonares, lo que se traduce en peor pronóstico al prolongar la duración de la VM, aumentar el riesgo de fracaso en la

* Hospital General de Zona No. 1, IMSS. Villa de Álvarez, Colima.

Recibido: 12/06/2022. Aceptado: 20/07/2022.

extubación, prolongar la estancia en la UCI, propiciar las complicaciones postoperatorias, incrementar la mortalidad, además de asociarse con el reingreso a la UCI.^{7,8} En consecuencia, independientemente de si está presente al ingreso o en una etapa posterior, la VIDD es un marcador de gravedad de la enfermedad y de mal pronóstico que en etapa temprana de la enfermedad crítica es análoga a cualquier otra forma de disfunción orgánica.⁹

Además, se debe tener en mente que la VIDD es una manifestación de múltiples factores con una compleja interacción entre sus constituyentes, a menudo presentes simultáneamente, por ello se dificulta determinar la contribución específica de la VM (Tabla 1).^{10,11}

Así pues, la función del diafragma es crucial en el resultado, y la identificación de los efectos perjudiciales de la VM impacta en la filosofía/estrategia de manejo.

ANTECEDENTES DE DISFUNCIÓN DIAFRAGMÁTICA INDUCIDA POR VENTILADOR (Tabla 2)

Fisiopatología del miotrauma diafragmático

La bomba de los músculos respiratorios que impulsa la ventilación alveolar está compuesta por varios músculos esqueléticos que actúan de forma organizada, el diafragma es el principal músculo de la inspiración, en tanto que los de la pared abdominal son primordiales en la espiración.²²

El diafragma tiene un ciclo de trabajo elevado, en comparación con otros músculos, se contrae alrededor de 25-30% del tiempo, lo que en parte explica su vulnerabilidad y la razón por la que ya muestra signos de disfunción mitocondrial de seis a 12 horas luego del inicio de la VM.²³

Miotrauma diafragmático. El término miotrauma diafragmático se refiere al conjunto de interacciones inadecuadas entre el paciente y el ventilador mecánico que resulta en daño muscular y pérdida de la capacidad para generar fuerza o debilidad diafragmática. La reducción de la contractilidad no sólo se debe a la pérdida

de masa muscular, también surge de la formación alterada de puentes cruzados.

Goligher y colaboradores describieron cuatro posibles mecanismos de miotrauma:²⁴

1. *Sobreasistencia ventilatoria o carga insuficiente.* Es el mecanismo de miotrauma más frecuente y que mejor se ha documentado, afecta a cerca de 50% de los pacientes ventilados mecánicamente.²³ Se debe a un esfuerzo respiratorio insuficiente, resultante de un soporte ventilatorio excesivo, sedación profunda y/o parálisis, que propicia la aparición de atrofia por desuso y consecuentemente, debilidad muscular por una variedad de vías celulares.^{4,6,10} En un estudio histórico, Levine y colaboradores evidenciaron el desarrollo de atrofia por desuso en el diafragma de pacientes con muerte cerebral y VM controlada.¹⁵ En tanto que estudios ecográficos han revelado que el esfuerzo diafragmático reducido durante la VM se asocia con el desarrollo de atrofia dependiente del tiempo y que aparece antes que en otros músculos. Es importante mencionar que este tipo de miotrauma ocurre indistintamente del modo ventilatorio y que el solo hecho de que el paciente gatille el ciclo ventilatorio no es suficiente para evitar la atrofia.²⁵
2. *Baja-asistencia ventilatoria o exceso de carga.* Este tipo de miotrauma surge cuando el nivel de asistencia no es capaz de disminuir el trabajo muscular respiratorio para mantener la ventilación y facilita la presencia de un esfuerzo respiratorio excesivo que provoca una lesión diafragmática que se manifiesta como pérdida de producción de fuerza después de una carga resistiva.^{22,23}
3. *Miotrauma excéntrico.* La contracción excéntrica de un músculo se define como la activación muscular durante su elongación o bien, mientras los puntos de inserción se separan; en este sentido, ocurrirá ante la activación muscular durante la fase espiratoria mientras el músculo vuelve a su posi-

Tabla 1: Factores involucrados en la debilidad diafragmática del enfermo crítico.

Características de la enfermedad aguda	Intervenciones adoptadas	Interacción paciente-ventilador
<ul style="list-style-type: none"> • Inactividad muscular • Senescencia • Alteraciones frecuentes en la UCI: hipercatabolismo, hipotensión, hipoxemia, azotemia, hiperglucemia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, malnutrición • Sepsis • Debilidad muscular: hiperinsuflación, neuropatías, miopatías, anomalías metabólicas, choque • Gravedad de la enfermedad crítica 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueadores neuromusculares • Sedación • Glucocorticoides • Cirugía de abdomen superior • Bypass coronario 	<ul style="list-style-type: none"> • Miotrauma diafragmático • Sedación • Relajación muscular

Tabla 2: Estudios en humanos que evalúan el diagnóstico de disfunción diafragmática durante la ventilación mecánica, mecanismos moleculares implicados y factores pronóstico.

Autor (año)	Objetivo/metodología	Resultados
Lerolle et al (2009) ¹²	Determinar el criterio ultrasonográfico (mejor E) de disfunción diafragmática grave definido por la Pdi medido con el método de referencia (índice de Gilbert), en el postoperatorio cardiaco con VM Estudio prospectivo En 28 pacientes con VM > 7 días, primer <i>weaning</i> . Se determinó la Pdi, índice de Gilbert y mejor E En 20 pacientes se evaluó mejor E pre y postoperatorio	Pdi debajo del valor normal en 27 pacientes Índice de Gilbert ≤ 0 en 8 pacientes Mejor E, menor en pacientes con índice de Gilbert ≤ 0 vs > 0 ($p = 0.001$) Mejor E < 25 mm relación de verosimilitud 6.7 (IC 95%, 2.4-19) para índice de Gilbert ≤ 0 Ninguno de los pacientes que evolucionó sin complicaciones tuvo mejor E < 25 mm antes o después de la operación
Watson et al (2001) ¹³	Explorar la técnica BAMPs en la UCI para evaluar la contractilidad diafragmática Estudio prospectivo observacional A 33 pacientes con VM se les realizó 3 a 5 estimulaciones Se midió la TwPdi, TwPes, PwPgas y TwPett	TwPdi media fue 10.7 cmH ₂ O TwPes media fue 6.7 cmH ₂ O TwPett media fue 6.7 cmH ₂ O Diferencia entre TwPes y TwPett fue 0.02 cmH ₂ O Correlación entre TwPes y TwPett fue 0.93 Correlación entre TwPett y TwPdi fue 0.78
Jaber et al (2011) ¹⁴	Evaluar el tiempo para el desarrollo de debilidad diafragmática durante la VM y la relación entre la duración de la VM y lesión o atrofia diafragmática, así como vías celulares implicadas Estudio prospectivo Se evaluó la TwPtr en 6 pacientes con VM controlada a corto plazo 1-2 h y en 6 pacientes con VM a largo plazo ≥ 5 días Análisis histobioquímico de biopsias de diafragma obtenidos durante cirugía torácica en 10 pacientes con VM a corto plazo 2-3 h y en 15 donantes de órganos con MC y VM a largo plazo ≥ 24 h (n = 15)	TwPtr en la VM a largo plazo (16.5 ± 5.2 vs 20.1 ± 2.5 cmH ₂ O [$p = 0.03$]) TwPtr disminuyó progresivamente durante la VM, promedio $32 \pm 6\%$ después de 6 días ($p < 0.01$) Compliance estática promedio 38 ± 12 mL/cmH ₂ O en el primer día de medición, sin cambio durante la evaluación VM a largo plazo se asoció con mayor lesión estructural en fibras ($p = 0.001$) Correlación de la magnitud de la lesión diafragmática con la duración de VM ($r^2 = 0.8$; $p = 0.001$) Mayor nivel de ubiquitinas y de caspasas 1, 2, 3, expresión de factor nuclear kB p65 en VM a largo plazo
Levine et al (2008) ¹⁵	Evaluar el diafragma en donantes de órganos con MC con VM y determinar si ocurre atrofia Estudio de casos y controles Comparación de biopsias de 14 pacientes con MC y VM durante 18-69 h vs las biopsias transoperatorias de 8 pacientes sometidos a cirugía por lesiones benignas o cáncer pulmonar estadio 1 con VM durante 2-3 h	Biopsias diafragmáticas en MC: Disminución en el área transversal en las fibras de contracción lenta 57% ($p = 0.001$) y en fibras de contracción rápida 53% ($p = 0.01$) Disminución en la concentración de glutatión de 23% ($p = 0.01$) Aumento en la expresión activa de caspasa-3 de 100% ($p = 0.05$) Relación 200% mayor de transcritos de ARNm de atrogina-1 respecto a transcritos MBD4 ($p = 0.002$) Relación 590% más alta de ARNm de MuRF-1 respecto a transcritos MBD4 ($p = 0.001$)
De Vries et al (2022) ¹⁶	Evaluar la titulación del apoyo inspiratorio basado en el esfuerzo del diafragma y su influencia en el tiempo en un rango de «protección de diafragma», sin comprometer ventilación protectora Ensayo controlado aleatorizado En 39 pacientes con VM por lo menos durante 24-48 horas, 90% ARDS Titulación del soporte inspiratorio cada hora en base a Pdi (rango de «protección de diafragma [3-12 cmH ₂ O]») Se monitorizó durante 24 horas la Pdi, PLdyn y Vt	Tiempo en rango de «protección de diafragma» con la titulación del soporte inspiratorio (mediana 81 [64-86%] vs grupo control vs 35% [16-60%], IC 95% 24-64%; [$p < 0.001$]) PLdyn en intervención 20.5 ± 7.1 vs control 18.5 ± 7.0 cmH ₂ O ($p = 0.321$) Vt en intervención 7.56 ± 1.47 vs control 7.54 ± 1.22 mL/kg ($p = 0.959$) Respiración en rango de «protección pulmonar» en intervención 96% vs control 83% ($p = 0.255$)
Saccheri et al (2020) ¹⁷	Estudiar la disfunción del diafragma (Ptr,stim < 11 cmH ₂ O) y su asociación con resultados negativos a largo plazo y si la coexistencia con ICUAW (MRC < 48) se asocia a supervivencia y calidad de vida (cuestionario SF-36) Estudio prospectivo observacional En 69 pacientes, VM y criterios para <i>weaning</i> , se evaluó Ptr,stim	La supervivencia global a los 2 años fue del 67%, disfunción del diafragma 64%, sin disfunción del diafragma 71%, ICUAW 46 y 76% en pacientes sin ICUAW Supervivencia a 2 años con la coexistencia 36 vs 79% sin la coexistencia ($p < 0.01$) La calidad de vida no fue influenciada por ICUAW, disfunción del diafragma o la coexistencia
Dres et al (2017) ¹⁸	Cuantificar la prevalencia y coexistencia de ICUAW (MRC < 48) y disfunción diafragmática (Ptr,stim < 11 cmH ₂ O) y su impacto en resultados Estudio prospectivo observacional En 76 pacientes con VM, primer BTS Se evaluó la disfunción diafragmática a través de Ptr,stim y ultrasonográficamente por medio de TFdi y máxima excursión diafragmática	Prevalencia de disfunción diafragmática 63%, ICUAW 34% y de ambos 21% Correlación entre MRC y Ptr,stim ($r = 0.26$; $p = 0.03$) Correlación entre MRC y TFdi ($r = 0.28$; $p = 0.01$) Baja Ptr,stim (OR 0.60, IC 95% 0.45-0.79; $p < 0.001$) y TFdi 19 ± 9 (OR 0.84, IC 95% 0.76-0.92; $p < 0.001$) se asociaron independientemente con falla <i>weaning</i> , pero no con MRC Mortalidad en disfunción diafragmática en la UCI ($p = 0.02$) y en el hospital ($p = 0.04$) Duración mayor de VM en ICUAW ($p = 0.04$) y de estancia hospital ($p = 0.008$)

Continúa Tabla 2: Estudios en humanos que evalúan el diagnóstico de disfunción diafragmática durante la ventilación mecánica, mecanismos moleculares implicados y factores pronóstico.

Autor (año)	Objetivo/metodología	Resultados
Jung et al (2015) ¹⁹	Evaluar la disfunción del diafragma (Ptr,stim < 11 cmH ₂ O, TFdi < 20%) en pacientes con ICUAW (MRC < 48) durante SBT Estudio prospectivo observacional En 40 pacientes con ICUAW, VM por más de 48 h y SBT La función del diafragma se evaluó a través de Ptr,stim, MIP y TFdi	Disfunción de diafragma en 32 pacientes con ICUAW (80%) Sin correlación entre Ptr,stim y MRC PIM en disfunción diafragmática 16 (12-23 cmH ₂ O) vs sin disfunción 27 (24-29 cmH ₂ O) (p < 0.05) Correlación entre PIM y Ptr,stim (r = 0.43; p = 0.005) y con MRC (r = 0.34; p = 0.02) TFdi < 20% en 70% de los pacientes y su correlación con Ptr,stim (r = 0.4; p = 0.02) La mitad de los pacientes se extubaron sin reintubación a las 72 h Ptr,stim en reintubados 4.3 cmH ₂ O vs 6.8 cmH ₂ O en no reintubados (p = 0.08)
Supinski et al (2013) ²⁰	Evaluar la fuerza del diafragma (PdiTw (debilidad severa [PdiTw < 10 cmH ₂ O])) y su correlación con múltiples parámetros clínicos y resultados del paciente Estudio prospectivo observacional Se determinó PdiTw en 57 pacientes con > 24 h de VM Correlación entre la debilidad y la presencia de infección, nitrógeno ureico sérico, albúmina y glucosa Relación entre la fuerza del diafragma y resultados del paciente	El promedio de PdiTw fue de 7.9 ± 0.6 cmH ₂ O Media PdiTw en infectados 5.5 cmH ₂ O (25-50% IC 4-7.9 cmH ₂ O) vs no infectados 13 cmH ₂ O (25-75% IC 11-7.4 [p < 0.001]) Mortalidad con PdiTw < 10 cmH ₂ O de 49% vs 7% con PdiTw ≥ 10 cmH ₂ O (p = 0.022) Duración de VM en sobrevivientes con PdiTw < 10 cmH ₂ O 12.3 ± 1.7 días vs 5.5 ± 2 días en PdiTw ≥ 10 (p = 0.016)
Demoule et al (2013) ⁹	Determinar la incidencia, factores de riesgo y pronóstico de la disfunción diafragmática (Ptr,stim < 11 cmH ₂ O) a la admisión a la UCI Estudio prospectivo observacional Se evaluó la Ptr,stim en 85 pacientes a las 24 y 48 h de la intubación	En el día 1 Ptr,stim fue de 8.2 cmH ₂ O promedio y 64% tuvieron < 11 cmH ₂ O La Ptr,stim en el día 1 y 3 fue similar Predictores independientes de bajo Ptr,stim fueron sepsis (coeficiente regresión lineal -3.74; error estándar 1.69; p = 0.002) y SAPS II (coeficiente regresión lineal -0.07; error estándar 1.69; p = 0.03) Mayor Ptr,stim en sobrevivientes (9.7 vs 7.8 [p = 0.004])
Kim et al (2011) ²¹	Determinar la prevalencia de disfunción diafragmática diagnosticado por ultrasonografía en modo M (excursión vertical < 10 mm o movimientos paradójicos) en la UCI médica y evaluar su predicción sobre el weaning Estudio prospectivo observacional En 82 pacientes con VM > 48 h y SBT Se evaluó cada hemidiafragma con ultrasonido modo M y simultáneamente se calculó índice de respiración rápida superficial	Prevalencia de DD 29% Tiempo de weaning con DD vs no DD (401 vs 90 h [p < 0.01]) Tiempo total de VM con DD vs no DD (576 vs 203 h [p < 0.01]) Falla primaria en weaning en DD (20 vs 34 [p < 0.01]) Área bajo la curva de predicción en el fracaso de weaning fue similar entre DD y el índice de respiración rápida superficial La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de DD en la predicción de falla weaning primario fue 83, 41, 37 y 86%, respectivamente

VM = ventilación mecánica. Pdi = presión transdiafragmática. Mejor E = máximo valor de excursión ultrasonográfica en cualquiera de los hemidiafragmas durante un esfuerzo inspiratorio máximo en cualquiera de los hemidiafragmas. BAMPS = estimulación magnética del nervio frénico bilateral anterolateral. TwPdi, PdiTw = presión de contracción transdiafragmática. TwPes = presión de contracción esofágica. TwPgas = presión de contracción gástrica. TwPetl = presión de contracción de tubo endotraqueal. TwPtr = presión de oclusión de vía aérea generada por el diafragma durante estimulación de nervio frénico. MC = muerte cerebral. ARNm = ácido ribonucleico. PLdyn = presión transpulmonar. Vt = volumen tidal. ICUAW = debilidad adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos. Ptr,stim = presión de contracción traqueal en respuesta a la estimulación del nervio frénico bilateral. SBT = prueba de ventilación espontánea. TFdi = fracción de acortamiento diafragmático. MIP = presión de contracción transdiafragmática en respuesta a estimulación magnética bilateral del nervio frénico, presión inspiratoria máxima. DD = disfunción diafragmática por ultrasonido: excursión < 10 mm o negativo. MBD4 = Gen de limpieza. MRC = Consejo de investigación médica. PIM = Presión Inspiratoria Máxima. SAPSII: Simplified Acute Physiology Score. Índice de Gilbert: > 0.30 = normal; < 0.30 = disfunción diafragmática moderada; ≤ 0 = severa disfunción diafragmática.

ción de reposo.²⁶ Este tipo de contracciones suceden en casos específicos de asincronía paciente-ventilador: *trigger* inefectivo, ciclado prematuro, *trigger* reverso y durante la ventilación binivel no sincronizada.^{4,24}

El impacto clínico de este tipo de contracciones podría tener direcciones opuestas. Por un lado, previene el desuso y la atrofia del diafragma, ya que la contracción excéntrica se caracteriza por generar mayores fuerzas en comparación con otros tipos de contracciones; además, se ha demostrado que las contracciones excéntricas requieren menos activa-

ción de unidades motoras y bajo consumo de oxígeno y energía en comparación con las contracciones concéntricas. Desde otro punto de vista, la contracción excéntrica resulta perjudicial cuando ocurre repetidamente durante la fase espiratoria al mismo tiempo que la disminución del volumen pulmonar.^{26,27} Los efectos potencialmente dañinos se deben a la falta de homogeneidad en el estiramiento de los sarcómeros, que desencadena una cascada de eventos como pérdida de la homeostasis del calcio, reacción inflamatoria y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).^{4,6,10}

4. *Miotrauma espiratorio*. La activación contráctil del diafragma en la fase espiratoria se denomina frenado espiratorio o esfuerzo postinspiratorio: si bien el frenado espiratorio puede estar presente en niveles bajos en sujetos sanos, su incremento para mantener el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV) en presencia de atelectasia significativa y/o un aumento de la elastancia pulmonar puede resultar en una carga excéntrica. La aparición de miotrauma espiratorio se relaciona directamente con los efectos de la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP).⁴

Mecanismos moleculares subyacentes de VIDD. Se ha evidenciado en modelos humanos y animales cómo la VM induce la atrofia diafragmática, los mecanismos involucrados incluyen: disfunción metabólica, alteración en el estrés oxidativo mitocondrial y un desbalance entre la síntesis y degradación proteica a nivel muscular; además de cambios morfológicos caracterizados por ruptura y desorganización del sarcómero, aunado a infiltración de células inflamatorias.^{15,26} Todo ello lo hace particularmente más vulnerable en el contexto de sepsis e inflamación sistémica.²⁰

Desequilibrio en la homeostasis proteica. La proteólisis aumenta significativamente activándose tan sólo seis horas después del inicio de VM, los sistemas proteolíticos implicados son principalmente: el complejo calpaína y caspasa, sistema ubiquitina-proteosoma y la autofagia lisosomal.^{5,6}

Sistema ubiquitina-proteasa. Existe una regulación positiva de la vía ubiquitina-proteasoma mediada por estrés oxidativo que origina la degradación de proteínas y con ello atrofia. Los componentes clave de esta vía son Atrogin-1 y MuRF.^{5,6,15}

Autofagia lisosomal. La VM prolongada aumenta la expresión de proteínas esenciales de autofagia (ATG5, ATG7 y beclin 1) y el número de autofagosomas, mas no está claro si la autofagia es un mecanismo efector o protector de VIDD.²⁸

Calpaína-caspasa. Las calpaínas son cisteína proteasas que promueven la atrofia muscular. La producción de ROS ocasionada por VM estimula las calpaínas 1, 2 y 3; existe además una interacción entre la calpaína y la caspasa-3, esta última desempeña un papel sustancial en la apoptosis.^{5,6}

Estrés oxidativo mitocondrial (MOS). El MOS influye en la VIDD de las formas siguientes: en primer lugar, al producir radicales libres que inducen una modificación postraduccional de las proteínas musculares, específicamente reduciendo la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. En segundo lugar, genera un cambio metabólico al reducir la fosforilación oxidativa mitocondrial y aumentar la glucólisis. Los cambios bioquímicos de VIDD pueden desencadenarse o incluso

potenciarse por vías de estrés oxidativo similares a los pacientes con sepsis grave y choque séptico. Por su parte, la inactividad también media la disfunción mitocondrial.^{5,6,29}

Por lo anterior, la VIDD en el contexto del enfermo crítico constituye un círculo vicioso de dependencia al ventilador.^{23,29}

VENTILACIÓN DE PROTECCIÓN PULMÓN-DIAFRAGMA

En el año 2000, el histórico ensayo clínico ARDSNet presentó un avance terapéutico significativo, dando origen a la llamada ventilación de protección pulmonar.³⁰ La creciente comprensión en los mecanismos de miotrauma diafragmático, VILI y P-SILI da pie a un enfoque de VM en la UCI que integre medidas de protección pulmonar y diafragmática, con el objeto de favorecer la liberación de la VM, prevenir la discapacidad a largo plazo y aumentar la supervivencia (*Tabla 3*).^{4,23,29,31}

Drive respiratorio

Es importante conocer los determinantes del *drive* respiratorio en pacientes en estado crítico, idealmente se debe evaluar en conjunto con el esfuerzo del paciente al momento de configurar la asistencia mecánica ventilatoria.³²

La respiración está controlada por los centros respiratorios, una red compleja de neuronas interconectadas que se localizan en el bulbo raquídeo y la protuberancia, que responden principalmente a estímulos de los quimiorreceptores centrales y periféricos, aferencias adicionales surgen de los mecanorreceptores y receptores vagales;³³ de igual forma influyen otros factores como actividades conductuales, dolor, temperatura y quimiocinas inflamatorias. En el enfermo crítico, el principal determinante es la retroalimentación química por cambios en los gases y el pH sérico.³²

Los centros respiratorios integran la información y generan una señal neural que se transmite a través de nervios frénicos con un patrón oscilatorio para regular las tres fases del ciclo respiratorio; la intensidad de la señal neural se denomina *drive* respiratorio y modula el esfuerzo inspiratorio de acuerdo al requerimiento cuando la transmisión neuromuscular está intacta a través de varios mecanismos de *feedback*; sin embargo, la integridad de la vía en enfermos críticos a menudo se ve comprometida, por lo tanto suele haber disociación entre el *drive* respiratorio y la ventilación.³²⁻³⁴

Drive respiratorio bajo. Implica que los centros respiratorios demandan una ventilación por minuto relativamente baja para la PaCO₂ actual. Las condiciones

asociadas más comunes son la sedación y la alcalosis metabólica. Las posibles consecuencias engloban esfuerzos inspiratorios débiles, asincronías, entre otros.^{32,33}

Drive respiratorio alto. Significa que los centros respiratorios demandan una ventilación minuto relativamente alta. Un escenario común se da en acidosis metabólica e hipoxemia, inclusive la ventilación protectora de bajo volumen a menudo aumenta el *drive* respiratorio a través de mecanorreceptores.^{32,34}

Tabla 3: Objetivos de monitorización sugeridos durante la ventilación mecánica de protección pulmonar y diafragmática.

1. Drive respiratorio	P0.1: 1-4 cmH ₂ O
2. Esfuerzo respiratorio	Prevenir sobreasistencia (alguno de los siguientes): Pmus \geq 3 a 5 cmH ₂ O Δ Pdi \geq 3 a 5 cmH ₂ O Δ Pes \leq -2 a -3 cmH ₂ O P0.1 > 1 a 1.5 cmH ₂ O TFdi \geq 15% EAdi \geq normalización basada en Pocc, Δ Pdi o Δ Pes WOB > 0.3 J/L PTPes > 50 cmH ₂ O s/min TTI > 0.03 Prevenir la falta de asistencia (alguno de los siguientes): Pmus \leq 10 a 15 cmH ₂ O Δ Pdi \leq 10 a 15 cmH ₂ O Δ Pes \geq -8 a -12 cmH ₂ O Pocc \geq -15 a -20 cmH ₂ O P0.1 < 3.5 a 5 cmH ₂ O TFdi \leq 30 a 40% EAdi normalización basada en Pocc, Δ Pdi o Δ Pes WOB < 0.9 J/L (15) PTPes < 200 cmH ₂ O s/min TTI < 0.15 (15) Titulación de PEEP
3. Presión transpulmonar	Objetivo en respiración espontánea: Δ PL,dyn: \leq 15 cmH ₂ O Δ Pocc: 8-20 cmH ₂ O predice Δ PL,dyn < 15-20 cmH ₂ O
4. Presión intraabdominal	Individualizar (< 10 mmHg)
5. PEEP	Individualizar (< 12 cmH ₂ O) Reducción lenta
6. Manejo de asincronías	Prevenir miotrauma excéntrico: vigilar curvas de Paw y flujo Evitar: <i>trigger</i> reverse, <i>trigger</i> inefectivo, ciclado prematuro Titulación de PEEP: minimizar el frenado espiratorio
7. Oxigenación	Mantener adecuado intercambio de gases: pH > 7.2 SpO ₂ 88-95%
8. Analgesia-sedación	Manejo de asincronías, <i>drive</i> respiratorio y/o esfuerzo respiratorio: corregir trastornos subyacentes y optimizar la configuración del ventilador Priorizar analgesia

P0.1 = presión de oclusión de la vía aérea 100 ms después del inicio de un esfuerzo respiratorio. Pmus = presión generada por los músculos respiratorios para insuflar pulmón y pared torácica. Δ Pdi = presión inspiratoria de contracción transdiafragmática. Δ Pes = presión inspiratoria de contracción esofágica. Pocc = presión de oclusión de vía aérea durante espiración completa. TFdi = fracción de acortamiento diafragmático. EAdi = actividad eléctrica diafragmática.

WOB = trabajo respiratorio. PTPes = producto presión tiempo esofágico. TTI = índice tensión tiempo. PEEP = presión positiva final de la espiración. SpO₂ = saturación arterial de oxígeno. Δ PL,dyn = presión transpulmonar dinámica. PIA = presión intraabdominal.

El *drive* respiratorio alto se asocia a un patrón respiratorio que aumenta tanto el espacio muerto (VD/VT) como la producción de CO₂, perpetuando mayor demanda ventilatoria. Adicionalmente, conduce a fuertes esfuerzos inspiratorios que promueven la asincronía, incrementa el requerimiento de oxígeno, al mismo tiempo que acentúa las presiones de distensión pulmonar debido a una distribución no homogénea del estrés y la tensión.^{34,35} Por su parte, los músculos abdominales se activan para contraerse en la fase espiratoria, ocasionando desreclutamiento y disminuyendo el *baby lung*.²⁹ Todo lo anterior sobrepasa los reflejos protectores de los pulmones, particularmente cuando el *compliance* del sistema respiratorio es baja (< 30 cmH₂O) y representa un riesgo de P-SILI, VILI y debilidad diafragmática.³⁴

Titulación del *drive* respiratorio en VM. A la fecha no hay una medida directa de la actividad del centro respiratorio. El rango de pacientes liberados exitosamente de VM puede representar un objetivo apropiado; además el límite seguro para prevenir lesiones de diafragma y pulmón puede variar de acuerdo con la fuerza máxima del diafragma, la gravedad y el tipo de lesión pulmonar, el grado de inflamación sistémica y el flujo sanguíneo disponible para los músculos respiratorios.^{8,34}

La VM brinda una oportunidad para modular el *drive* respiratorio cambiando el nivel de asistencia inspiratoria, de PEEP y FiO₂, dichos ajustes influyen directamente en la PaO₂, la PaCO₂ y en la deformación mecánica toracopulmonar.³³

Si se conserva la respiración espontánea, el *drive* respiratorio se puede evaluar de forma sencilla y no invasiva en pacientes con VM, midiendo la presión de oclusión de la vía aérea 100 ms después del inicio de un esfuerzo respiratorio (P0.1). La variabilidad de P0.1 entre respiraciones es considerable, pero el promedio de tres a cuatro valores representa un índice confiable.^{33,34}

Esfuerzo respiratorio

El esfuerzo respiratorio se define como la actividad de los músculos respiratorios que consume energía cuyo objetivo es impulsar la respiración. Se controla estrictamente para que coincida con la demanda respiratoria. Debe evaluarse de forma rutinaria durante la VM.³⁶

La evidencia indica que tanto los esfuerzos respiratorios fuertes como los débiles afectan negativamente al paciente a través de múltiples vías: asincronía, VILI, P-SILI, miotrauma diafragmático, compromiso cardiovascular, entre otros.²²

Esfuerzo respiratorio vigoroso. El esfuerzo inspiratorio que realizan los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda es aproximadamente de cuatro a seis veces mayor que el valor normal. Los enfermos críticos que mantienen este nivel de esfuerzo están en riesgo

de fatiga muscular inspiratoria, lo que agrega daño estructural a los músculos ya sobrecargados.³⁷

Los esfuerzos inspiratorios vigorosos pueden causar una lesión inducida por la carga cuando el tejido muscular diafragmático se sensibiliza al estrés mecánico por la inflamación sistémica, esto explica los hallazgos ecográficos que demuestran un aumento del grosor del diafragma.²⁵ Por otro lado, el esfuerzo respiratorio excesivo es capaz de desencadenar contracciones excéntricas de grupos musculares antagónicos que causan inflamación del sarcolema y complican la sincronía con el ventilador. Además, producen grandes variaciones regionales en la presión transpulmonar (PL) debido a que el acortamiento del diafragma es mayor en la región dorsal, mientras que la presión pleural (Ppl) se hace más negativa generando una PL perjudicial; a su vez, la reducción de la Ppl cambia la distribución del aire intrapulmonar de las regiones no dependientes a las dependientes (*pendelluft*) ocasionando sobredistensión, ruptura alveolar y también aumenta la presión transmural vascular condicionando una perfusión pulmonar elevada y el desarrollo de edema alveolar.^{36,38}

Esfuerzo respiratorio insuficiente. Es bien sabido que la VM invasiva es capaz de suprimir la actividad eléctrica del diafragma, incluso con función del nervio frénico intacta.⁶ Estudios previos han promovido la idea de que el esfuerzo respiratorio insuficiente conduce a la atrofia y a la debilidad diafragmática, y que la extensión de atrofia está relacionada con el nivel de asistencia.^{14,25}

Titulación de esfuerzo respiratorio. El enfoque propuesto es lograr un equilibrio entre el esfuerzo respiratorio insuficiente y el excesivo mientras se mantiene el objetivo general de la ventilación para apoyar la homeostasis y la recuperación.²⁹

Debido a la lesión pulmonar y a que la competitividad por el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios pueden modificar el nivel de esfuerzo inspiratorio seguro durante la ventilación, el rango óptimo ha sido incierto;⁸ diversas observaciones sugieren que el objetivo es similar a la respiración en reposo de sujetos sanos ($\Delta P_{es} < 5$ a 10 cmH_2O), en este punto el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios no competirían por el aporte de oxígeno con otros órganos, además los pacientes que se liberan con éxito de la ventilación mantienen este nivel de esfuerzo durante la prueba con pieza en T y después de la extubación.^{4,29,34}

Existe una serie de técnicas invasivas y no invasivas que permiten evaluar y monitorizar el esfuerzo respiratorio del paciente.

Los parámetros estándar de oro son el trabajo respiratorio (WOB) y el producto presión-tiempo (PTP).³⁶ El esfuerzo debe ser lo suficientemente bajo para mantener el PTP por debajo de 0.12 - 0.15 ; esto implica ΔP_{es} por debajo de 10 - 15 cmH_2O .^{4,33} La medición del grosor

del diafragma también está directamente relacionada con el nivel de esfuerzo inspiratorio durante VM y algunos estudios clínicos sugieren de manera indirecta que una TFDi entre 15 y 30% es similar a los valores de sujetos sanos con respiración en reposo.^{8,25}

Respecto al modo ventilatorio, se ha observado que la respiración espontánea se mantiene adecuadamente en los modos adaptados al esfuerzo como en asistencia ventilatoria ajustada neuralmente (NAVA) y en ventilación asistida adaptable (ASV).⁴ De esta forma, mantener la actividad del diafragma durante la VM tiene el potencial de mitigar el miotrauma por sobreasistencia, ya que la proteólisis y la debilidad muscular se atenúan en comparación con la VM controlada.^{9,23,39}

Presión transpulmonar

El diafragma es un músculo delgado (± 2.0 mm) en forma de cúpula que establece el límite entre el tórax y el abdomen. Las fibras musculares diafragmáticas se dividen en dos componentes principales: la porción crural y la costal, las fibras musculares que se unen directamente a la caja torácica inferior conforman la «zona de aposición», el acortamiento de dichas fibras desciende la cúpula del diafragma, ensanchando el tamaño de la cavidad torácica y comprimiendo la cavidad abdominal, en consecuencia la Ppl cae y la presión abdominal (Pab) aumenta, creando un gradiente de presión llamado presión transdiafragmática (Pdi): $(Pdi (\text{cmH}_2\text{O}) = Pab (\text{cmH}_2\text{O}) - Ppl (\text{cmH}_2\text{O}))$ y se origina un segundo gradiente de presión sobre los pulmones, la presión transpulmonar (PL): $(PL (\text{cmH}_2\text{O}) = Pao (\text{cmH}_2\text{O}) - Ppl (\text{cmH}_2\text{O}))$ que es negativa durante la respiración espontánea o positiva durante VM controlada o asistida. El ascenso y descenso de cíclicos en la PL impulsan la ventilación alveolar y dependen de la presión aplicada a las vías respiratorias y de la relación entre la elastancia del pulmón y de la pared.^{36,40}

En condiciones normales, existe una distribución homogénea de la PL, ya que el pulmón actúa como un fluido, pero en presencia de atelectasias, consolidación, edema o lesión, el pulmón tiende a comportarse como un sólido y las presiones aplicadas no se reparten uniformemente en toda la superficie pulmonar.²⁹

Titulación de presión transpulmonar. Determinar la PL proporciona la medida más precisa del estrés dinámico global experimentado por el pulmón en respuesta a la ventilación tidal, ya que la tensión dinámica es el factor determinante de la lesión pulmonar. Alcanzar 6 mL/kg de peso corporal predicho a veces requiere la supresión del esfuerzo respiratorio; esto último puede no ser necesario si la PL se mantiene dentro de los límites permisibles (≤ 15 cmH_2O), de esta manera se ajusta el volumen tidal (V_t) al tamaño del *baby lung*. Por lo tanto, el objetivo de la ventilación con protección

pulmonar-diafragmática es lograr niveles aceptables de PL procurando cierto nivel de respiración espontánea, el ventilador debe configurarse para evitar tanto una PL negativa durante la exhalación (lesión cíclica de apertura y cierre) como una PL excesiva al final de la inspiración (distensión excesiva).^{29,40}

Presión intrabdominal

La presión intraabdominal (PIA) en enfermos críticos es aproximadamente 5-7 mmHg. La hipertensión intraabdominal (HIA) se define por una elevación patológica sostenida de la PIA > 12 mmHg, en tanto que el síndrome compartimental abdominal (SCA) se determina por una PIA > 20 mmHg asociada a una nueva disfunción orgánica, con o sin presión de perfusión abdominal < 60 mmHg.⁴¹ La HIA en el enfermo crítico tiene una prevalencia que varía según las enfermedad de base, oscilando entre 38 y 45% y se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad, el SCA se identificó en 6.3%.⁴² Además se ha demostrado que la VM es un factor independiente y predictivo del desarrollo de HIA, mientras que la causa más frecuente de aumento de la elastancia de la pared torácica en pacientes con LPA/SDRA es la HIA.^{43,44}

Por lo tanto, la interacción entre el compartimento abdominal y el torácico plantea un desafío específico, ambos están conectados a través del diafragma y en promedio se ha observado una transmisión de 50% de la PIA a la presión intratorácica, entre 35 y 60% utilizando la Ppl media y entre 55 y 70% al medir la Ppl al final de la inspiración.^{42,45}

La distensión abdominal afecta directamente la mecánica del tórax al alterar la configuración de la pared torácica y/o al cambiar la zona de interacción en la que los pulmones se oponen a la superficie lateral del diafragma y/o causar falta de homogeneidad en el desplazamiento entre diferentes partes de la pared torácica.⁴⁶

La HIA tiene un impacto directo en la capacidad residual funcional (CRF), el EELV y la Δ PL ocasionan importantes efectos secundarios en la mecánica respiratoria, el intercambio de gases y la hemodinamia, por mencionar algunos. Se ha observado una correlación directa entre la PIA y la elastancia de la pared torácica, esto significa que la misma presión aplicada en las vías respiratorias puede resultar en una PL sustancialmente más baja, una Ppl más alta, menor distensión pulmonar y efectos hemodinámicos más profundos; los cambios en la distensibilidad torácica se reflejan en cambios en la distensibilidad abdominal y viceversa.⁴⁷⁻⁴⁹ La PIA también influye en la forma de la curva presión-volumen (P-V) del pulmón y pared torácica, ya que provoca un aplanamiento y desplazamiento hacia la derecha de la curva P-V inspiratoria del sistema respiratorio total debido a la rigidez del diafragma/ab-

domen y por una reducción de la expansión pulmonar. Por ende, el nivel de PIA se ha correlacionado con la mejor PEEP en pacientes ventilados, especialmente cuando hay HIA.^{48,49}

A este respecto, la PEEP representa una de las maneras de contrarrestar el efecto de la PIA en el pulmón, pero niveles de PEEP > 15 cmH₂O no previenen la disminución en la CRF causada por HIA de 18 mmHg, adicionalmente se asocia con reducción en el gasto cardiaco.⁵⁰ Fiedler y colaboradores demostraron en modelos animales que incluso una PIA moderada de 10 mmHg provocó cambios en la mecánica pulmonar y lesión histológica después de seis horas de VM.³¹ Otro punto a considerar es que la PEEP no debe exceder los niveles de HIA en vista de que se asocia a deterioro hemodinámico por reducción en la compliance de la pared torácica, principalmente debido al compartimento abdominal.⁵⁰ Por otra parte, el incremento de PEEP genera mayor Pplat, entonces el objetivo de Plat se puede calcular de la siguiente manera: Pplat ajustada: Ppl objetivo + (PIA-13 cmH₂O)/2.⁵⁰

Desde otra perspectiva, Papavramidis y colaboradores demostraron que la variación de la PIA se relacionó linealmente con la cantidad de líquido ascítico, y el volumen de fluido en el compartimento abdominal también podría directamente influir en la contractilidad del diafragma.⁵¹ En un modelo canino se evidenció que con el aumento progresivo de PIA, la amplitud de las fibras musculares del diafragma fue menor.⁵² Por su parte, Liao y colegas reportaron disminución en la función contráctil del diafragma en ratas con pancreatitis aguda severa complicada con HIA; sin embargo, un antioxidante (SS-31) podría revertir la disfunción diafragmática hasta cierto punto, lo que indica que estos cambios pueden haber sido consecuencia del estrés oxidativo. Por lo tanto, es importante detectar la fuente de ROS en el diafragma durante HIA, ya que se ha demostrado que el estrés oxidativo es un componente central de VIDD.⁵¹

Estos datos resaltan la importancia de medir la PIA en pacientes críticamente enfermos como una herramienta para optimizar el manejo clínico.

Presión positiva al final de la espiración

La PEEP se aplica de forma rutinaria en pacientes con VM, generalmente con el objetivo mejorar el intercambio de gases y la mecánica respiratoria al aumentar el EELV. Si bien el nivel óptimo de PEEP no se ha establecido, una estrategia racional de titulación debe tener varias consideraciones cruciales: función ventricular derecha, modificación en las curvas de presión-volumen durante enfermedades críticas y la variación en la capacidad de reclutamiento pulmonar, es decir, debe personalizarse de acuerdo con las características del paciente.^{29,40}

La evidencia sugiere que la PEEP tiene efectos fisiológicos específicos que promueven la protección de los pulmones y el diafragma en el contexto de respiración espontánea. Primero, si la PEEP recluta con éxito el pulmón, aumenta el volumen pulmonar disponible para participar en la ventilación, lo que mitiga el estrés experimentado por el pulmón por un VT dado, además de reducir el comportamiento del pulmón sólido y con ello atenuar la variación regional en el estrés y la tensión. En segundo lugar, puede aminorar las oscilaciones de la Ppl generadas por la contracción diafragmática, disminuyendo el estrés pulmonar y el riesgo de lesión del diafragma inducida por la carga.^{29,53}

Por otro lado, se ha observado que la PEEP provoca remodelación del diafragma y atrofia muscular longitudinal. El aumento de la PEEP de 2 a 15 cmH₂O resulta en un desplazamiento caudal del diafragma, acortamiento muscular en las zonas de aposición, aumento del grosor diafragmático y reducción de la eficiencia neuromecánica.⁵⁴ El movimiento caudal del diafragma acorta la longitud del sarcómero denominándose atrofia longitudinal, simultáneamente las fibras se adaptan a ello a través de las propiedades elásticas de la titina, de modo que el descenso o retiro agudo de la PEEP disminuye el EELV, y por lo tanto, estira las fibras musculares adaptadas, esto las forzará a operar en forma desventajosa, donde la superposición de los filamentos gruesos y delgados es subóptima. La magnitud de este efecto depende del nivel de PEEP, se estima que el incremento correspondiente de 10 a 12 cmH₂O en humanos tiene un impacto perjudicial significativo en la longitud del sarcómero. Estos hallazgos sugieren una reducción lenta de la PEEP para permitir la reversión de la atrofia longitudinal.⁵⁵

Otro punto es que el desplazamiento caudal del diafragma es capaz de aumentar la PIA y reducir parcialmente la presión de perfusión del diafragma. Tanto la VM de PEEP alto como bajo aumentan la resistencia vascular del diafragma y, aunado a la inactividad del diafragma durante la VM, reduce el flujo sanguíneo diafragmático.⁵⁶

Por otro parte, las contracciones excéntricas se generan cuando existe una baja PEEP y reducción excesiva del EELV, ya que el diafragma se contrae incluso cuando se alarga durante la fase espiratoria (postinspiratoria) para evitar atelectasias, fenómeno de «frenado espiratorio».⁴

Manejo de asincronías

Reducir el esfuerzo respiratorio requiere que el ventilador cicle al unísono con el ritmo respiratorio central del paciente. Para una apropiada sincronización, los periodos de inflación y de inactividad mecánica deben coincidir con el tiempo inspiratorio y espiratorio neural.³⁷

Las dificultades en la sincronización pueden surgir al inicio del esfuerzo inspiratorio, al comienzo del flujo su-

ministrado, durante el periodo de inflación, en el cambio entre inspiración-espiración y durante la espiración.³⁷

La asincronía grave, definida como > 10% respiraciones asincrónicas, se ha asociado con ventilación mecánica prolongada, alargamiento de la estancia hospitalaria, fracaso de extubación y mayor mortalidad, asimismo se ha demostrado en modelos porcinos con SDRA que las asincronías causan problemas pulmonares y/o lesión del diafragma al aumentar el estrés pulmonar dinámico y/o generar contracciones diafragmáticas.^{18,22,57}

Las contracciones excéntricas que se presentan en el diafragma pueden resultar en diferentes formas de asincronía paciente-ventilador: *trigger* reverso, *trigger* inefectivo y ciclado prematuro.^{23,24}

El *trigger* inefectivo surge cuando el esfuerzo del paciente no logra activar el ciclo por el ventilador. Es generalmente consecuencia de esfuerzos inspiratorios débiles, ya sea por bajo *drive* debido a la sedación, alcalosis metabólica, asistencia ventilatoria excesiva, o por debilidad de diafragma y comúnmente ocurren durante la fase espiratoria.²² Demoule y colaboradores demostraron que NAVA es superior a la ventilación presión soporte (PVS) en la prevención de lesión del sarcómero y la apoptosis de las fibras diafragmáticas, ya que evidenciaron disminución en el índice de asincronía, principalmente debido al *trigger* inefectivo en la fase temprana del destete de VM (NAVA: 14.7%; PSV: 26.7%; $p < 0.001$).⁵⁸ Disminuir el nivel de asistencia puede mitigar el *trigger* inefectivo cuando la constante de tiempo del sistema respiratorio es alto, ya que la sobreasistencia del ventilador resulta en un ciclo retrasado, hiperinflación dinámica y aumento de la PEEP intrínseca, que predispone a la ineficacia del disparo.²²

El *trigger* reverso suele ser una forma poco reconocida de asincronía en la que el centro respiratorio se activa en respuesta a una insuflación pasiva de los pulmones. El mecanismo parece estar relacionado con los mecanorreceptores de los músculos y/o pared torácica o por medio de reflejos espinales. El estiramiento y tensión debido a la activación inversa llega a ser equivalente al causado por 15 mL/kg de volumen tidal.⁵⁹ Yoshida y colaboradores demostraron cómo el *trigger* reverso empeora una lesión pulmonar preexistente a través de un efecto *pendelluft* y crea condiciones de carga diafragmática excéntrica. *Trigger* reverso es común en pacientes con *drive* respiratorio abolido por sedación o cuando la asistencia ventilatoria es excesiva.⁵⁹

El ciclado prematuro se desencadena en presencia del *drive* respiratorio relativamente alto y una constante de tiempo del sistema respiratorio bajo, de forma que la inspiración neural excede la inflación mecánica. En tales casos, la contracción de los músculos inspiratorios continúa durante la espiración mecánica y el diafragma es forzado a contraerse mientras se alarga, lo que origina una contracción excéntrica.²²

Oxigenación

Los pulmones del paciente en estado crítico a menudo están expuestos a varios insultos, tales como estrés mecánico, infecciones, hipoperfusión, inflamación sistémica; en estos escenarios es difícil esclarecer el efecto directo de la toxicidad por el oxígeno.⁶⁰

El manejo de ALI frecuentemente requiere el apoyo de VM con altos niveles de oxígeno para mantener una adecuada oxigenación en cerebro y otros órganos vitales. No obstante, la concurrencia entre la VM y la hiperoxemia genera ROS y citoquinas inflamatorias, incluyendo IL-6, IL-1, MIP-2, TNF- α e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) que superan los mecanismos de defensa antioxidantes, induciendo daño pulmonar y maximizando VILI.^{60,61}

Panwar y colaboradores demostraron que una estrategia liberal orientada hacia una saturación arterial > 96% por la percepción de mayor seguridad para el paciente versus saturación entre 88 y 92% no influyó en el número de fallas orgánicas ni en el resultado. Aparte, existen publicaciones que constatan un aumento de la mortalidad en pacientes con hiperoxia en la UCI.^{60,62}

Por otro lado, la alta capacidad oxidativa de las fibras musculares del diafragma le confiere considerable resistencia a la fatiga, una característica útil para la actividad del músculo estriado. Sin embargo, se ha establecido que la hipoxia aguda (ocho horas de exposición) es suficiente para debilitar la capacidad máxima de generación de fuerza del diafragma del ratón en ~30% y la exposición sostenida a hipoxia resulta en atrofia de miofibras respiratorias, así como debilidad muscular progresiva asociada a estrés oxidativo.⁶³

Por lo tanto, una estrategia de VM protectora debe tener como objetivo evitar la hiperoxia y mantener la saturación de oxígeno arterial idealmente en el rango de 88 a 95%.²⁹

Analgesia-sedación

Ajustar con precisión el esfuerzo y el *drive* respiratorio para lograr objetivos de protección pulmonar y diafragmática requiere adaptar con precisión el ventilador y la sedación; sin embargo, las estrategias de sedación generalmente no lo consideran.^{4,22}

Las guías de práctica recomiendan la analgesia como primera opción con el fin de minimizar el riesgo por exceso de sedación. Por su parte, los opiáceos presentan menor asociación con asincronía y depresión de conciencia en comparación con los enfoques basados en sedación. La analgesia multimodal se recomienda en pacientes sin esfuerzo respiratorio excesivo para evitar la inactividad del diafragma.^{22,64}

Las asincronías, el exceso de *drive* y/o esfuerzo respiratorio pueden controlarse hasta cierto punto median-

te sedación, según el fármaco y la dosis utilizada se puede modificar el efecto en la ventilación.⁴ Aunque antes de indicar sedantes se debe ajustar el ventilador e implementar estrategias de control en otros factores involucrados, ya que depender sólo de ellos para mejorar la interacción paciente-ventilador puede paradójicamente perpetuar la asincronía, prolongar la VM y exacerbar la disfunción del diafragma.^{4,22}

El propofol y las benzodiazepinas son agonistas ácido gamma aminobutíricos que reducen la amplitud del esfuerzo respiratorio, lo que propicia la aparición de *trigger* ineficaz.²² Las benzodiazepinas se asocian a VM prolongada, el propofol es el sedante de elección para controlar el *drive* respiratorio, aunque en dosis anestésica durante cirugía electiva se ha observado que disminuye la capacidad del diafragma para generar presión, y en los pacientes de la UCI la dosis de propofol se correlaciona con la gravedad de la debilidad del diafragma.^{22,65,66}

La dexmedetomidina es un agonista selectivo alfa-2 que, a diferencia del propofol y las benzodiazepinas, produce sedación, ansiolisis y analgesia sin depresión respiratoria. Esta propiedad la hace un fármaco interesante para preservar la conciencia y la contractilidad del diafragma en pacientes sin impulso respiratorio elevado.⁴

En algunos pacientes, las medidas anteriores no son capaces de reducir adecuadamente el esfuerzo, por lo que se debe considerar la relajación muscular; si bien los bloqueadores neuromusculares se utilizan para adaptar a los pacientes al ventilador, inactivan el diafragma, ya que se ha reportado rango de TFdi entre 0-5%, con ello contribuyen a la atrofia diafragmática por desuso.^{4,67} En modelos animales el rocuronio exacerba la debilidad del diafragma inducida por la VM controlada, mientras que el cisatracurio no lo hace.¹⁰

Para evitar sedación excesiva debe emplearse la titulación activa o interrupción diaria y monitorizar el *drive* respiratorio y el esfuerzo inspiratorio.^{4,10,22}

CONCLUSIÓN

La VIDD como expresión de una falla orgánica que complica la enfermedad crítica se produce de forma progresiva, es dependiente del tiempo y su grado está influenciado por variables tanto clínicas como relacionadas con la interacción paciente-ventilador, por lo tanto, cualquier estrategia de manejo debe considerar el tratamiento médico de las condiciones concurrentes. Además, en la presente revisión se describe un enfoque de VM de protección pulmón-diafragma, lo cual representa varios desafíos al tratarse de una intervención compleja, que requiere de investigación para explorar la viabilidad, seguridad y beneficio con la finalidad de implementarse de manera efectiva en el entorno clínico.

REFERENCIAS

1. Mecham RP. Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix Biol.* 2019;73:6-20. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.005.
2. Kapil S, Wilson JG. Mechanical ventilation in hypoxemic respiratory failure. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(3):431-444. doi: 10.1016/j.emc.2019.04.005.
3. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;95(4):438-442. doi: 10.1164/rccm.201605-1081CP.
4. Goligher EC, Dres M, Patel BK, Sahetya SK, Beitler JR, Telias I, et al. Lung and diaphragm-protective ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;7:950-961. doi: 10.1164/rccm.202003-0655CP.
5. Berger D, Bloechlinger S, von Haehling S, Doehner W, Takala J, Z'Graggen WJ, et al. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill patients on the intensive care unit. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(4):403-412. doi: 10.1002/jcsm.12108.
6. Peñuelas O, Keough E, López-Rodríguez L, Carriedo D, Goncalves E, Barreiro E, et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutical alternatives in the critically ill. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(Suppl 1):48. doi: 10.1186/s40635-019-0259-9.
7. Dres M, Demoule A. Monitoring diaphragm function in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(1):18-25. doi: 10.1097/MCC.0000000000000682.
8. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Resp Crit Care.* 2017;197(2):204-213. doi: 10.1164/rccm.201703-0536OC.
9. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(2):213-219. doi: 10.1164/rccm.201209-1668OC.
10. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med.* 2017;43(10):1441-1452. doi: 10.1007/s00134-017-4928-4.
11. Damiani LF, Jalil Y, Dubo S. Disfunción diafragmática en ventilación mecánica: evaluación e implicaciones clínicas. *Kinesiología.* 2020;39(2):89-99.
12. Lerolle N, Guérot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy C, Fagon JY, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2009;135(2):401-407. doi: 10.1378/chest.08-1531.
13. Watson AC, Hughes PD, Harris ML, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1325-1331. doi: 10.1097/00003246-200107000-00005.
14. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel Ch, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care.* 2011;183:364-371. doi: 10.1164/rccm.201004-0670OC.
15. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1327-1335. doi: 10.1056/NEJMoa070447.
16. de Vries HJ, Jonkman AH, de Groot HJ, Duitman JW, Girbes ARJ, Ottenheijm CAC, et al. Lung- and diaphragm-protective ventilation by titrating inspiratory support to diaphragm effort: a randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2022;50(2):192-203. doi: 10.1097/CCM.0000000000005395.
17. Saccheri C, Morawiec E, Delemazure J, Mayaux J, Dubé BP, Similowski T, et al. ICU-acquired weakness, diaphragm dysfunction and long-term outcomes of critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):1. doi: 10.1186/s13613-019-0618-4.
18. Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):57-66. doi: 10.1164/rccm.201602-0367OC.
19. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):853-861. doi: 10.1007/s00134-015-4125-2.
20. Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(3):R120. doi: 10.1186/cc12792.
21. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2627-2630. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182266408.
22. Goligher EC, Jonkman AH, Dianti J, Vaporidi K, Beitler JR, Patel BK, et al. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2314-2326. doi: 10.1007/s00134-020-06288-9.
23. Schepens T, Dianti J. Diaphragm protection: what should we target? *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(1):35-40. doi: 10.1097/MCC.0000000000000683.
24. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, Fan E, Saarela O, Slutsky AS, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):90-98. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30366-7.
25. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(9):1080-1088. doi: 10.1164/rccm.201503-0620OC.
26. Petrof BJ. Diaphragm weakness in the critically ill: basic mechanisms reveal therapeutic opportunities. *Chest.* 2018;154(6):1395-1403. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1028.
27. Hody S, Croisier JL, Bury T, Rogister B, Leprince P. Eccentric muscle contractions: risks and benefits. *Front Physiol.* 2019;10:536. doi: 10.3389/fphys.2019.00536.
28. Hussain SN, Mofarrahi M, Sigala I, Kim HC, Vassilakopoulos T, Maltais F, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(11):1377-1386. doi: 10.1164/rccm.201002-0234OC.
29. Schepens T, Goligher EC. Lung- and diaphragm-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: rationale and challenges. *Anesthesiology.* 2019;130(4):620-633. doi: 10.1097/ALN.0000000000002605.
30. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
31. Fiedler MO, Deutsch BL, Semeliunas E, Diktanaite D, Harms A, Brune M, et al. Effect of moderate elevated intra-abdominal pressure on lung mechanics and histological lung injury at different positive end-expiratory pressures. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230830. doi: 10.1371/journal.pone.0230830.
32. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(1):20-32. doi: 10.1164/rccm.201903-0596SO.
33. Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA. Physiology of the respiratory drive in ICU patients: implications for diagnosis and treatment. *Crit Care.* 2020;24(1):104. doi: 10.1186/s13054-020-2776-z.
34. Telias I, Brochard L, Goligher EC. Is my patient's respiratory drive (too) high? *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1936-1939. doi: 10.1007/s00134-018-5091-2.
35. Jubran A. *Rapid shallow breathing: causes and consequences.* In: Mancebo J, Net A, Bronchard L, editors. Mechanical ventilation and weaning: an update in intensive care medicine. Berlin: Springer; 2003. pp. 161-168.

36. de Vries H, Jonkman A, Shi ZH, Spoelstra-de Man A, Heunks L. Assessing breathing effort in mechanical ventilation: physiology and clinical implications. *Ann Transl Med.* 2018;6(19):387. doi: 10.21037/atm.2018.05.53.
37. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1986-1996. doi: 10.1056/NEJM200106283442606.
38. Yoshida T, Uchiyama A, Fujino Y. The role of spontaneous effort during mechanical ventilation: normal lung versus injured lung. *J Intensive Care.* 2015;3:18. doi: 10.1186/s40560-015-0083-6.
39. Jung B, Constantin JM, Rossel N, Le Goff C, Sebbane M, Coisel Y, et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an *in vivo* and *in vitro* study. *Anesthesiology.* 2010;112(6):1435-1443. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d7b036.
40. Hess DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* 2014;59(11):1773-1794. doi: 10.4187/respcare.03410.
41. De Laet IE, Malbrain MLNG, De Waele JJ. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit Care.* 2020;24(1):97. doi: 10.1186/s13054-020-2782-1.
42. Reintam Blaser A, Regli A, De Keulenaer B, Kimball EJ, Starkopf L, Davis WA, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of intra-abdominal hypertension in critically ill patients—a prospective multicenter study (IROI Study). *Crit Care Med.* 2019;47(4):535-542. doi: 10.1097/CCM.0000000000003623.
43. Soler Morejón CD, Tamargo Barbeito TO. Effect of mechanical ventilation on intra-abdominal pressure in critically ill patients without other risk factors for abdominal hypertension: an observational multicenter epidemiological study. *Ann Intensive Care.* 2012;2 Suppl 1(Suppl 1):S22. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S22.
44. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2004;8(5):350-355. doi: 10.1186/cc2854Y.
45. Wauters J, Claus P, Brosens N, McLaughlin M, Hermans G, Malbrain M, et al. Relationship between abdominal pressure, pulmonary compliance, and cardiac preload in a porcine model. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:763181. doi: 10.1155/2012/763181.
46. Fahy BG, Barnas GM, Flowers JL, Nagle SE, Njoku MJ. The effects of increased abdominal pressure on lung and chest wall mechanics during laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 1995;81(4):744-750. doi: 10.1097/0000539-199510000-00015.
47. Malbrain ML, Wilmer A. The compartment syndrome: towards an understanding of the interactions between different compartments! *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1869-1872. doi: 10.1007/s00134-007-0843-4.
48. Pelosi P, Quintel M, Malbrain ML. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg.* 2007;62 Suppl 1:78-88.
49. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(2):156-171. doi: 10.1097/01.ccx.0000155355.86241.1b.
50. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Physiological and Pathophysiological Consequences of Mechanical Ventilation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(3):321-334. doi: 10.1055/s-0042-1744447.
51. Liao WC, Chen YH, Li HY, Wang TT, Lan P, Pan KH, et al. Diaphragmatic dysfunction in sepsis due to severe acute pancreatitis complicated by intra-abdominal hypertension. *J Int Med Res.* 2018;46(4):1349-1357. doi: 10.1177/0300060517747163.
52. Leduc D, De Troyer A. Dysfunction of the canine respiratory muscle pump in ascites. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102(2):650-657. doi: 10.1152/japplphysiol.00798.2006.
53. Moraes CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, et al. High positive end-expiratory pressure renders spontaneous effort noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(10):1285-1296. doi: 10.1164/rccm.201706-1244OC.
54. Jansen D, Jonkman AH, Vries HJ, Wennen M, Elshof J, Hoofs MA. Positive end-expiratory pressure affects geometry and function of the human diaphragm. *J Appl Physiol (1985).* 2021;131(4):1328-1339. doi: 10.1152/japplphysiol.00184.2021.
55. Lindqvist J, van den Berg M, van der Pijl R, Hooijman PE, Beishuizen A, Elshof J, et al. Positive end-expiratory pressure ventilation induces longitudinal atrophy in diaphragm fibers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):472-485. doi: 10.1164/rccm.201709-1917OC.
56. Horn AG, Baumfalk DR, Schulze KM, Kunkel ON, Colburn TD, Weber RE, et al. Effects of elevated positive end-expiratory pressure on diaphragmatic blood flow and vascular resistance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol (1985).* 2020;129(3):626-635. doi: 10.1152/japplphysiol.00320.2020.
57. 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):633-641. doi: 10.1007/s00134-015-3692-6.
58. Demoule A, Clavel M, Rolland-Debord C, Perbet S, Terzi N, Kouatchet A, et al. Neurally adjusted ventilatory assist as an alternative to pressure support ventilation in adults: a French multicentre randomized trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1723-1732. doi: 10.1007/s00134-016-4447-8.
59. de Haro C, Ochagavia A, López-Aguilar J, Fernandez-Gonzalo S, Navarra-Ventura G, Magrans R, et al. Patient-ventilator asynchronies during mechanical ventilation: current knowledge and research priorities. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(Suppl 1):43. doi: 10.1186/s40635-019-0234-5.
60. Amarelle L, Quintela L, Hurtado J, Malacrida L. Hyperoxia and lungs: what we have learned from animal models. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:606678. doi: 10.3389/fmed.2021.606678.
61. Quinn DA, Moufarrej RK, Volokhov A, Hales CA. Interactions of lung stretch, hyperoxia, and MIP-2 production in ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol (1985).* 2002;93(2):517-525. doi: 10.1152/japplphysiol.00570.2001.
62. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10131):1693-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
63. O'Leary AJ, Drummond SE, Edge D, O'Halloran KD. Diaphragm muscle weakness following acute sustained hypoxic stress in the mouse is prevented by pretreatment with N-acetyl cysteine. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:4805493. doi: 10.1155/2018/4805493.
64. Devlin J, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
65. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1326-1332. doi: 10.1097/01.CCM.0000215513.63207.7F.
66. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(4):R127. doi: 10.1186/cc9094.
67. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, Farias P, Murray A, Brace D, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):642-649. doi: 10.1007/s00134-015-3687-3.

Correspondencia:
Celina Del Toro Contreras
E-mail: dtc.celina@gmail.com