

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO
PROGRAMA DE GRADOS ACADÉMICOS



**“COMPORTAMIENTO DE LA VARIABILIDAD
DEL RITMO CARDÍACO DURANTE EL PROCESO
DE LIBERACIÓN DE LA VENTILACIÓN
MECÁNICA EN PACIENTES DE UNA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS”**

DANIEL ARELLANO SEPULVEDA

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS MENCIÓN FISIOLÓGÍA**

Director de Tesis: Dr. Marcelo Cano

**Dra. Julia Guerrero
Presidente Comité Mención**

Enero 2014

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por el candidato

DANIEL HUMBERTO ARELLANO SEPÚLVEDA

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Magister en Ciencias Biológicas** con **mención en Fisiología** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 8 de Enero de 2014

Prof. Dr. Marcelo Cano Capellacci

Director de Tesis

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

PROF. DR. RICARDO BULL

DR. RODRIGO CORNEJO R.

PROF. DR. JULIA GUERRERO

Presidente Comisión de Examen

*A Karen y a mis hijos Gabriel, Nicolás, Bastián y Matías,
quienes han tenido la paciencia y la comprensión durante todo
este proceso de aprendizaje que implicó el Magíster, y en especial
por el infinito amor que siempre me demuestran y comparten
conmigo...*

Daniel Arellano

AGRADECIMIENTOS

Quiero partir agradeciendo a todos los pacientes de la UPC del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y a sus familiares, que me permitieron llevar a cabo este estudio.

A mi amigo y tutor, Marcelo Cano, quien siempre me brindó su ayuda y apoyo incondicional, por su paciencia conmigo y mis horarios y, en especial, por siempre demostrar un tremendo entusiasmo en este proyecto, que incluso superaba el mío.

A mis profesores correctores de tesis, Julia Guerrero, Rodrigo Cornejo y Ricardo Bull, quienes me ayudaron a potenciar al máximo esta tesis gracias a sus consejos y correcciones.

A todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universidad de Chile, quienes siempre me brindaron su ayuda y comprensión durante la realización del estudio.

A los Kinesiólogos y alumnos que me ayudaron a realizar las evaluaciones, utilizando incluso sus horarios libres

INDICE

1. Resumen	3
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	7
3.1. Unidad de Cuidados Intensivos.....	9
3.2. Ventilación Mecánica.....	9
3.3. Liberación o Desconexión de la Ventilación Mecánica (<i>Weaning</i>).....	11
3.4. Fisiología Cardíaca y Electrofisiología.....	14
3.5. Sistema Nervioso Autónomo.....	18
3.6. Variabilidad del Ritmo Cardíaco.....	19
3.7. Métodos de Análisis de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco (VRC).....	20
- Análisis de Dominio de Tiempo.....	20
- Análisis de Dominio de Frecuencia.....	22
- Componentes Espectrales.....	23
- Métodos No Lineales	24
3.8. Liberación de la Ventilación Mecánica y VRC.....	26
4. Hipótesis de Trabajo.....	28
5. Objetivos:	
5.1. Objetivo General.....	28
5.2. Objetivos Específicos.....	28
6. Materiales y Método:	
6.1. Sujetos en estudio.....	29
6.2. Registro de Variables Fisiológicas.....	30

6.3. Equipos para Registro de Variables Fisiológicas	31
6.4. Análisis Estadístico.....	33
7. Resultados	34
7.1. Resultados Inter-grupos.....	35
7.2. Resultados Intra-grupos.....	39
8. Discusión	42
9. Conclusiones.....	48
10. Anexos:	
10.1. Protocolo de <i>Weaning</i>	49
10.2. Diagrama de Flujo del Protocolo de <i>Weaning</i>	53
10.3. Hoja de Registro de Protocolo de <i>Weaning</i>	54
10.4. Hoja de Resumen de Análisis de la VRC	55
10.5. Consentimiento Informado Facultad de Medicina U. de Chile.....	56
10.6. Consentimiento Informado Hospital Clínico U. de Chile.....	59
10.7. Definición de Parámetros de Ventilación Mecánica.....	62
10.8. Escala de sedo-analgésia de Riker.....	65
11. Bibliografía.....	66

RESUMEN

El tratamiento del paciente crítico es complejo debido a la necesidad de diversos sistemas de monitorización y soporte vital, como la ventilación mecánica (VM), que para su aplicación requiere la evaluación constante de diversas variables fisiológicas, especialmente cuando se requiere tomar la decisión de su retiro. Para facilitar esta tarea se han desarrollado predictores para determinar el éxito o fracaso de la discontinuación de la ventilación mecánica (*weaning*), pero la mayoría evalúa sólo la tolerancia respiratoria frente a una prueba ventilación espontánea en tubo T (PVE). La variabilidad del ritmo cardíaco (VRC) es una técnica fácil de realizar y que podría determinar también la tolerancia cardiovascular del paciente. El objetivo del presente estudio es evaluar la VRC en pacientes que tienen éxito y fracaso en la desconexión de la ventilación mecánica. MATERIALES Y MÉTODO: Se evaluaron 25 pacientes (edad $60,1 \pm 12,1$ años) en ventilación mecánica de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, sometidos un protocolo de *weaning*. 14 pacientes tuvieron una extubación exitosa (grupo éxito), y 11 pacientes fallaron una PVE (grupo fracaso). Se evaluaron parámetros de VRC, hemodinámicos e índice FR/Vt. Los pacientes fueron evaluados durante la aplicación de VM (CPAP+PS) y a los 10 (PVE10) y 60 minutos (PVE60) de comenzada una PVE. RESULTADOS: Al comparar los grupos, el grupo éxito requirió menor número de días en VM ($7,6 \pm 4,3$ versus $26,2 \pm 16,6$ días, $p=0,002$) y tuvo índices FR/Vt menores en todos los tiempos de medición (CPAP+PS: 32 vs 47 $\text{resp} \cdot \text{min}^{-1}/\text{L}$, $p=0,047$; PVE10: 48 vs 76 $\text{resp} \cdot \text{min}^{-1}/\text{L}$, $p<0,001$; PVE60: 46 vs 84 $\text{resp} \cdot \text{min}^{-1}/\text{L}$, $p<0,001$). También se encontró mayor VRC en el grupo éxito, especialmente al evaluar la potencia de baja frecuencia en CPAP+PS ($84,5$ vs $7,0 \text{ ms}^2$, $p=0,015$). En el grupo fracaso hubo una mayor frecuencia cardíaca a los 60 minutos de comenzada una PVE ($87,4$ vs $112,5$

latidos*min⁻¹, p=0.047). Al analizar los valores del grupo fracaso durante la VM, hubo un aumento significativo de la frecuencia cardíaca al comparar con PVE10 (105,4 vs 108,1 latidos*min⁻¹, p=0,041) y PVE 60 (105,4 vs 112,5 latidos*min⁻¹, p=0,004). También se encontró un aumento del índice FR/Vt a los 10 y 60 minutos de una PVE (45 vs 76 resp*min⁻¹/L, p<0,001 y 45 vs 84 resp*min⁻¹/L, p<0,001, respectivamente). El grupo fracaso también mostró un aumento de la potencia de baja frecuencia al comparar CPAP+PS y PVE60 (7,0 vs 55,0 ms², p<0,016). Con respecto al grupo éxito, sólo se encontró aumento significativo del índice FR/Vt en PVE10 y PVE 60 (32 vs 48 resp*min⁻¹/L, p=0,001 y 32 vs 46 resp*min⁻¹/L, p<0,026, respectivamente). CONCLUSIONES: La VRC se encuentra disminuida en pacientes que fracasan el proceso de *weaning*, incluso antes de realizar una PVE. El indicador de VRC más sensible es la potencia de baja frecuencia.

ABSTRACT

The treatment of critically ill patients is complex due to the need for various monitoring systems and life support systems, as mechanical ventilation (MV) that requires constant evaluation of various physiological variables, especially when it requires the decision of withdrawal. To facilitate this task, predictors for determining the success or failure of the discontinuation of mechanical ventilation (weaning) have been developed, but is evaluated mainly the respiratory tolerance associated to a requirement as a spontaneous breathing trial in T-tube (SBT). The heart rate variability is a easy technique to perform for assess the patient cardiovascular tolerance. The aim of this study is to evaluate the heart rate variability (HRV) in patients with success and failure in withdrawal from mechanical ventilation. MATERIALS AND METHOD: 25 patients were evaluated (age $60,1 \pm 12,1$ years) in mechanical ventilation from intensive care unit of Universidad de Chile Clinical Hospital, subjected to weaning protocol. 14 patients had a successful extubation (success group) and 11 patients who failed the SBT (failure group). The HRV, hemodinamics parameters and RR/Vt index were evaluated. The measurements was performed during the MV (CPAP+PS) and 10 (SBT10) and 60 minutes (SBT60) of SBT was started. RESULTS: When comparing the groups, the success group required fewer days in MV ($7,6 \pm 4,3$ vs $26,2 \pm 16,6$ days, $p=0,002$) and had RR/Vt index lower in all measurement times (CPAP+PS: 32 vs 47 breaths \cdot min $^{-1}$ /L, $p=0,047$; SBT10: 48 vs 76 breaths \cdot min $^{-1}$ /L, $p<0,001$; SBT60: 46 vs 84 breaths \cdot min $^{-1}$ /L, $p<0,001$). HRV was also found higher in the success group, especially when evaluating low-frequency power in CPAP+PS (84,5 vs 7,0 ms 2 , $p=0,015$). In the failure group had a higher heart rate at 60 minutes of SBT was started (87,4 vs 112,5 beats \cdot min $^{-1}$, $p=0,047$). When the failure group values were analyzed during the MV, there was a significant increase in heart rate when

compared with SBT10 (105,4 vs 108.1 beats*min⁻¹, p=0,041) and SBT60 (105.4 vs 112.5 beats*min⁻¹, p=0,004). The RR/Vt index increased to 10 and 60 minutes of SBT was also found (45 vs 76 breaths*min⁻¹/L, p<0,001 y 45 vs 84 breaths*min⁻¹/L, p<0,001, respectively). Failure group also showed a increase in low-frequency power to compare CPAP+PS and SBT60 (7,0 vs 55,0 ms², p<0,016). Regarding the success group, only significant increase in RR/Vt index in SBT10 and SBT60 was found (32 vs 48 breaths*min⁻¹/L, p=0.001 and 32 vs 46 breaths*min⁻¹/L, p<0.026, respectively). CONCLUSIONS: The HRV is decreased in patients who fail weaning process, even before performing SBT. The most sensitive HRV indicator is the low-frequency power.

INTRODUCCIÓN:

El soporte del paciente crítico en una unidad de cuidados intensivos (UCI) es complejo, debido a que estos pacientes se encuentran en riesgo vital, invadidos con diversos sistemas de monitorización y soporte vital, dentro de los cuales uno de los más utilizados es la ventilación mecánica (VM). Tanto la instauración de la ventilación mecánica, y en especial su retiro, necesita de toma de decisiones rápidas y acertadas, lo que requiere una adecuada evaluación del paciente, además de considerar ciertos parámetros fisiológicos específicos, ya que una desconexión tardía o precoz podría aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad del paciente crítico⁽¹⁾. La liberación de la ventilación mecánica (proceso conocido también como “*weaning*”) se define como el traspaso del trabajo respiratorio realizado por el ventilador mecánico nuevamente al paciente. Este proceso podría ser complicado en algunos pacientes, y puede llegar a ocupar el 40% del tiempo que el paciente se mantiene en VM⁽²⁾. Es imprescindible que el proceso de desconexión de la VM ocurra en el momento adecuado, para lo cual se han estudiado diversos parámetros fisiológicos con el fin de determinar su poder predictivo y, así, permitir la desconexión y la extubación segura y exitosa del paciente⁽³⁾.

Para facilitar la toma de decisiones durante este proceso se han diseñado diversos índices, los que debiesen tener algún grado de poder predictor de éxito⁽⁴⁾. Dentro de estos índices los más usados son el índice de respiración rápida y superficial (también conocido como índice FR/Vt o índice de Tobin)⁽⁵⁾ y la presión de oclusión (P0,1)⁽⁶⁾. Sin embargo, estos índices no predicen la tolerancia cardiovascular o de adaptación del corazón al aumento del trabajo respiratorio que implica la prueba de ventilación espontánea (PVE), por ello sería importante contar con algún parámetro que pudiera predecir la tolerancia cardiovascular ante el esfuerzo generado por una PVE y eventualmente, predecir el éxito de esta misma.

Se ha utilizado el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC), una técnica no invasiva, como un índice de la capacidad de respuesta del organismo al trabajo físico⁽⁷⁾. La VRC entrega además, mediante diversas técnicas de análisis, información respecto de la influencia de la actividad del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal⁽⁸⁾. Su utilidad se encuentra claramente establecida en algunas circunstancias, como la valoración del riesgo en la cardiopatía isquémica, en el seguimiento de la insuficiencia cardíaca y el diagnóstico precoz de la neuropatía diabética⁽⁸⁾.

Evaluar el comportamiento de la VRC durante el proceso de *weaning*, donde el paciente se ve enfrentado a una verdadera prueba de esfuerzo respiratorio y cardiovascular, es crucial para comprender la tolerancia de los pacientes a la desconexión del soporte ventilatorio, incluso podría tener un valor como índice predictor de éxito de extubación.

El objetivo de este estudio es conocer el comportamiento de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco (VRC) durante una prueba de respiración espontánea realizada usando tubo T, en pacientes que se encuentren en período de liberación de la ventilación mecánica.

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS:

La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es aquella dependencia hospitalaria destinada a proporcionar cuidado permanente y oportuno a pacientes críticos inestables o pacientes que requieren monitorización continua. Se caracteriza por contar con residencia médica permanente, así como tecnología de alta complejidad, solamente disponibles en estas unidades. Dentro de las estrategias de soporte vital propio de las unidades de cuidados intensivos está la aplicación de la asistencia ventilatoria mecánica⁽⁹⁾. La ventilación mecánica ha sido uno de los mayores avances de la medicina intensiva en los últimos tiempos, cambiando el perfil de la atención de los pacientes con insuficiencia respiratoria grave. Actualmente es imposible pensar en el tratamiento de procesos fisiopatológicos agudos graves sin tener en consideración el apoyo vital de la ventilación mecánica como elemento de soporte hasta que el paciente pueda realizar nuevamente la función ventilatoria normal⁽¹⁰⁾.

Ventilación Mecánica:

El propósito de la ventilación mecánica es reemplazar la función ventilatoria realizada por los músculos respiratorios para mantener los niveles de CO₂ y O₂ arteriales dentro de parámetros aceptables. Los ventiladores mecánicos (VM) son capaces de insuflar flujo y volumen de gas al paciente, debiendo generar un gradiente de presión suficiente para vencer las resistencias impuestas por el sistema respiratorio (elastancia pulmonar y resistencia de la vía aérea)⁽¹¹⁾.

Desde un punto de vista fisiológico, los objetivos de la ventilación mecánica se han definido en tres grandes puntos⁽¹²⁾:

1. Apoyar el intercambio gaseoso, tratando de mantener los valores de ventilación alveolar (PaCO_2 , pH) y de oxigenación arterial (PaO_2 , SaO_2) dentro de valores aceptables según la condición del paciente.
2. Aumentar el volumen pulmonar, tanto el volumen pulmonar inspiratorio (a través del uso de un volumen corriente o presión inspiratoria), como el volumen pulmonar espiratorio (a través del uso de una presión positiva espiratoria que aumenta la capacidad residual funcional).
3. Disminuir el trabajo respiratorio del paciente, con el fin de evitar la sobrecarga de los músculos respiratorios y la aparición de fatiga.

La ventilación mecánica puede ser aplicada en el paciente de manera invasiva y no invasiva: la ventilación mecánica invasiva (VMI), es aquella que se aplica a través de una vía aérea artificial (tubo endotraqueal o traqueostomía), mientras que la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) no requiere invadir la vía aérea del paciente, y solo necesita como interface con el paciente el uso de una máscara adecuada para esta función⁽¹⁰⁾. La VM puede ser aplicada a través de modos controlados por volumen o por presión⁽¹⁵⁾.

Modalidades ventilatorias tradicionales

Las modalidades ventilatorias (o modos) corresponden a las formas a través de la cual el VM entregará flujo de gas al paciente, con mayor o menor cooperación por parte de éste. Los modos ventilatorios más conocidos y utilizados son: Asistido/Controlado (A/C), Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) y presión de soporte (PS)⁽¹⁴⁾.

Liberación o desconexión de la ventilación mecánica (*weaning*):

La liberación de la ventilación mecánica, proceso también conocido como “*weaning*”, es definido como el proceso a través del cual ocurre la transferencia gradual del trabajo respiratorio realizado por el ventilador mecánico al paciente, generalmente en pacientes que se encuentran por más de 48 horas con soporte ventilatorio⁽¹⁵⁾. La liberación de la ventilación mecánica es un proceso gradual que puede tomar un período de tiempo importante, incluso podría llegar a ocupar hasta el 40% de todo el tiempo que el paciente requirió estar conectado a ventilación mecánica.

En el paciente ventilado mecánicamente es de vital importancia determinar el momento preciso para la desconexión del ventilador mecánico, dado que la extubación precoz en un paciente que aún no está preparado para asumir el trabajo respiratorio total, puede resultar en la necesidad de volver al soporte ventilatorio mecánico con intubación orotraqueal. Se sabe que el volver a intubar un paciente que requiere de soporte ventilatorio mecánico invasivo se asocia a un mayor riesgo de mortalidad (hasta 5 veces más)⁽¹⁶⁾. Por otra parte, una desconexión tardía implica la mantención innecesaria del paciente en ventilación, lo cual aumenta el riesgo de infección nosocomial, lesiones de la vía aérea y aparición de factores psicológicos adversos, como ansiedad⁽¹⁶⁾. Dentro de los factores que influyen durante el *weaning*, la fatiga muscular la principal causa de fracaso en la desconexión del paciente de la ventilación mecánica, Reid et al.⁽¹⁷⁾ encontraron en un modelo animal sometido a fatiga respiratoria del diafragma que estos animales sufrían destrucción y desorganización de la estructura muscular primaria, lo cual potencia y perpetúa la fatiga. Mecanismos similares podrían estar participando en la fisiopatología de la fatiga ventilatoria en humanos, por ejemplo, estados patológicos que generen aumento de la carga ventilatoria por compromiso de la mecánica tóraco-pulmonar.

Para determinar si un paciente está en condiciones de ser desconectado del ventilador mecánico, se debe realizar una evaluación de la función de la bomba ventilatoria, en la que se debe considerar la capacidad de ésta para mantener la ventilación espontánea. Ello depende de la indemnidad de los centros respiratorios, de las vías de conducción del estímulo nervioso y de los músculos efectores⁽¹⁸⁾. Se debe considerar también las demandas ventilatorias, asociadas a la mecánica tóraco-pulmonar, espacio muerto y producción de CO₂. Por último, se deben evaluar aspectos psicológicos del paciente, tales como dolor y ansiedad, entre otros.⁽¹⁹⁾

La evaluación de la capacidad de la musculatura respiratoria para mantener la ventilación está basada en pruebas de ventilación espontánea (PVE), definidas como períodos donde el paciente respira con un apoyo ventilatorio mínimo o sin éste, ya sea usando una presión de soporte baja (< 7 cmH₂O) o un sistema de tubo T con aporte de un flujo aéreo rico en oxígeno. La duración de estas PVE puede variar de 30 a 120 minutos⁽²⁰⁾.

Las estrategias y/o modos ventilatorios utilizados para realizar una PVE durante el *weaning* han sido variadas. En estudios de Brochard y Esteban, los métodos más conocidos para realizar una PVE han sido el uso de tubo T y la Presión de Soporte^(21,22), descartándose la ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) como modalidad de *weaning*. Ambos autores refieren resultados favorables utilizando pruebas de ventilación espontánea, realizadas con un soporte ventilatorio bajo (o sin éste), por períodos de 30 a 120 minutos⁽²⁰⁾.

Con el fin de apoyar la toma de decisiones en la liberación de la ventilación mecánica, se han desarrollado diversos parámetros predictores de éxito de la desconexión del VM, de los cuales el más utilizado es el índice de respiración rápida y superficial (también conocido como índice FR/VT, o de Tobin), que se calcula dividiendo la frecuencia respiratoria por el volumen corriente (expresado en litros)⁽²³⁾. Este índice tiene un valor crítico de 105: valores sobre 105 indican bajas probabilidades de éxito en la desconexión del ventilador mecánico, mientras que

valores bajo éste indican mayor probabilidad de éxito en la desconexión del paciente y, por lo tanto, menor riesgo de reintubación.

Si el paciente logra mantener la ventilación espontánea sin necesidad de intubación y ventilación mecánica sobre 48 horas, el proceso de *weaning* se considera exitoso. Si el paciente requiere VM dentro de un lapso menor de tiempo, se considera fracaso del *weaning*⁽²⁴⁾.

Se han desarrollado innumerables estrategias de liberación de la ventilación mecánica, con resultados variables, pero como principal conclusión se obtiene que lo más importante para tener éxito en el proceso de liberación de la ventilación mecánica es poder desarrollar una estrategia que permita un procedimiento lógico, racional y secuenciado, que termine con la desconexión exitosa del paciente del ventilador⁽²⁵⁾.

Basado en este concepto se han desarrollado distintos protocolos para objetivar el momento adecuado para realizar la desconexión exitosa del paciente del ventilador mecánico, apareciendo desde los años noventa protocolos guiados por kinesiólogos o terapeutas respiratorios. Ely y cols.⁽²⁶⁾ demostraron que con un protocolo metódico y progresivo, guiado por terapeutas respiratorios podía disminuir la permanencia en ventilación mecánica, al compararse con el procedimiento guiado por la experiencia y el criterio clínico. Además de disminuir los días de ventilación mecánica, también logró disminuir el tiempo de *weaning* y los costos de mantener un paciente en una Unidad de Pacientes Críticos. Por otro lado se demostró una disminución en la incidencia de complicaciones, como la reintubación, necesidad de traqueotomía o ventilación prolongada (>21 días).

En el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, durante un año (Junio de 2002 a Junio de 2003) comparamos un protocolo de *weaning* realizado por kinesiólogos con el *weaning* tradicional realizado en la Unidad de Pacientes Críticos y basado en el criterio médico. Se

estudiaron 96 pacientes (45 grupo protocolo y 51 grupo control) y los resultados mostraron una disminución significativa de los días de ventilación (16,9 v/s 9,2 días) y de sus complicaciones, tales como disminución de la incidencia de reintubación de 21,6 a 11,1%, necesidad de traqueotomía de 21,6 a 8,9% y necesidad de ventilación mecánica por más de 21 días de 17,6 a 8,9%^(27,28).

Como se mencionó anteriormente, estos índices no logran predecir la tolerancia cardiovascular al aumento del trabajo respiratorio durante una prueba de ventilación espontánea (PVE), por lo cual sería importante considerar algún parámetro que pueda evaluar mejor esta condición. Bajo estas circunstancias la variabilidad del ritmo cardíaco podría ser de utilidad en la evaluación de la condición cardiovascular de un paciente sometido a una prueba de ventilación espontánea.

FISIOLOGÍA CARDÍACA Y ELECTROFISIOLOGÍA:

La contracción de los miocardiocitos se produce como consecuencia de la propagación del potencial de acción por su sarcolema y por los túbulos transversales. En condiciones fisiológicas, el potencial de acción se genera en las células automáticas del nodo sinusal (NSA) y se propaga a través del sistema excito-conductor y de los sincicios contráctiles de aurículas y ventrículos. Las células del NSA constituyen normalmente el marcapaso del corazón, debido a que poseen el mayor automatismo entre los miocardiocitos. Dicho automatismo se debe a las propiedades del conjunto de canales y transportadores que las células marcapaso expresan en sus membranas y que les permiten depolarizarse espontáneamente durante la diástole (prepotencial, PPT)⁽²⁹⁾. Durante el PPT, el potencial del sarcolema aumenta desde el potencial diastólico máximo (PDM) hasta el potencial umbral de los canales de calcio tipo L, disparando el potencial de acción⁽³⁰⁾. Aunque el PPT se produce

espontáneamente, la actividad de varios canales de la célula marcapaso es modulada, entre otros, por el sistema nervioso autónomo, tanto simpático como parasimpático, modificando así la frecuencia cardíaca⁽³¹⁾.

Al analizar el curso temporal del potencial de membrana de una célula automática del NSA, se puede observar que la fase de depolarización del potencial de acción se produce por la apertura de canales de Ca^{++} de tipo L cuando la membrana alcanza el potencial umbral (-40mV) (Figura 1). La fase de repolarización del potencial de acción se produce por apertura de canales de potasio (K^+) sensibles al potencial eléctrico, los que permiten la salida de K^+ de la célula, llevando el potencial de membrana hasta el PDM (-60mV). Esta repolarización de la célula provoca tanto el cierre de los canales que la repolarizan como la activación de los canales modulados por nucleótidos cíclicos (HCN), los que conducen cationes monovalentes sin discriminar entre el sodio (Na^+) y el K^+ . Ambos procesos producen una corriente neta de entrada, la que explica la primera parte del PPT. En la última parte del PPT se activan además canales de calcio de tipo T, aunque por tiempos breves, ya que tienen una inactivación rápida; el ingreso de Ca^{++} por dichos canales llevan el potencial de membrana hasta el umbral de apertura de los canales de Ca^{++} de tipo L, repitiéndose en ciclo⁽³²⁾.

La frecuencia de depolarización de las células marcapaso del NSA (y por lo tanto la frecuencia cardíaca) depende principalmente de la duración del PPT, la cual depende esencialmente de las siguientes variables: (Figura 2)⁽³²⁾

- **La negatividad que alcance el potencial diastólico máximo.** Mientras más negativo sea el PDM, más tiempo se demorará el potencial de membrana en llegar al potencial de apertura de los canales de calcio de tipo L, disminuyendo la frecuencia cardíaca. La estimulación vagal activa canales de K^+ sensibles a acetilcolina, llevando el PDM a valores más negativos, disminuyendo así la frecuencia cardíaca.

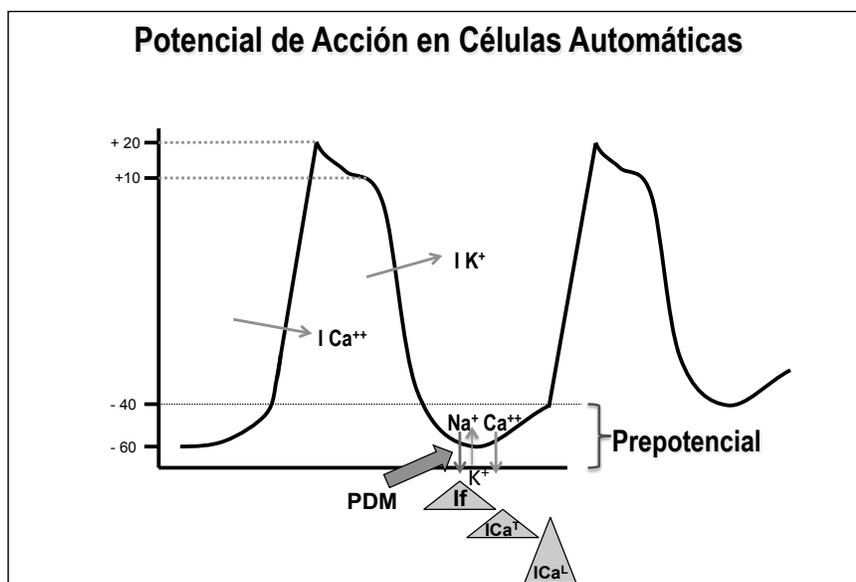


Figura 1. Potencial de acción de las células del nodo sinusal. Abreviaturas: PDM, potencial diastólico máximo; $I_{Ca^{++}}$, corriente de entrada de calcio (canales L, igual que I_{Ca^L}); I_{K^+} , corriente de salida de potasio; I_f , corriente de entrada de sodio; I_{Ca^T} , corriente de entrada de calcio (mediada por canales de calcio tipo T).

- **Pendiente del PPT.** A mayor pendiente del PPT, el potencial de membrana llegará más rápidamente al umbral de apertura de los canales de Ca^{++} tipo L, acortando la duración del PPT y, por ende, la frecuencia de potenciales de acción. La pendiente del PPT depende de cuánto tiempo se abran los canales HCN: a mayor tiempo de apertura, mayor corriente de entrada y el potencial se hace positivo más rápidamente. La respuesta al potencial eléctrico de los canales HCN se modula mediante los niveles intracelulares de AMP cíclico: la unión de AMP cíclico al extremo carboxilo terminal del péptido que forma el canal desplaza la curva de activación de estos canales a potenciales menos negativos, en cambio la actividad parasimpática favorece el cierre precoz de estos canales, disminuyendo la pendiente del PPT y, por lo tanto, la frecuencia cardíaca.
- **Umbral de apertura de los canales de Ca^{++} tipo L.** La estimulación simpática produce aumento del AMP cíclico intracelular, el cual activa una proteinkinasa que

fosforila los canales de Ca^{++} tipo L, haciéndolos más propensos a su apertura con potenciales de acción más negativos. Estos eventos generan una depolarización de la célula precoz, aumentando la frecuencia cardíaca. La actividad parasimpática genera el efecto contrario.

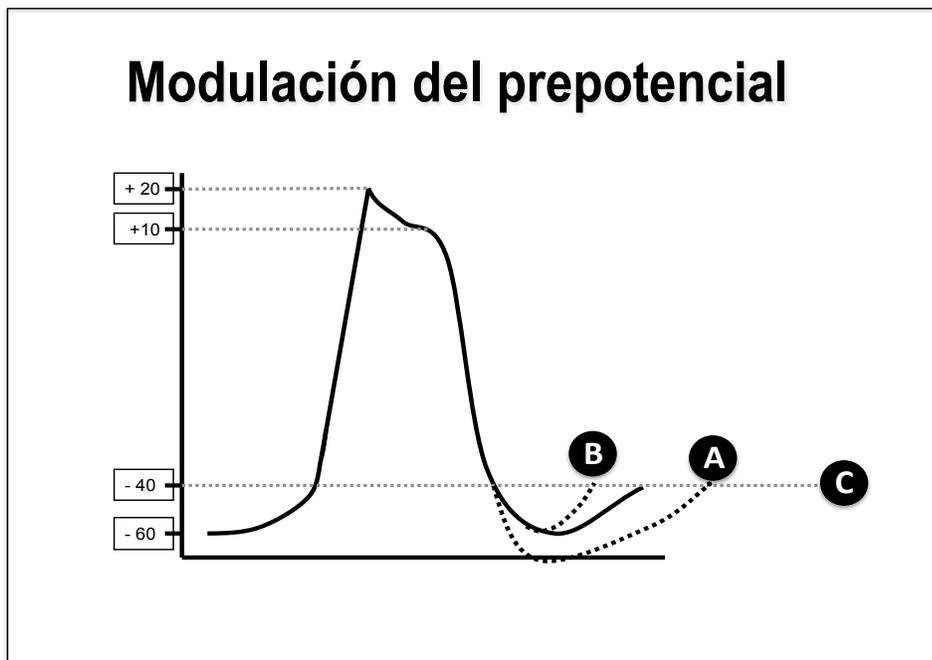


Figura 2. Modulación del prepotencial y de la frecuencia de depolarización. A. Modificación de la pendiente. B. Modificación del potencial diastólico máximo. C. Modificación del umbral de depolarización.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO:

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) está constituido por el sistema simpático y parasimpático. La actividad del SNA simpático es activada en respuesta a estrés y al ejercicio, y produce un aumento en la frecuencia cardíaca (FC) por aumento en la frecuencia de descarga de las células automáticas del NSA⁽³³⁾. La actividad parasimpática puede ser gatillada por la actividad o respuesta de órganos internos, trauma y reacciones alérgicas, y disminuye la frecuencia de disparo de las células marcapasos y la FC, proporcionando un equilibrio en la función autonómica⁽³⁴⁾.

El funcionamiento rítmico y alternante de la actividad autonómica del sistema simpático y parasimpático permite la modulación de la FC. La actividad simpática está asociada a rango de frecuencia de modulación bajas (0,04 – 0,15 Hz), mientras que la actividad parasimpática está asociada con rangos de frecuencia de modulación más altos (0,15 – 0,4 Hz)⁽³⁵⁾. Estas distintas frecuencias de modulación están determinadas por el tiempo de acción y recaptura del neurotransmisor respectivo: el sistema simpático libera epinefrina y norepinefrina como neurotransmisor, y el tiempo de recaptura o aclaramiento sanguíneo es relativamente lento, por lo que tiene un efecto más prolongado, lo que genera frecuencias de modulación más lentas. En cambio, la actividad generada por el neurotransmisor parasimpático (acetilcolina) tiene un efecto menor en el tiempo, debido a la presencia en el NSA de altos niveles de acetilcolinesterasa, enzima que hidroliza e inactiva rápidamente al neurotransmisor. Esto determina que la frecuencia de modulación parasimpática sea más corta⁽³⁶⁾.

La actividad del sistema nervioso autónomo sobre el NSA generalmente tiene un predominio de la actividad colinérgica (parasimpática), limitando la producción de AMP cíclico y generando una mayor corriente de salida de potasio, lo que genera una mayor hiperpolarización de la célula, reduciendo así la frecuencia de gatillo del NSA y la FC⁽³⁶⁾.

VARIABILIDAD DEL RITMO CARDIACO:

La Variabilidad del Ritmo Cardíaco (VRC) corresponde a la variación en el tiempo que transcurren entre despolarizaciones cardíacas consecutivas, y depende directamente de la regulación extrínseca de la frecuencia cardíaca (FC) dada por la relación y balance del tono simpático y parasimpático⁽³⁷⁾. La VRC refleja la capacidad que tiene el corazón de adaptarse a los cambios, captando estímulos no predecibles y respondiendo rápidamente a ellos. Por lo tanto, este índice permite evaluar la salud integral del corazón, así como el estado del sistema nervioso autónomo, responsable de la regulación de la actividad cardíaca. La VRC es un fenómeno normal, debido a la regulación neural del corazón y del sistema circulatorio. En las últimas décadas y con la aparición de nuevas tecnologías se ha logrado facilitar la obtención y análisis de estos datos.

Como se mencionó anteriormente, la FC es regulada por el balance entre la actividad del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático, por ejemplo, un aumento de la actividad simpática y/o disminución de la actividad parasimpática producirá taquicardia. En cambio, la disminución del tono simpático y/o aumento del tono parasimpático llevará al fenómeno contrario: bradicardia⁽³³⁾.

La aplicación más importante del análisis de la VRC se ha dado en la vigilancia de pacientes diabéticos o post-infarto agudo al miocardio. El análisis de la VRC entrega información del balance autonómico simpático-parasimpático y del riesgo de presentar muerte súbita en este tipo de pacientes⁽³⁵⁾. Además de entregar información importante, la medición de la VRC es fácil de realizar, no invasiva y posee buena reproducibilidad si es medida bajo condiciones estandarizadas.

MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LA VRC:

Análisis en el Dominio de Tiempo:

Entre los métodos existentes para la evaluación de la VRC, probablemente el análisis de dominio de tiempo es uno de los métodos más sencillos, donde se puede estudiar la FC instantánea en un momento determinado o intervalos de ciclos sucesivos normales⁽³⁸⁾. En un registro continuo se puede detectar cada complejo QRS, la FC instantánea o el intervalo conocido como normal a normal (o intervalo RR: distancia entre dos complejos QRS), que corresponde a todos los intervalos que existen entre complejos QRS adyacentes, resultantes de una depolarización del nodo sinusal⁽³⁹⁾. En condiciones normales, estas mediciones pueden ser realizadas y calculadas de intervalos RR que ocurren en una ventana de tiempo determinada, que pueden ir de 5 minutos a registros de 24 horas.

Entre las mediciones que se pueden determinar están la media de intervalos RR, la FC media, la diferencia entre el intervalo RR más largo y más corto, etc. Entre los métodos estadísticos para evaluar la VRC, se encuentran⁽³⁹⁾:

- derivados de los intervalos RR o de la FC instantáneas
- derivados de las diferencias entre intervalos RR.

Basado en esto, y a partir de registros de intervalos RR originales, se puede calcular un número de parámetros para el análisis de la VRC (Tabla 1)⁽⁴⁰⁾:

- SDNN: Desviación estándar del intervalo RR. Desde el punto de vista estadístico, corresponde a la raíz cuadrada de la varianza, la que matemáticamente es igual al poder total del análisis espectral, por lo tanto, la SDNN reflejaría todos los componentes cíclicos responsables de la variabilidad del período registrado.
- SENN: corresponde al error estándar o error estándar de la media, y corresponde a una estimación de la desviación estándar de la distribución de las medias de las muestras.

- SDD: Desviación estándar de las diferencias entre intervalos RR adyacentes.
- SDANN: Desviación estándar del promedio de intervalos RR, que se calcula generalmente en 5 minutos y es estimada de los cambios en la FC debido a ciclos de no más de 5 minutos.
- Índice SDNN: promedio de las desviaciones estándar de los intervalos RR calculados en 24 horas.
- RMSSD: Desviación estándar de la raíz cuadrada de los promedios entre los intervalos RR consecutivos
- NN50: el número de intervalos RR sucesivos cuya diferencia es mayor a 50 ms
- pNN50%: el número de intervalos RR sucesivos cuya diferencia es mayor a 50 ms, expresado como porcentaje del número total de intervalos RR analizados.

Estos parámetros tienen su mayor utilidad en registros a largo plazo⁽³⁵⁾.

También se pueden utilizar métodos geométricos para realizar un análisis de dominio de tiempo. En este caso se muestran los intervalos RR en patrones geométricos, como por ejemplo el índice triangular, medida donde se representa en el eje X la longitud del intervalo RR y en el eje Y se representa el número de cada longitud de intervalo RR. Otra forma de análisis geométrico es el histograma de interpolación triangular del intervalo RR (TINN), el cual tiene una alta correlación con la desviación estándar de todos los intervalos RR^(41,42).

Análisis de Dominio de tiempo		
Variable	Unidades	Valor Normal
Medidas Estadísticas		
SDNN	ms	30.0
SENN	ms	4.12
SDSD	ms	36.6
RMSSD	ms	33.3
Medidas Geométricas		
Indice triangular RR		0.011
TINN	ms	20.0

Tabla 1. Valores normales de parámetros de Análisis de Dominio de tiempo de VRC. (De referencia 39)

Análisis en el Dominio de Frecuencia:

Los métodos de dominio de tiempo son simples del punto de vista computacional, pero tienen poca capacidad de discriminar entre las influencias simpáticas y parasimpáticas sobre la VRC⁽³⁹⁾. Estos estudios de VRC emplean un periodograma o transformada rápida de Fourier (TRF) para determinar la estimación de potencia de la densidad espectral (PDE). El PDE proporciona la información básica de cómo el poder (varianza) se distribuye en función de la frecuencia. Independiente del método utilizado, el PDE de una señal sólo puede ser estimada usando los algoritmos matemáticos adecuados.

Los métodos para realizar el cálculo del PDE se pueden clasificar en paramétricos y no paramétricos, ambos con resultados comparables:

Los métodos no paramétricos se caracterizan por⁽⁴³⁾:

- la simplicidad del algoritmo usado (en la mayoría de los casos se usa la transformada rápida de Fourier).
- alta velocidad de procesamiento

Por su parte, los métodos paramétricos se van a caracterizar porque:

- Los componentes espectrales se pueden distinguir en forma independiente de las bandas de frecuencias preseleccionadas.
- Fácil post-procesamiento del espectro con un cálculo automático de componentes de potencia de baja y alta frecuencia (BF, AF), con fácil identificación de la frecuencia central de cada componente.
- Logra estimar de manera exacta del PDE, aún con un número pequeño de muestras.

Componentes Espectrales:

Entre los componentes espectrales a estudiar, existen aquellos realizados con registros de largo y corto plazo. Los registros de largo plazo son aquellos análisis espectrales usados para evaluar secuencias de intervalos RR de períodos de 24 horas, en cambio, los análisis de corto plazo emplean tiempos de registros cortos de 2 a 5 minutos, y serán éstos los que utilizaremos en el presente estudio^(44,45). De estos registros a corto plazo, los principales componentes espectrales a estudiar son:

- Componente de muy baja frecuencia (MBF)
- Componente de baja frecuencia (BF)
- Componente de alta frecuencia (AF)

Las mediciones de estos componentes de potencia se expresan en valores absolutos de potencia (milisegundos al cuadrado, ms^2) o en unidades normalizadas (un), que corresponden al valor relativo de cada componente de poder en proporción al poder total menos el componente de poder MBF. (Tabla 2)

Análisis de Dominio de Frecuencia		
Variable	Unidades	Valor Normal
Potencia total	ms ²	3466 ± 1018
BF	ms ²	1170 ± 416
AF	ms ²	975 ± 203
BF	un	54 ± 4
AF	un	29 ± 3
Relación BF/AF		1,5 - 2,0

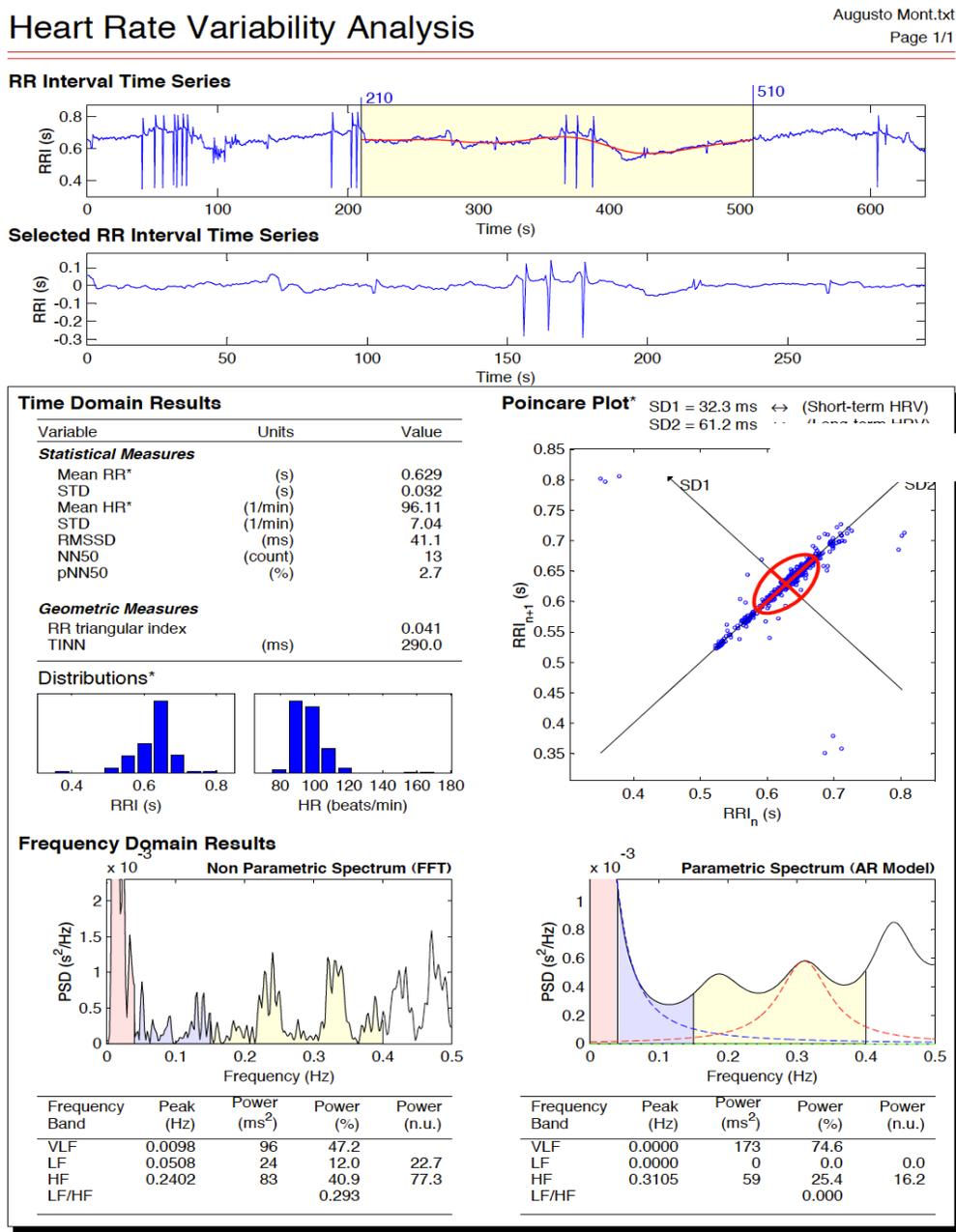
Tabla 2. Valores normales de parámetros de Análisis de Dominio de frecuencia de VCR. (referencia 39)

El espectro de la señal de la VRC se calcula generalmente ya sea desde el tacograma de intervalo RR (RR duración en función del número de latidos progresiva), interpolando una serie de eventos discretos, u obteniendo una señal continua en función del tiempo. Actualmente existen programas específicos para el análisis de estos datos, a través de métodos paramétricos y no paramétricos. (Figura 3)

Métodos no lineales:

Teniendo en cuenta los complejos sistemas de control del corazón es lógico suponer que en la génesis de la VRC están implicados mecanismos no lineales. Los métodos no lineales permiten una fácil y rápida estimación de señales dinámicas, sin embargo aún es difícil la interpretación fisiológica de sus resultados. Los métodos más usados para este análisis incluyen la entropía de la muestra (SampEn) y la evaluación visual a través del gráfico de Poincaré⁽³⁵⁾. Para este análisis gráfico cada valor de la serie de tiempo original (RR) se representa en relación al valor de la serie de inmediatamente posterior, para un segmento predeterminado. El gráfico puede ser cuantificado mediante los valores de dos desviaciones estándar: SD1 y SD2, como indicadores de dispersión de un número determinado de puntos. SD2 se define como la dispersión de los puntos de la línea de identidad, mientras que SD1 es

definida como la dispersión de los puntos perpendiculares a la línea de identidad en relación al centro del gráfico de Poincaré⁽³⁵⁾. (Figura 3)



10-Sep-2010 - HRV Analysis Software v1.1.SP1

*Results are calculated from the non-detrended selected RRI signal.

Figura 3. Análisis de VRC con métodos paramétricos y no paramétricos, usando software Kubios de Evaluación de VRC de la Universidad de Kuopio, Finlandia

LIBERACION DE LA VENTILACION MECANICA Y VRC:

La PVE implica un esfuerzo al paciente, el cual va acompañado de un aumento del trabajo respiratorio y del consumo de oxígeno, especialmente en los pacientes que generalmente fracasan esta prueba, donde se producen cambios en la mecánica tóraco-pulmonar, por lo que aumentan aún más el trabajo respiratorio⁽⁴⁶⁾. En los pacientes sometidos a una PVE se ha observado una actividad simpática aumentada, que incluso puede llegar a duplicar los niveles plasmáticos de catecolaminas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)^(47,48). Esta mayor respuesta adrenérgica también puede generar un aumento en la presión arterial y, por lo tanto, en la post-carga del ventrículo izquierdo⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, estos pacientes aumentan la FC, lo cual puede aumentar aún más el consumo de oxígeno, tanto sistémico como miocárdico, especialmente si existe una cardiopatía de base.

La hipoxemia, hipoxia y la hipercapnia también pueden contribuir a la liberación de catecolaminas, lo cual puede acrecentar la actividad simpática en los pacientes sometidos a PVE⁽⁵⁰⁾. Es necesario considerar también que la suspensión de la VM y la reinstauración de la respiración espontánea a presión negativa puede aumentar el retorno venoso. Este fenómeno genera, especialmente en pacientes portadores de cardiopatía, un aumento del volumen de llenado del ventrículo izquierdo, lo cual puede llevar a aumento de la post-carga y del estrés de la pared del miocardio, estimulando una mayor actividad adrenérgica⁽⁵¹⁾.

Numerosos estudios han tratado de identificar las variables asociadas a la incapacidad de mantener la ventilación independiente entre las cuales se debería considerar la evaluación del control autonómico, ya que entrega información importante de los desbalances fisiológicos a los que está sometido el corazón⁽⁵²⁾. Dado que la desconexión de la VM representa la transición desde la ventilación mecánica a la respiración espontánea y está asociado a

cambios en la actividad autonómica, es esperable que ocurran cambios en la VRC durante el proceso de liberación de la ventilación mecánica.

A pesar del reconocimiento de que el proceso de liberación de la VM está asociado a cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo, son escasos los estudios que documenten la relación entre estas alteraciones y la VRC⁽⁵³⁾, por lo tanto la VRC podría resultar ser un método fiable para ser aplicado en los pacientes bajo evaluación de su capacidad para mantener la respiración espontánea de manera independiente⁽⁵³⁾.

Estudios de Shen et al.⁽⁵⁴⁾ muestran disminución estadísticamente significativa de los componentes espectrales de alta y baja frecuencia en pacientes en proceso de *weaning* al pasar de modos controlados a respiración espontánea, y empeoramiento en la actividad autonómica vagal en el grupo que fracasaba el proceso de *weaning*.

Según el planteamiento expuesto, se hace necesario estudiar nuevos parámetros que evalúen la condición física del paciente y su tolerancia a un aumento del trabajo cardiovascular, y no solo la tolerancia desde un punto de vista respiratorio. Es por esto que el presente estudio busca demostrar la relación que existe entre el comportamiento de la VRC y el resultado de un proceso de liberación de la ventilación mecánica.

HIPOTESIS: Los pacientes que fracasan una PVE o presentan un *weaning* fallido tendrían una menor VRC que los pacientes que superan con éxito esta prueba.

OBJETIVOS:

Objetivo General:

- Evaluar la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes que tienen éxito y fracaso en la desconexión de la ventilación mecánica.

Objetivos Específicos:

- Comparar la VRC en el dominio de tiempo durante la respiración espontánea con y sin soporte ventilatorio.
- Comparar la VRC en el dominio de frecuencia con y sin soporte ventilatorio (Presión de Soporte y tubo T).
- Relacionar los valores de VRC en el dominio de frecuencia en todas las condiciones evaluadas con el éxito o fracaso de la desconexión del ventilador mecánico.

MATERIALES Y MÉTODO:

Sujetos: Se evaluó 25 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (edad $60,1 \pm 12,1$ años, 14 hombres, 11 mujeres, APACHE II 16 ± 3), sometidos a VM invasiva por más de 48 horas y que se encontraban en condiciones clínicas para realizar una prueba de ventilación espontánea (PVE). Se incluyó en el estudio aquellos pacientes que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes ventilados mecánicamente en forma invasiva por más de 48 horas y en proceso de desconexión del ventilador mecánico.
- Estables hemodinámicamente, sin drogas vasoactivas o vasopresoras.
- Sin sedación o con estado de vigilia (escala de sedo-analgésia de Riker 3-4) (anexo 10.8.)

Fueron considerados los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes sin respiración espontánea
- Arritmias (lentas o rápidas)
- Herida o lesión en la región torácica que no permita la instalación del equipo de registro de VRC.
- Laparotomía abierta
- Paciente neuro-quirúrgico o con lesión y/o patología de sistema nervioso central.
- Paciente o familiar que se negara a firmar consentimiento informado.

Los pacientes fueron sometidos al protocolo de desconexión de la ventilación mecánica (Basado en protocolo de *weaning* de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile), mediante una prueba de ventilación espontánea, donde al paciente se

le hace respirar espontáneamente sin asistencia ventilatoria, sólo con un aporte de oxígeno adicional (tubo T), por un lapso de 60 minutos (ver anexo 1). Los pacientes que toleran adecuadamente una PVE de 60 minutos sin aparición de parámetros de falla fueron desconectados del ventilador y extubados. Se consideró *weaning* exitoso cuando los pacientes toleraban la desconexión de la VM invasiva y la extubación por un período al menos de 48 horas. Se consideró fracaso del *weaning* bajo las siguientes condiciones:

- Pacientes que no toleraban una PVE y debían ser reconectados al ventilador.
- Pacientes que a pesar de haber sido extubados y desconectados del ventilador, requirieron ser reintubados y conectados a VM dentro de las primeras 48 horas post-extubación.

Para el posterior análisis de los datos, los pacientes fueron separados entre aquellos que tuvieron un proceso de *weaning* exitoso (Grupo éxito) y aquellos que lo fallaron (Grupo fracaso).

Registro de variables fisiológicas: Los pacientes fueron evaluados mediante registro del intervalo RR en los siguientes tiempos:

- Durante la ventilación basal en un modo de Presión de Soporte + CPAP (Presión Positiva Continua en la Vía Aérea) (PS+CPAP).
- A los 10 minutos de comenzada la PVE en tubo T (PVE10)
- A los 60 minutos posteriores al comienzo de esta prueba. (PVE60)

El tiempo de cada registro tuvo una duración de 5 minutos.

Además de medir la FC y el intervalo RR, se realizaron mediciones de parámetros respiratorios (frecuencia respiratoria, volumen corriente, índice de respiración rápida y superficial, FR/Vt) y parámetros hemodinámicos (presión arterial sistólica, diastólica y media).

Equipos para registro de variables fisiológicas: La frecuencia cardíaca y el intervalo RR fueron medidos a través de un sistema Polar RS-800 (Figura 4). Este equipo usa un sensor situado en la región torácica del paciente (Figura 5), el que envía la información por vía inalámbrica al equipo, donde se almacena la información. Este equipo se encuentra validado en la literatura para su uso^(55,56). Posteriormente los datos fueron transferidos por vía infrarroja a un computador personal.

El análisis de los datos fue realizado a través del software Kubios diseñado por Biomedical Signal Analysis Group de la Universidad of Kuopio, Finlandia. Se analizaron los siguientes datos:

- Dominio de Tiempo:
 - Frecuencia cardíaca promedio (FC prom).
 - Número de pares de intervalos RR adyacentes que difieren más de 50 ms en todo el registro (NN50).
 - NN50 dividido por el N° total de intervalos RR (pNN50).
- Dominio de frecuencia:
 - Potencia espectral de baja frecuencia (BF)
 - Potencia espectral de alta frecuencia (AF)
 - Relación BF/AF.
- Análisis no lineales:
 - Desviación estándar de las variables de corto plazo (SD1).
 - Desviación estándar de las variables de largo plazo (SD2).
 - Entropía de la muestra.

Todos los valores de VRC fueron expresados en valores absolutos y los valores de dominio de frecuencia también fueron expresados como logaritmo natural.

Los parámetros de saturación de oxígeno y presión arterial fueron medidos a través de un monitor cardiorrespiratorio de multiparámetros General Electric®, modelo Solar 8000M. Estos parámetros fueron medidos y registrados en conjunto con el registro del sistema Polar RS-800 durante la PVE.



Figura 4. Sistema de Registro Polar RS-800



Figura 5. Sensor de registro de frecuencia cardíaca e intervalo RR del Sistema de Registro Polar RS-800

Análisis estadístico: Los datos fueron analizados a través del software estadístico SPSS versión 18.0. y se comparó:

- Diferencias inter-grupo: Grupo éxito versus grupo fracaso del *weaning*.
- Diferencias intra-grupo: Mediciones realizadas durante la prueba de ventilación espontánea en CPAP+PS, PVE10 y PVE60.

Para determinar la distribución normal de los datos se utilizó test de Shapiro-Wilk, encontrándose una distribución no normal para los datos de variabilidad cardíaca expresados en valores absolutos e índice FR/Vt. Por lo tanto se utilizó para la comparación inter-grupo test de Mann-Whitney para datos no paramétricos.

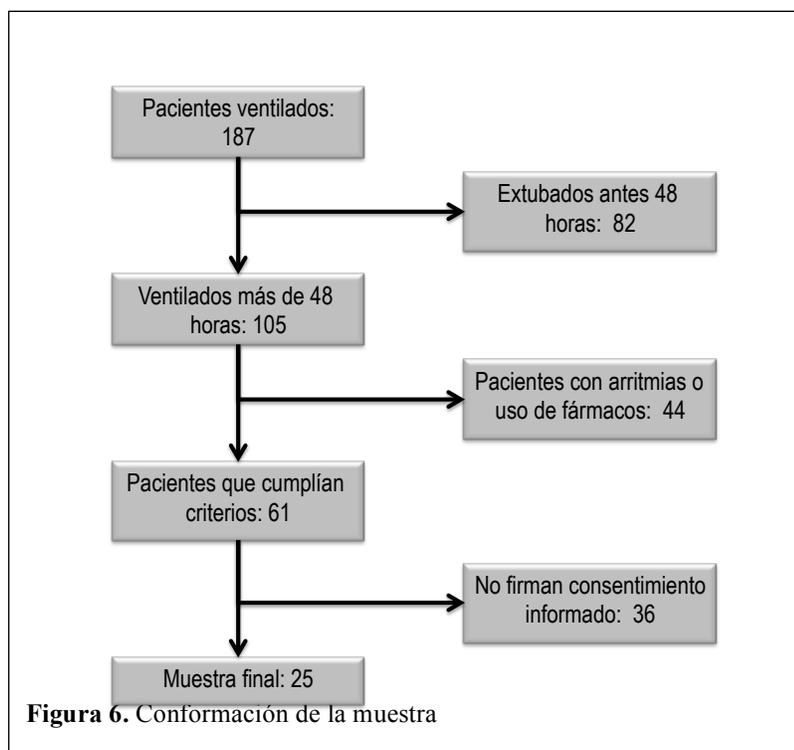
Para la duración de la VM y datos de VRC expresados en logaritmo natural se encontró una distribución normal, por lo cual fueron comparados con t de Student.

Para la comparación intra-grupo se utilizó test de ANOVA para muestras relacionadas, para las variables que distribuyeron normalmente. Para aquellas variables que no demostraron una distribución normal se utilizó test de Kruskal-Wallis.

En todos los casos se consideró resultados estadísticamente significativos con valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS:

De 187 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos y sometidos a VM, 61 cumplían requisitos de ingreso al estudio y 25 firmaron consentimiento informado. (Figura 6).



De los 25 pacientes evaluados, 11 (44%) fracasaron el proceso de liberación de la VM (Grupo fracaso) y 14 (56%) tuvieron un *weaning* exitoso (Grupo Éxito).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las características de ambos grupos en estudio (Tabla 3), pero si hubo diferencia estadística al comparar los días de VM, siendo mucho menos prolongada la necesidad de soporte ventilatorio en el grupo que no fracasó la PVE. (Tabla 4)

	<i>Éxito (n=14)</i>	<i>Fracaso (n=11)</i>	<i>p</i>
Edad (años)	58,1 ± 12,7	62,6 ± 12,7	<i>p</i> = 0,36
APACHE II	15 ± 4	16 ± 3	<i>p</i> = 0,71
Días en VM prePVE	7,6 ± 4,4	10,7 ± 7,6	<i>p</i> = 0,08
Causa de conexión a VM:			
Sepsis foco respiratorio	42,9 %	45,5 %	<i>p</i> = 0,82
Sepsis foco abdominal	28,6 %	27,3 %	
Patología quirúrgica	21,4 %	18,2 %	
Otros	7,1 %	9,1 %	

Abreviaturas: VM, ventilación mecánica, prePVE, previo a realizar una prueba de ventilación espontánea

Tabla 3. Características de los grupos en estudio.

	<i>Grupo éxito (n=14)</i>	<i>Grupo fracaso (n=11)</i>	<i>p</i>
Días en VM	7,6 ± 4,3	26,2 ± 16,6	<i>p</i> = 0,002

Tabla 4. Días de ventilación mecánica en grupo éxito y fracaso

Resultados Inter-grupos:

Los resultados se resumen en la tabla 5.

Al analizar los resultados entre el grupo éxito y grupo fracaso del *weaning*, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones del índice FR/Vt medida en todas las condiciones (CPAP+PS, PVE10 y PVE60, Gráfico 1). Con respecto a la frecuencia cardíaca se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos a los 60 minutos de la PVE (Gráfico 2). Se analizó también el porcentaje de cambio de la frecuencia cardíaca durante la PVE de 10 y 60 minutos respecto al basal, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos condiciones (*p*=0,695 y *p*=0,428 respectivamente).

De manera muy interesante, también encontramos diferencia estadísticamente significativa al comparar la potencia de baja frecuencia durante CPAP+PS entre los grupos

éxito y fracaso (Gráfico 3), esto efectivamente confirma nuestra hipótesis de que los pacientes que fracasan una PVE poseen menor variabilidad del ritmo cardíaco, especialmente antes de ser sometido a una PVE sin soporte ventilatorio.

Parámetros	CPAP+PS			PVE 10 min			PVE 60 min		
	Éxito Mediana (Min - Max)	Fracaso Mediana (Min - Max)	<i>p</i>	Éxito Mediana (Min - Max)	Fracaso Mediana (Min - Max)	<i>p</i>	Éxito Mediana (Min - Max)	Fracaso Mediana (Min - Max)	<i>p</i>
Frecuencia cardíaca (Latido·smin ⁻¹)	83,0 (72,9-109,5)	105,4 (73,0-116,4)	0,696	80,0 (70,0-105,2)	108,1 (72,0-124,5)	0,238	87,4 (73,3-108,0)	112,5 (77,8-131,5)	0,047
pNN50 (%)	0,6 (0,0-57,4)	0,0 (0,0-11,9)	0,428	0,0 (0,0-52,1)	1,0 (0,0-25,2)	0,435	0,0 (0,0-48,4)	1,2 (0,0-17,2)	0,695
Potencia AF (ms ²)	33,5 (1-2925)	11,0 (0-465)	0,111	7,5 (1-3681)	5,0 (0-617)	1,000	16,5 (1-2431)	4,0 (0-783)	0,428
Potencia BF (ms ²)	84,5 (5-2696)	7,0 (0-471)	0,015	63,5 (3-1715)	11,0 (0-800)	0,100	41,5 (7-3090)	55,0 (1-720)	0,695
Relación BF/AF	2,0 (0,4-22,5)	1,4 (0,5-10,8)	0,111	2,8 (0,2-14,1)	1,3 (0,4-17,9)	0,111	1,7 (0,3-19,7)	2,7 (0,5-54,0)	0,695
SD1 (ms)	5,9 (1,7-60,7)	6,7 (1,7-22,6)	0,695	4,6 (1,7-58,2)	7,4 (1,5-32,4)	0,238	5,6 (2,5-54,1)	7,7 (1,7-29,4)	0,695
SD2 (ms)	34,9 (17,5-98,3)	14,4 (3,7-58,4)	0,111	29,8 (12,0-89,5)	12,3 (5,1-67,0)	0,111	27,9 (15,7-105,8)	22,9 (6,3-62,7)	1,000
Muestra Entropía	0,9 (0,5-1,1)	1,0 (0,9-1,1)	0,695	1,1 (0,6-2,0)	1,0 (0,7-2,3)	1,000	0,9 (0,3-1,9)	0,9 (0,5-1,8)	1,000
FR/Vt (resp·min ⁻¹ /L)	32 (22-52)	45 (28-78)	0,047	48 (27-57)	76 (45-98)	<0,001	46 (24-65)	84 (53-120)	<0,001

Abreviaturas: VRC, variabilidad del ritmo cardíaco; CPAP+PS, presión positiva continua en la vía aérea más presión de soporte; PVE 10 min, prueba de ventilación espontánea de 10 minutos; PVE 60 min, prueba de ventilación espontánea de 60 minutos; pNN50, número de pares de intervalos RR adyacentes que difieren más de 50 ms en todo el registro (NN50), dividido por el número total de intervalos RR; Potencia AF, potencia de alta frecuencia; Potencia BF, potencia de baja frecuencia; SD1, desviación estándar de las variables de corto plazo; SD2, desviación estándar de las variables de largo plazo; FR/Vt, relación entre frecuencia respiratoria y volumen corriente (índice de respiración rápida y superficial)

Tabla 5. Resultados comparación inter-grupos

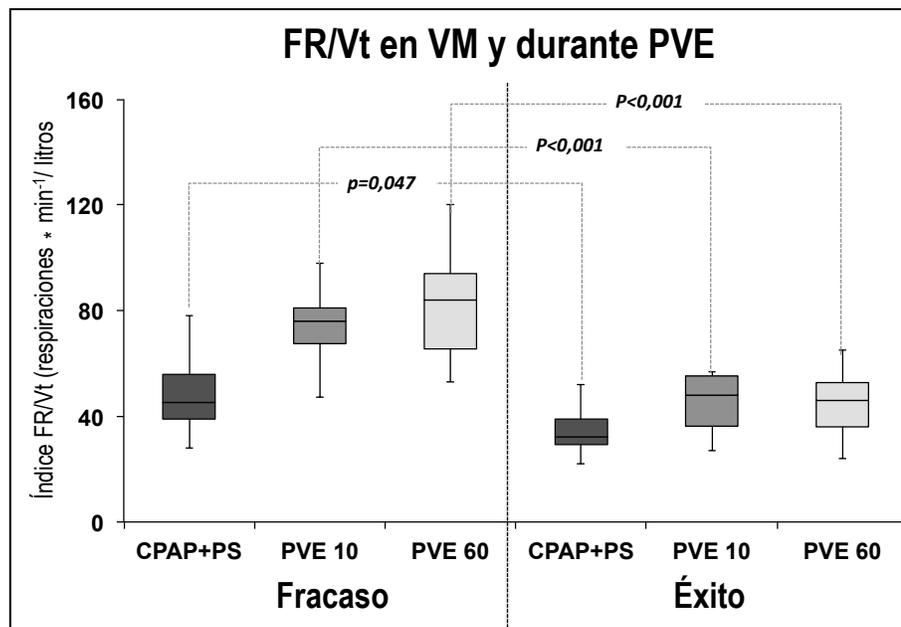


Gráfico 1. Comportamiento de índice de respiración rápida y superficial (FR/Vt) durante el weaning. Comparación inter-grupos.

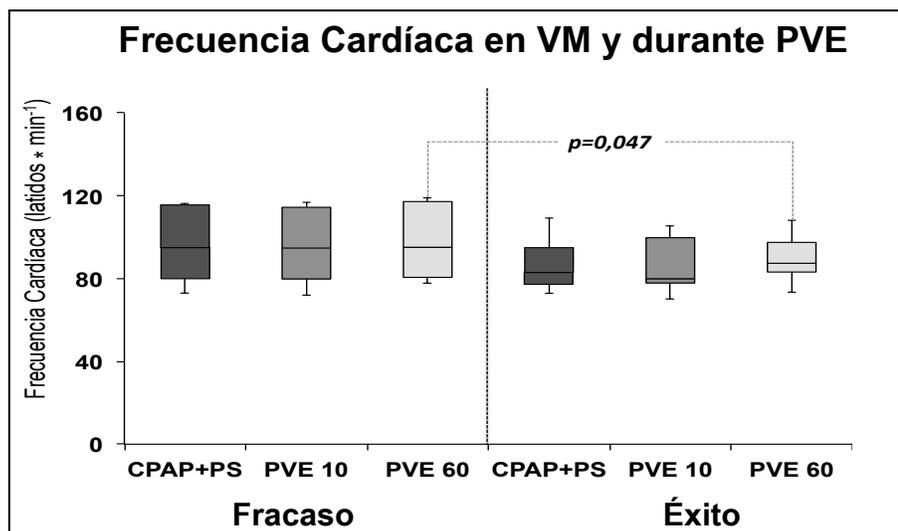


Gráfico 2. Comportamiento de la frecuencia cardíaca durante el *weaning*. Comparación inter-grupos.

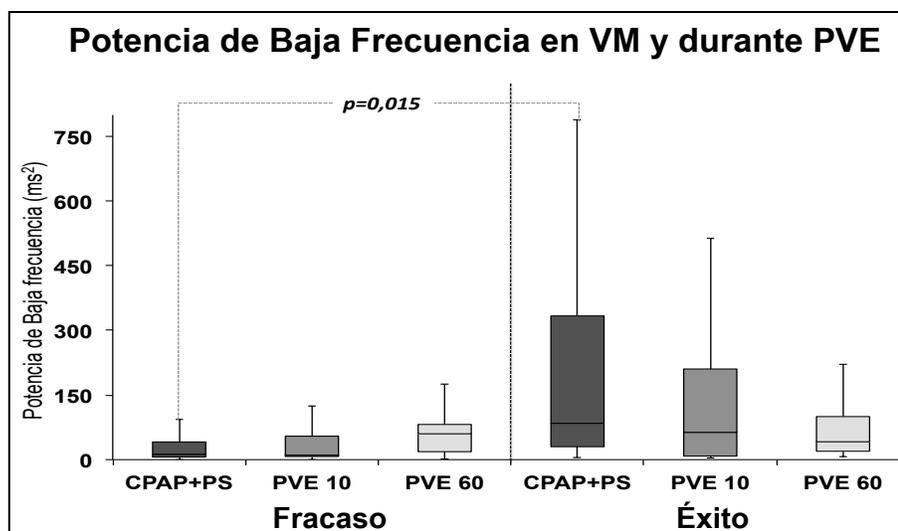


Gráfico 3. Comportamiento de la potencia de baja frecuencia durante el *weaning*. Comparación inter-grupos.

Al analizar los datos de VRC expresados ahora como logaritmo natural, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos éxito y fracaso del *weaning* en los

valores de potencia de baja frecuencia en CPAP+PS (Gráfico 4) y SD₂ en CPAP+PS (Gráfico 5). Los datos se encuentran resumidos en la tabla 6.

Datos de VRC en Ln	CPAP+PS			PVE 10 min			PVE 60 min		
	Éxito Media (SD)	Fracaso Media (SD)	<i>p</i>	Éxito Media (SD)	Fracaso Media (SD)	<i>p</i>	Éxito Media (SD)	Fracaso Media (SD)	<i>p</i>
Potencia AF (ms ²)	3,69 (2,27)	2,43 (1,59)	0,298	3,03 (2,60)	2,33 (1,58)	0,296	3,29 (2,18)	2,69 (2,28)	0,366
Potencia BF (ms ²)	4,52 (1,75)	2,72 (1,70)	0,009	3,92 (2,03)	2,87 (1,85)	0,116	4,04 (1,63)	3,49 (1,74)	0,434
Relación BF/AF	0,85 (0,97)	0,35 (0,93)	0,203	0,93 (1,23)	0,47 (1,23)	0,368	0,77 (1,32)	1,13 (1,62)	0,556
SD1 (ms)	2,09 (1,05)	1,82 (0,62)	0,433	1,89 (1,07)	2,01 (0,75)	0,748	2,00 (0,97)	2,11 (0,75)	0,849
SD2 (ms)	3,56 (0,58)	2,82 (0,81)	0,019	3,30 (0,67)	2,77 (0,77)	0,081	3,44 (0,62)	3,19 (0,72)	0,357
Muestra Entropía	0,243 (3,70)	0,68 (2,11)	0,150	0,007 (0,41)	0,005 (0,38)	0,922	-0,16 (0,49)	-0,16 (0,50)	0,963

Abreviaturas: Ln, logaritmo natural; VRC, variabilidad del ritmo cardíaco; CPAP+PS, presión positiva continua en la vía aérea más presión de soporte; PVE 10 min, prueba de ventilación espontánea de 10 minutos; PVE 60 min, prueba de ventilación espontánea de 60 minutos; pNN50, número de pares de intervalos RR adyacentes que difieren más de 50 ms en todo el registro (NN50), dividido por el número total de intervalos RR; Potencia AF, potencia de alta frecuencia; Potencia BF, potencia de baja frecuencia; SD1, desviación estándar de las variables de corto plazo; SD2, desviación estándar de las variables de largo plazo; FR/Vt, relación entre frecuencia respiratoria y volumen corriente (índice de respiración rápida y superficial)

Tabla 6. Resultados de parámetros de VRC. Comparación inter-grupos, expresados en logaritmo natural (Ln)

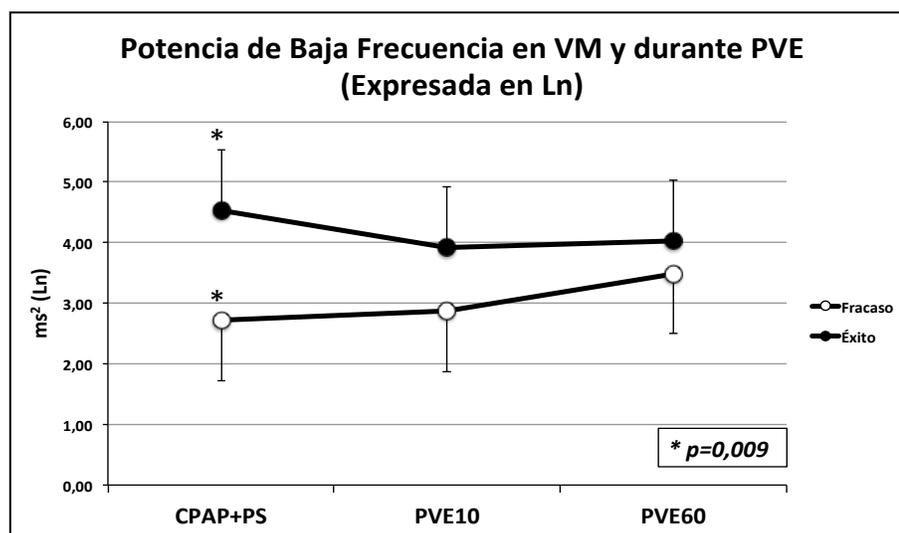


Gráfico 4. Comportamiento de la potencia de baja frecuencia durante el *weaning*, expresada en logaritmo natural. Comparación inter-grupos.

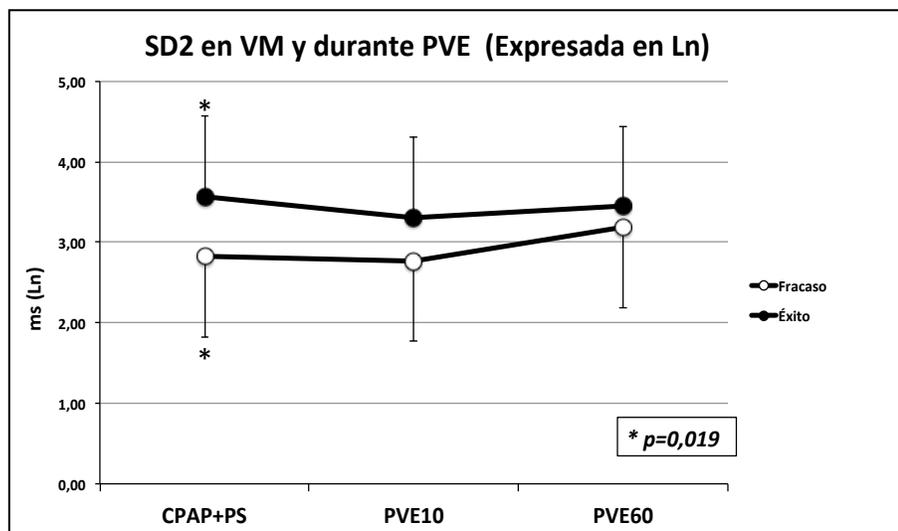


Gráfico 5. Comportamiento de SD2 durante el *weaning*, expresada en logaritmo natural. Comparación inter-grupos.

Resultados Intra-grupo:

Se evaluó el comportamiento de las diferentes variables medidas en el tiempo, durante la ventilación mecánica en CPAP+PS y durante la ventilación espontánea sin soporte ventilatorio (PVE, mediciones a los 10 y 60 minutos). Los resultados se resumen en la tabla 7.

Parámetros	Grupo Éxito					Grupo Fracaso				
	CPAP+PS	PVE10	PVE60	CPAP+PS vs PV10	CPAP+PS vs PV60	CPAP+PS	PVE10	PVE60	CPAP+PS vs PV10	CPAP+PS vs PV60
Frecuencia Cardíaca (Latidos·min ⁻¹)	83,0 (72,9-109,5)	80,0 (70,0-105,2)	87,4 (73,3-108,0)	0,730	0,124	105,4 (73,0-116,4)	108,1 (72,0-124,5)	112,5 (77,8-131,5)	0,041	0,004
Potencia AF (ms ²)	33,5 (1-2925)	7,5 (1-3681)	16,5 (1-2431)	0,235	0,638	11,0 (0-465)	5,0 (0-617)	4,0 (0-783)	0,838	0,314
Potencia BF (ms ²)	84,5 (5-2696)	63,5 (3-1715)	41,5 (7-3090)	0,096	0,124	7,0 (0-471)	11,0 (0-800)	55,0 (1-720)	0,284	0,016
FR/Vt (resp.,min ⁻¹ /L)	32 (22-52)	48 (27-57)	46 (24-65)	0,001	0,026	45 (28-78)	76 (45-98)	84 (53-120)	<0,001	<0,001

Abreviaturas: VRC, variabilidad del ritmo cardíaco; CPAP+PS, presión positiva continua en la vía aérea más presión de soporte; PVE 10 min, prueba de ventilación espontánea de 10 minutos; PVE 60 min, prueba de ventilación espontánea de 60 minutos; pNN50, número de intervalos RR adyacentes que difieren más de 50 ms en todo el registro (NN50), dividido por el número total de intervalos RR; Potencia AF, potencia de alta frecuencia; Potencia BF, potencia de baja frecuencia; SD1, desviación estándar de las variables de corto plazo; SD2, desviación estándar de las variables de largo plazo; FR/Vt, relación entre frecuencia respiratoria y volumen corriente (índice de respiración rápida y superficial)

Tabla 7. Resultados intra-grupo de parámetros de VRC.

El índice más utilizado en clínica para predecir éxito/fracaso durante el weaning es el índice FR/Vt. Al analizar este índice en nuestros pacientes se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones realizadas en CPAP+PS como aquellas realizadas a los 10 y 60 minutos de una PVE, tanto en el grupo de éxito como en el de fracaso (Gráfico 6).

Dado que en nuestro estudio buscamos mostrar el comportamiento de la VRC, iniciamos nuestro análisis con la descripción de los datos de VRC durante la VM (CPAP+PS) y durante una PVE (medidos a los 10 y 60 minutos de realizada la prueba), y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardíaca del grupo fracaso, previo y posterior a la PVE, tanto a los 10 como a los 60 minutos (Gráfico 7).

En el grupo que fracasó el *weaning* también se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la potencia de baja frecuencia medida en CPAP+PS versus la medida a los 60 minutos de realizada una PVE (Gráfico 8). No se encontraron diferencias significativas al analizar los otros parámetros de VRC.

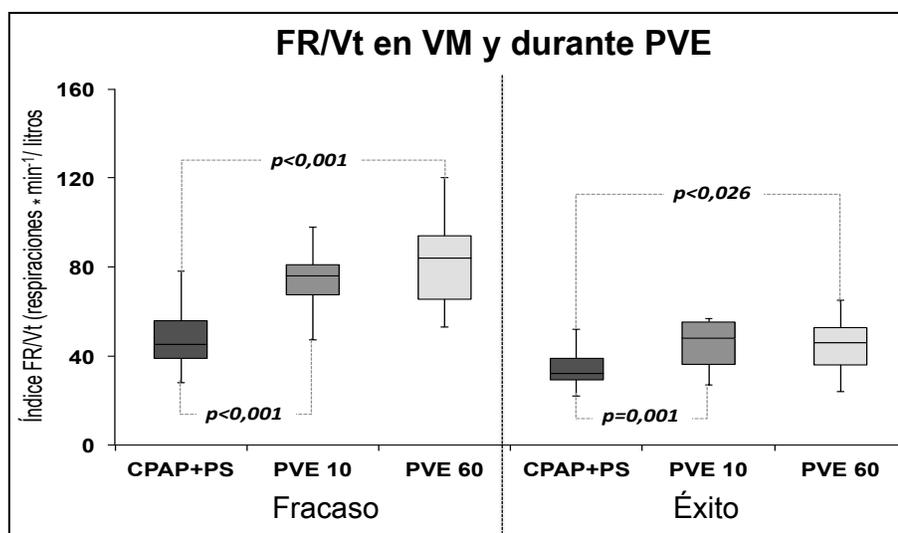


Gráfico 6. Comportamiento de índice de respiración rápida y superficial (FR/Vt) durante el *weaning*. Comparación intra-grupo.

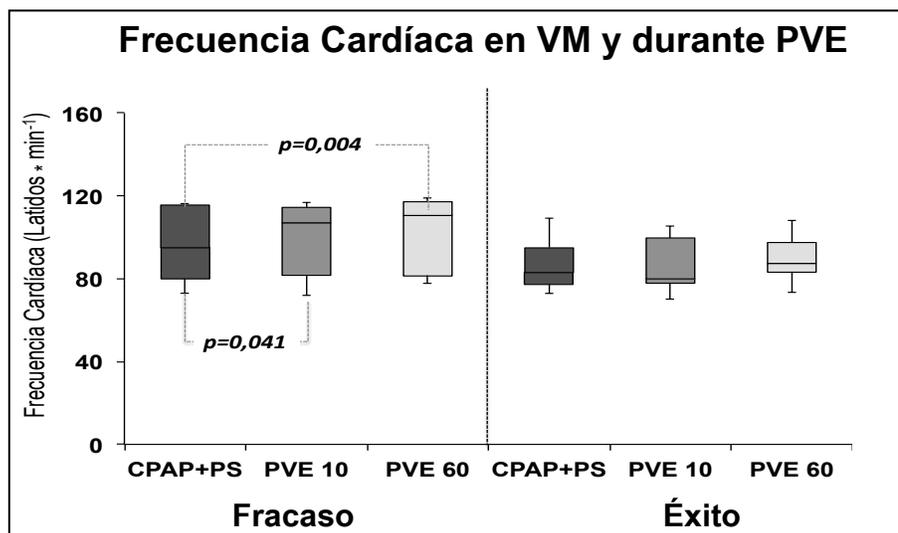


Gráfico 7. Comportamiento de la frecuencia cardíaca durante el *weaning*. Comparación intra-grupo. Se observan diferencias estadísticamente significativas solo en el grupo fracaso.

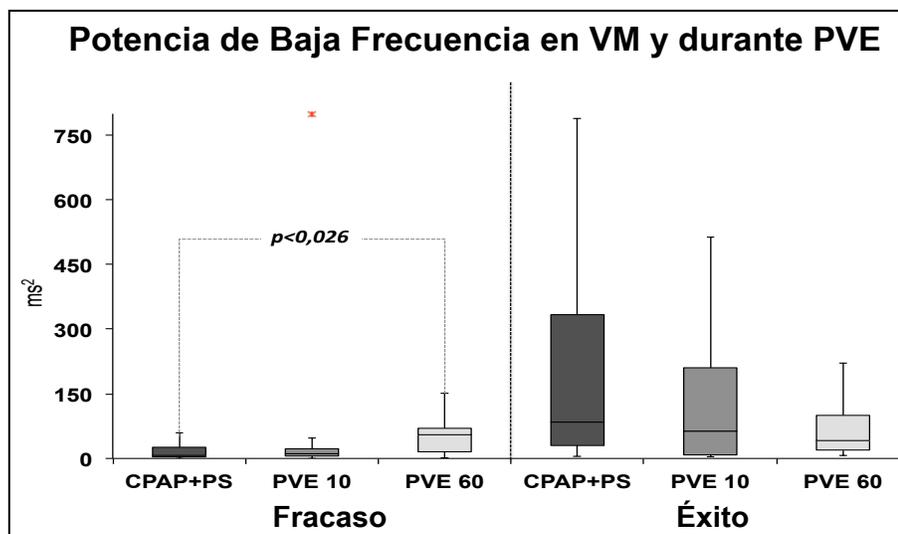


Gráfico 8. Comportamiento de la potencia de baja frecuencia durante el *weaning*. Comparación intra-grupo.

DISCUSION:

En nuestro estudio analizamos a un grupo de pacientes sometidos a pruebas de ventilación espontánea, evaluando parámetros tradicionales para predecir éxito o fracaso del *weaning*. Entre ellos, uno de los índices predictivos de éxito más utilizados en el *weaning* es índice de respiración rápida y superficial (FR/Vt)⁽³⁾, que correlaciona el comportamiento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente durante una PVE. Este índice fue desarrollado por Jubran y Tobin en base a sus investigaciones que mostraron cambios del patrón respiratorio en el grupo de pacientes que fracasaba una PVE, caracterizado por aumento de la frecuencia respiratoria y caída del volumen corriente⁽¹⁸⁾. Este cambio del patrón respiratorio aparece a los 8 a 10 minutos de comenzada la PVE, no habiendo diferencias significativas en el patrón respiratorio al comienzo de la prueba, al ser comparado con los pacientes que pasan con éxito el proceso de *weaning*⁽²³⁾. Otros estudios han evaluado el comportamiento de diversos parámetros respiratorios durante una PVE (elastancia, resistencia de la vía aérea y PEEP intrínseco), los cuales han demostrado un comportamiento similar al de la frecuencia respiratoria y el volumen corriente en los estudios de Jubran y Tobin⁽⁵⁸⁾: todos estos parámetros mostraron un aumento significativo en el grupo que fracasa una PVE, pero posterior al retiro del soporte ventilatorio. Lemaire⁽⁵⁹⁾ y Jubran⁽⁶⁰⁾ demostraron que este aumento del trabajo respiratorio observado en los pacientes que fracasan una PVE también aumentaba el consumo de oxígeno, expresado por una caída de la saturación venosa de oxígeno.

En el presente estudio se analizó a un grupo de pacientes sometidos a PVE usando FR/Vt y los resultados fueron concordantes con los encontrados en la literatura: índices FR/Vt más elevados estuvieron en relación a mayor fracaso del *weaning*. Al comparar nuestros grupos (fracaso versus éxito), se encontraron valores de FR/Vt más bajos en el grupo con *weaning*

exitoso. Sin embargo, al comparar el comportamiento del FR/Vt en VM y en respiración espontánea, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones durante CPAP+PS y las realizadas durante la PVE en ambos grupo de estudio (éxito y fracaso), tanto a los 10 como a los 60 minutos. Esto difiere de estudios de Yang y Tobin donde encontraron sólo diferencias en el grupo fracaso⁽³⁾.

Es importante destacar que el índice FR/Vt ha demostrado tener un grado de predictibilidad considerable, pero su mayor rendimiento se observa cuando el paciente es sometido a la respiración espontánea sin soporte ventilatorio, ya que evalúa principalmente la respuesta a una PVE desde el punto de vista de la tolerancia respiratoria⁽⁵⁾.

La VRC es un parámetro fisiológico que refleja la capacidad que tiene el corazón de adaptarse a los cambios, por lo que permite evaluar la condición física de un sujeto, en especial la tolerancia al esfuerzo físico y a la fatiga⁽⁷⁾. Por lo tanto, puede ser una herramienta útil para evaluar la tolerancia de un paciente frente a una actividad estresante desde el punto de vista físico, como lo es una prueba de ventilación espontánea, realizada durante el proceso de desconexión de la ventilación mecánica.

Nuestros resultados muestran que los pacientes que cumplen con éxito un proceso de liberación de la VM muestran mayor VRC que el grupo que fracasa el proceso de *weaning*. El análisis de la VRC en el dominio de frecuencia muestra valores más altos en el grupo éxito, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa al comparar la potencia baja frecuencia al ser evaluados durante CPAP+PS. Estos resultados pondrían en evidencia que estos pacientes tienen mejor adaptación al cambio de actividad (paso de ventilación mecánica a respiración espontánea) o al aumento de la exigencia física. Esta mayor variabilidad implica una relación más intensa y compleja del sistema nervioso autónomo en el control de la descarga del nodo sinusal⁽⁸⁾.

La potencia de baja frecuencia está asociada a la actividad simpática⁽³⁵⁾, y nuestros resultados muestran también que esta actividad aumenta significativamente en el grupo que fracasa una PVE. Nuestros resultados concuerdan con los resultados de otros autores⁽⁵⁴⁾, que han demostrado que el proceso de *weaning* genera aumento de la actividad de los músculos respiratorios, del trabajo respiratorio y del consumo de oxígeno en los pacientes sometidos a este procedimiento, lo cual genera un aumento del tono simpático⁽⁵⁷⁾. Esta condición genera un aumento de la demanda cardíaca y del trabajo cardiovascular. Resulta interesante destacar que nuestros resultados también demuestran que el grupo que fracasaba una PVE tenían frecuencias cardíacas más altas que el grupo con *weaning* exitoso, con diferencia estadísticamente significativa en la medición durante la PVE de 60 minutos, indicando también un aumento del tono simpático.

En base a nuestros resultados, se puede afirmar que la VRC podría predecir de mejor forma la tolerancia física de un paciente a una PVE. En un estudio realizado en la UCI del Hospital Clínico de la Universidad de Chile⁽⁶¹⁾ se observó que el índice FR/Vt calculado durante la ventilación en CPAP+PS no se relacionaba con los valores del mismo parámetro calculado durante la PVE en tubo T, lo cual indicaba la dificultad de utilizar el índice FR/Vt medido durante la VM como predictor de éxito antes de realizar la ventilación espontánea. En la figura 7 se observa como las mediciones de FR/Vt medidas antes de someter al paciente a ventilación sin soporte ventilatorio (CPAP+PS) se superponen entre los pacientes que fracasaron y tuvieron éxito en el proceso de *weaning*.

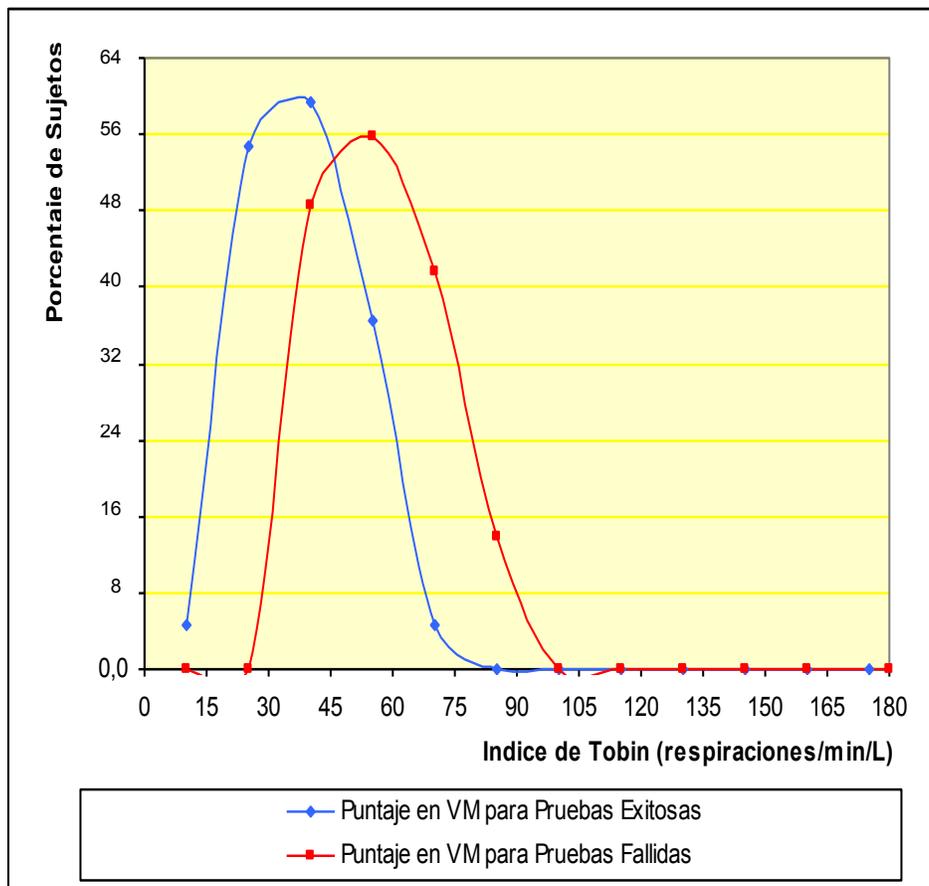


Figura 7. Comparación del índice de respiración rápida y superficial (FR/Vt o índice de Tobin) medido durante CPAP+PS entre grupos con éxito y fracaso en el proceso de *weaning*. Distribución de sujetos. (referencia 61)

Interesantemente, en el análisis de la VRC de nuestro estudio se observó que los valores de la potencia espectral de baja frecuencia previo a la PVE difieren significativamente entre el grupo éxito y fracaso, con una menor superposición de datos entre los grupos que tuvieron una PVE exitosa o frustra (Figura 8). Estos resultados difieren de los valores encontrados por Shen et al.⁽⁵⁴⁾, quien no encontró diferencia de la potencia de baja frecuencia entre ambos grupos antes de la desconexión del ventilador mecánico.

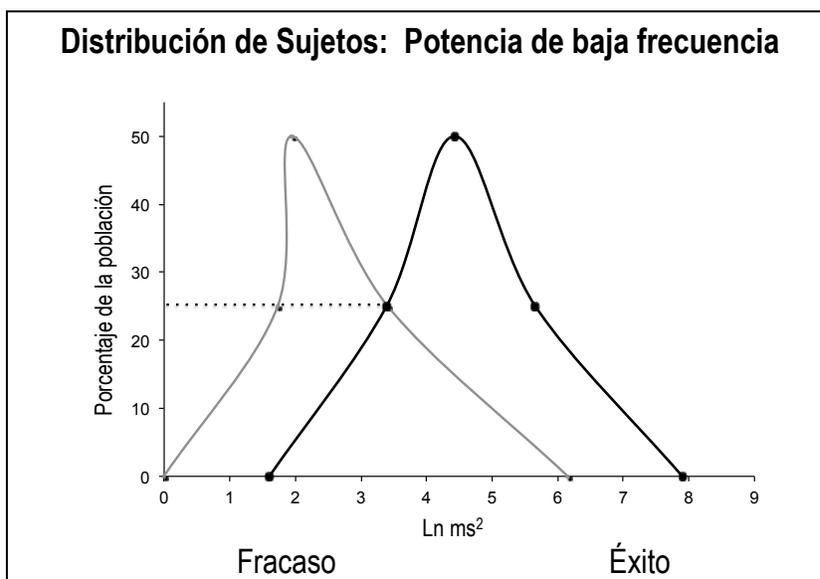


Figura 8. Comparación de la potencia de baja frecuencia medida durante CPAP+PS entre grupos con éxito y fracaso en el proceso de weaning. Distribución de sujetos.

Los datos obtenidos en este estudio ayudan a esclarecer el comportamiento de la VRC durante el *weaning*, en un área donde aún existe escasa evidencia. En el trabajo de Shen et al.⁽⁵⁴⁾ evaluaron el comportamiento de la VRC en pacientes sometidos a ventilación controlada, presión de soporte y ventilación espontánea en tubo T, y encontraron que la VRC disminuyó desde modo A/C hasta la PVE en tubo T (expresada como logaritmo natural de la potencia total, potencia de alta y baja frecuencia). Esta disminución se observó tanto en el grupo éxito y fracaso de una PVE, aunque fue estadísticamente significativa en el grupo que fracasó al prueba.

En esta tesis, similar a los resultados de Shen et al.⁽⁵⁴⁾, se observó que la potencia de baja frecuencia también disminuía en el grupo éxito, pero sin significancia estadística. Sorprendentemente y de manera contraria a lo publicado por Shen et al., nuestros resultados mostraron un aumento estadísticamente significativo en el grupo fracaso, al comparar estos valores en CPAP+PS versus 60 minutos de realizada una PVE (Gráfico 9). Nuestros resultados y los de Shen⁽⁵⁶⁾ podrían estar indicando un menor tono simpático durante la PVE en el grupo

que tuvo un *weaning* exitoso, lo cual puede estar relacionado con una mejor tolerancia cardiovascular a este procedimiento.

Al analizar los valores de potencia de baja frecuencia como valores absolutos y expresados en Ln se encontró diferencias estadísticamente significativas en ambas condiciones, siendo mayor esta diferencia en los valores expresados como Ln ($p=0,015$ y $p=0,009$ respectivamente). Por lo tanto, es importante considerar que la potencia de baja frecuencia medida previo a la desconexión del ventilador mecánico pareciera ser un índice sensible para predecir el fracaso del paciente al ser sometido a una PVE, especialmente cuando analizamos este resultado como logaritmo natural (Ln).

Por lo tanto, los resultados de la presente investigación permiten sostener que la potencia de baja frecuencia (de la VRC) medida durante la aplicación de CPAP+PS podría tener un valor predictor de éxito o fracaso durante el *weaning*, cuando el paciente aún está siendo sometido a apoyo ventilatorio mecánico.

Estos resultados podrían ser útiles para determinar el mejor momento para someter a un paciente a una PVE, especialmente en aquellos pacientes donde otros índices y parámetros predictores pueden entregar información confusa o no concluyente.

Limitaciones del estudio:

Entre las limitaciones de nuestro estudio es importante mencionar que, debido a la escasa información y estudios publicados en este tema, no se determinó el tamaño muestral para determinar la potencia del estudio. Por otra parte, en nuestro estudio no consideramos el análisis de otros parámetros de actividad adrenérgica, como por ejemplo niveles de catecolaminas, para medir la actividad del sistema nervioso simpático, ya que la VRC es sólo un método de estimación.

CONCLUSIONES

- La VRC se encuentra disminuida en pacientes que fracasan el proceso de *weaning*, incluso antes de realizar una PVE.
- El indicador de VRC más sensible es la potencia de baja frecuencia, expresado tanto en valores absolutos como en logaritmo natural.
- La potencia de baja frecuencia expresada en Ln podría ser un buen indicador de fracaso en el *weaning* antes de realizar una PVE..

ANEXO 1: PROTOCOLO DE *WEANING*
UNIDAD DE PACIENTES CRITICOS
HOSPITAL CLINICO UNIVERSIDAD DE CHILE

PROCEDIMIENTO: EVALUACIÓN DEL PACIENTE EN VENTILACIÓN MECANICA

Una de las primeras condiciones que debe cumplirse para comenzar el proceso de liberación del ventilador mecánico es que se encuentre controlada la patología de base que llevó a la falla ventilatoria. También es de importancia que no exista foco séptico activo (o por lo menos controlado).

El tercer factor a considerar es que el paciente debe encontrarse en una condición respiratoria estable, con parámetros ventilatorios en vías de disminución:

- $FiO_2 < 50\%$
- $PEEP < 8$
- Volumen Minuto < 15 lpm

Si el paciente no cumple con estos requisitos, se sugiere re-evaluar al paciente y reprogramar los parámetros ventilatorios.

Si el paciente cumple con estos requisitos, se puede comenzar con la Evaluación Diaria del paciente.

Evaluación Diaria:

La evaluación diaria tiene por objeto determinar si la condición del paciente permite mantener la ventilación espontánea. Consiste en la evaluación de su estado fisiológico, capacidad

ventilatoria y de intercambio gaseoso, como también el estado de conciencia, que permitan al paciente:

- Proveer y mantener su vía aérea.
- Mantener parámetros ventilatorios y de oxigenación adecuados.

Los parámetros a evaluar y que son requisitos a cumplir para realizar una Prueba de Ventilación Espontánea (PVE) son:

- $PaFi > 200$ (PaFi= relación presión arterial de Oxígeno, PaO₂ / Fracción inspirada de Oxígeno, FiO₂)
- PEEP < 5 cmH₂O (PEEP: Presión positiva al final de la espiración)
- Esfuerzo tusígeno aceptable, o que permita una tos efectiva (capaz de eliminar secreciones de su vía aérea). El esfuerzo tusígeno puede ser evaluado también a través de la Presión Espiratoria Máxima, medida con un manómetro. Su valor crítico es 40 cmH₂O.
- El paciente debe estar sin sedación. Si está con sedación, debe estar conciente y ser capaz de cooperar. Se considera aceptable para una PVE un *score* de sedoanalgesia entre 3 y 4 (Riker, SAS)
- Temperatura (generalmente medida a nivel axilar) <38°
- Drogas vasoactivas en bajas dosis o suspendidas.

Si el paciente cumple estos parámetros, se puede realizar una Prueba de Ventilación Espontánea por 10 minutos (PVE 10), con el fin de evaluar el impacto de la respiración espontánea y la suspensión del soporte ventilatorio sobre la función pulmonar y hemodinámica del paciente.

Prueba de Ventilación Espontánea por 10 Minutos:

- La PVE se realiza con un tubo T, con flujo de gas enriquecido en oxígeno (con una FiO₂ 10% mayor que en ventilación mecánica).
- Se requiere monitoreo estricto del paciente durante este procedimiento (monitor cardiorrespiratorio, oxímetro de pulso y PA).
- Durante la duración de la PVE se debe monitorizar la posible aparición de PARÁMETROS DE FALLA, que pueden hacer fracasar la ventilación espontánea.

Estos parámetros corresponden a:

- Frecuencia Respiratoria > 35 rpm
- SaO₂ < 90% por más de 30 segundos.
- Frecuencia Cardíaca > 140 lpm (o > 25 % de la basal)
- Presión Arterial Sistólica > 180 mmHg o < 90 mmHg
- Ansiedad, inquietud.

Al final de los 10 minutos de ventilación espontánea se debe realizar una ventilometría con el fin de evaluar la capacidad del paciente para generar un volumen corriente y volumen minuto adecuado.

Una vez obtenidos los datos de la ventilometría, se debe calcular el Índice de Tobin:

- Un índice sobre 100 será indicativo de mala tolerancia a la ventilación espontánea, por lo cual se recomienda reconectar al paciente y repetir la PVE al día siguiente. Es aconsejable que el paciente sea ventilado en una modalidad en la cual se encuentre bien adaptado y permita su descanso. Esta misma conducta se aconseja seguir si aparecen signos o parámetros de falla.

- Si no existe aparición de parámetros de falla y el índice de Tobin es inferior a 100, se puede realizar una PVE de 60 minutos, es decir, se mantiene al paciente en tubo T hasta completar 60 minutos de ventilación espontánea o hasta la aparición de parámetros de falla.

Prueba de Ventilación Espontánea por 60 minutos:

- Al igual que en la PVE 10 minutos, durante la PVE 60 minutos se debe monitorizar la aparición de PARÁMETROS DE FALLA en forma permanente. Transcurridos los 60 minutos con el paciente respirando espontáneamente, se realiza nuevamente una ventilometría:

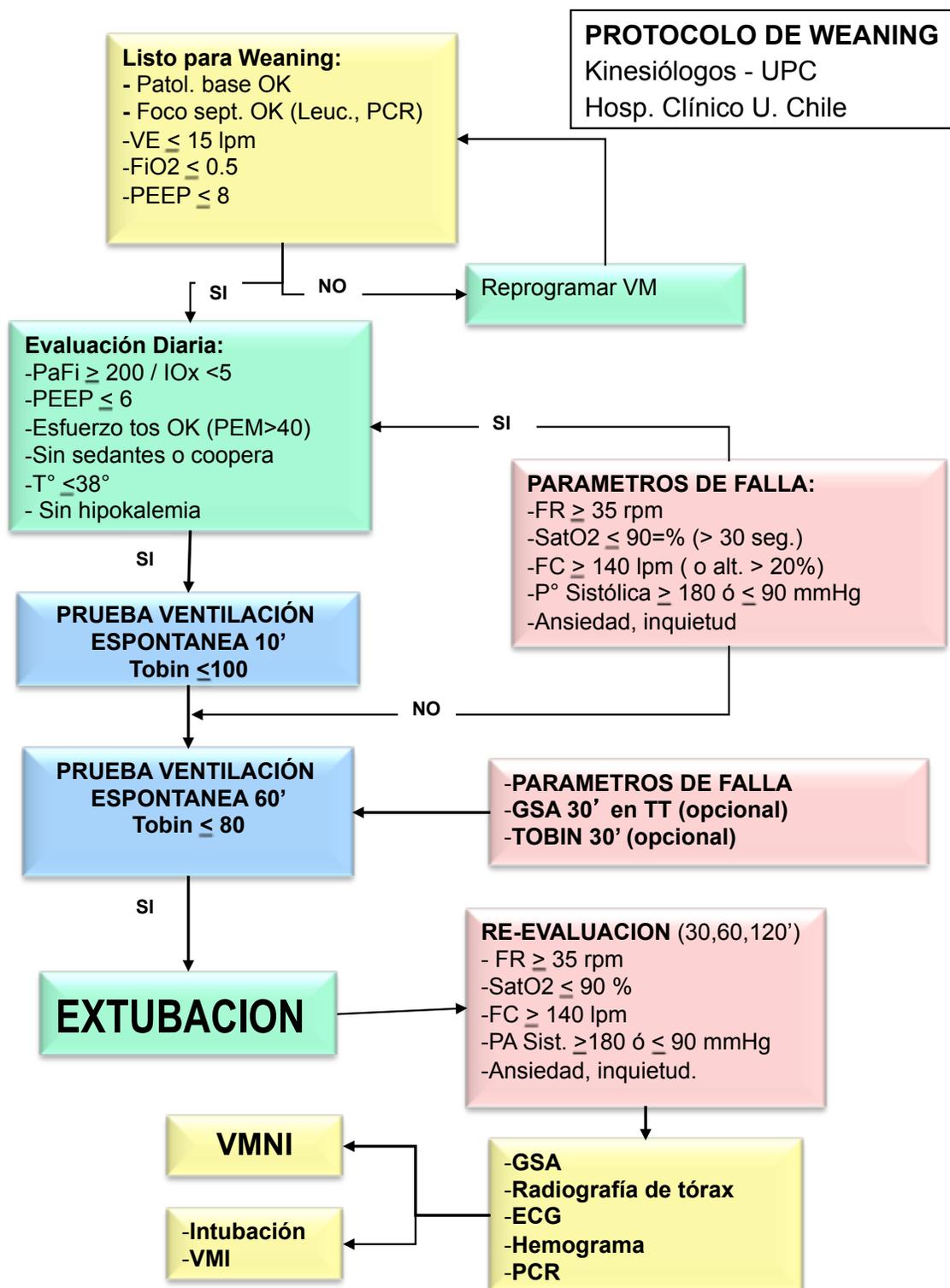
- Para la PVE 60 minutos, un índice sobre 80 será indicativo de mala tolerancia a la ventilación espontánea, por lo cual se recomienda reconectar al paciente y repetir la PVE al día siguiente.

Es aconsejable que el paciente sea ventilado en una modalidad en la cual se encuentre bien adaptado y permita su descanso. Esta misma conducta se aconseja seguir en el momento que aparezcan signos o parámetros de falla.

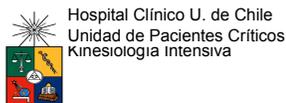
- Si no existe aparición de parámetros de falla y el índice de Tobin es inferior a 80, se puede considerar que el paciente está en condiciones de mantener en forma permanente la ventilación espontánea, por lo que puede ser extubado o mantenido fuera del ventilador mecánico (con vía aérea artificial).

- Una vez extubado el paciente debe ser estrechamente monitorizado y evaluado con el fin de detectar precozmente la aparición de signos de fatiga o falla respiratoria.

ANEXO 2: PROTOCOLO DE WEANING: DIAGRAMA DE FLUJO



ANEXO 3: HOJA DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE WEANING



PROTOCOLO WEANING

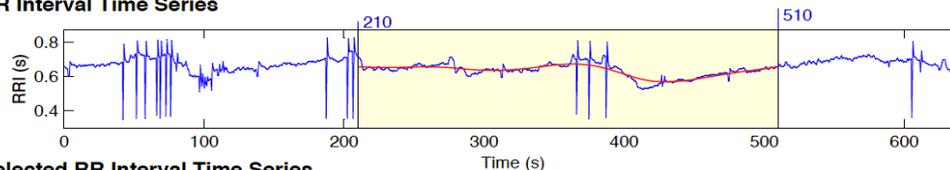
Nombre:		N° Ficha:	
Inicio Protocolo:		Fecha Intubación:	
Diagnósticos		Ingreso UPC:	
		Peso	
		Talla	
		Edad	
Comienzo Weaning:			
Patología de ingreso UPC OK	SI NO	SI NO	SI NO
VM esp <15 L/min	SI NO	SI NO	SI NO
FiO ₂ < 50%	SI NO	SI NO	SI NO
PEEP < 8	SI NO	SI NO	SI NO
T ^a < 38°	SI NO	SI NO	SI NO
PCR	SI NO	SI NO	SI NO
Leucocitos	SI NO	SI NO	SI NO
Evaluación Diaria:			
Tos (+)	SI NO	SI NO	SI NO
Drogas Vasoactivas	SI NO	SI NO	SI NO
Escala sedoanalgesia (SAS)			
PEEP			
PaO ₂ /FiO ₂ / Índice Oxigenación	SI NO	SI NO	SI NO
T ^a < 38°	SI NO	SI NO	SI NO
Potasio			
FR/VC en CPAP 5 y PS 7			
PVE 10 Minutos			
	Pre Post	Pre Post	Pre Post
FiO ₂			
FR			
VM esp			
VC			
FR/VC			
SatO ₂			
FC			
PAS			
PAM			
Sudoración	SI NO	SI NO	SI NO
Ansiedad	SI NO	SI NO	SI NO
Otros	SI NO	SI NO	SI NO
PVE 60 Minutos			
	Pre Post	Pre Post	Pre Post
FiO ₂			
FR			
VM esp			
VC			
FR/VC			
SatO ₂			
FC			
PAS			
PAM			
Sudoración	SI NO	SI NO	SI NO
Ansiedad	SI NO	SI NO	SI NO
Otros	SI NO	SI NO	SI NO
Extubación	SI NO	SI NO	SI NO
Extubación (SI o No, Hora):		Evaluador	
Comentarios:			

Recuerde anotar Fecha, Hora y TODOS los datos que se solicitan

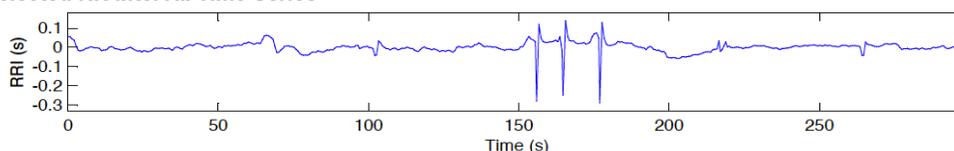
ANEXO 4: HOJA RESUMEN DEL ANALISIS DE VARIABILIDAD CARDIACA

Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



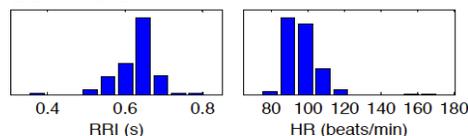
Selected RR Interval Time Series



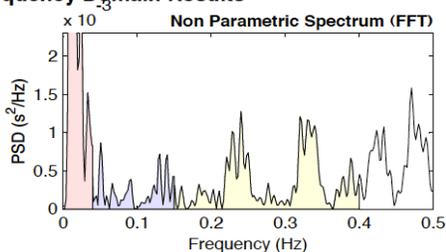
Time Domain Results

Variable	Units	Value
Statistical Measures		
Mean RR*	(s)	0.629
STD	(s)	0.032
Mean HR*	(1/min)	96.11
STD	(1/min)	7.04
RMSSD	(ms)	41.1
NN50	(count)	13
pNN50	(%)	2.7
Geometric Measures		
RR triangular index		0.041
TINN	(ms)	290.0

Distributions*



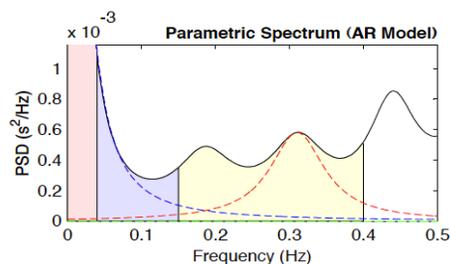
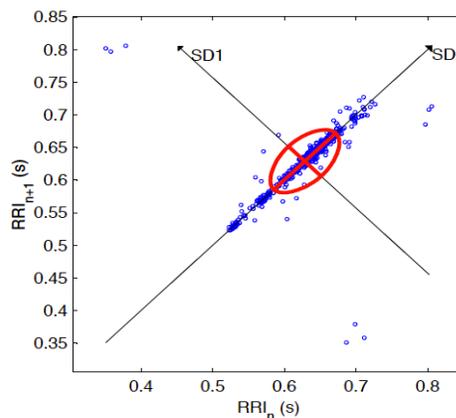
Frequency Domain Results



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0098	96	47.2	
LF	0.0508	24	12.0	22.7
HF	0.2402	83	40.9	77.3
LF/HF			0.293	

Poincare Plot*

SD1 = 32.3 ms ↔ (Short-term HRV)
SD2 = 61.2 ms ↔ (Long-term HRV)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0098	173	74.6	
LF	0.0508	0	0.0	0.0
HF	0.2402	59	25.4	16.2
LF/HF			0.000	

ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO. FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD DE CHILE



13 DIC. 2011 ANEXO N° 2
Modelo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal:

Título: "Comportamiento de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco durante el Proceso de Liberación de la Ventilación Mecánica en Pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos"

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación lea atentamente éste formulario.

Se me ha informado que padezco (o mi familiar) una enfermedad llamada grave que requiere conexión a ventilación mecánica y se me ha invitado a participar de este estudio, el cual durará aproximadamente dos horas y que mi participación implica que se me realizara una evaluación de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco durante la realización de una Prueba de Ventilación Espontánea (Procedimiento realizado para evaluar si el paciente está en condiciones de respirar por sí solo, sin la necesidad del ventilador mecánico). Este procedimiento consistirá en la instalación de un sistema de registro de la frecuencia cardíaca, adosado al tórax por una banda elástica.

Se me ha informado que este (examen, toma de muestra, encuesta etc.) no con lleva riesgos para mi salud.

Se me ha informado que todas las mediciones serán codificadas con un código numérico para su uso actual o futuro. Los resultados individuales serán anónimos y los resultados de este estudio se mantendrán en reserva y solo serán de conocimiento de los investigadores.

Se me ha informado que no recibiré ningún beneficio médico o compensación económica por participar en el estudio. Sin embargo, se me comunico que esta es una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones.

Se me ha informado que mi participación no me representará gastos adicionales ni a mi ni a mi sistema de salud.



13 DIC. 2011

Con el objeto de promover la educación médica, consiento que se admita observadores en la sala donde se ha de realizar la operación o procedimiento.

En caso de presentar alguna complicación como consecuencia de la participación en este estudio, (ej. los, doctores, el laboratorio, el hospital etc.)..... se harán responsables de los gastos que esta complicación puedan significar.

(Si se desea dejar parte de tejido o sangre para estudios futuros deberá decir): Se me ha solicitado que parte de mi tejido o sangre se congelé y se almacené para estudios futuros que puedan surgir, en lo que yo si / no estoy de acuerdo.

Estoy además en conocimiento que de no participar en este estudio o si deseo retirarme de este, esto no cambiará en nada las prestaciones normales que pudiera requerir por parte de este Hospital.

Se me ha informado que la Universidad tomará medidas para proteger la confidencialidad de mi registro médico y que mi identidad no será divulgada en ninguna publicación que resulte de este estudio.

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o experimenta cualquier problema puede comunicarse con:

Dr./ Dra. Al teléfono:.....

Por último, he leído este formulario y se me permitió realizar todas las preguntas que consideré de mi interés, las que fueron contestadas a mi entera satisfacción. Se me ha permitido consultar con mi medico de familia o pedir la opinión de otro profesional de mi participación en este estudio. Entiendo se me darán copia de este documento.



Consiento en participar en esta investigación titulada :

.....
.....

13 DIC. 2011

Nombre del participante:

RUT:.....Firma.....

Nombre del testigo:.....

RUT:Firma.....

Nombre del médico:

Rut.....Firma.....

Firma del (los) delegado (s) del Sr. Director del Hospital y Ministros de Fe

Santiago,

ANEXO 6: CONSENTIMIENTO INFORMADO. HOSPITAL CLINICO**UNIVERSIDAD DE CHILE****ANEXO N° 2
Modelo 2****CONSENTIMIENTO INFORMADO****Investigador Principal:**

Título: "Comportamiento de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco durante el Proceso de Liberación de la Ventilación Mecánica en Pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos"

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación lea atentamente éste formulario.

Se me ha informado que padezco (o mi familiar) una enfermedad llamada grave que requiere conexión a ventilación mecánica y se me ha invitado a participar de este estudio, el cual durará aproximadamente dos horas y que mi participación implica que se me realizara una evaluación de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco durante la realización de una Prueba de Ventilación Espontánea (Procedimiento realizado para evaluar si el paciente está en condiciones de respirar por si solo, sin la necesidad del ventilador mecánico). Este procedimiento consistirá en la instalación de un sistema de registro de la frecuencia cardíaca, adosado al tórax por una banda elástica.

Se me ha informado que este (examen, toma de muestra, encuesta etc.) no con lleva riesgos para mi salud.

Se me ha informado que todas las mediciones serán codificadas con un código numérico para su uso actual o futuro. Los resultados individuales serán anónimos y los resultados de este estudio se mantendrán en reserva y solo serán de conocimiento de los investigadores.

Se me ha informado que no recibiré ningún beneficio médico o compensación económica por participar en el estudio. Sin embargo, se me comunico que esta es una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones.

Se me ha informado que mi participación no me representará gastos adicionales ni a mi ni a mi sistema de salud.



09 NOV. 2011

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "R. ...".

Con el objeto de promover la educación médica, consiento que se admita observadores en la sala donde se ha de realizar la operación o procedimiento.

En caso de presentar alguna complicación como consecuencia de la participación en este estudio, los investigadores se harán responsables de los gastos que esta complicación puedan significar, aunque al ser una medición no invasiva no genera mayor riesgo ni complecaciones.

Estoy además en conocimiento que de no participar en este estudio o si deseo retirarme de este, esto no cambiará en nada las prestaciones normales que pudiera requerir por parte de este Hospital.

Se me ha informado que la Universidad tomará medidas para proteger la confidencialidad de mi registro médico y que mi identidad no será divulgada en ninguna publicación que resulte de este estudio.

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, o experimenta cualquier problema puede comunicarse con:

Klgo. Daniel Arellano Teléfono. 8-2336566

Por último, he leído este formulario y se me permitió realizar todas las preguntas que consideré de mi interés, las que fueron contestadas a mi entera satisfacción. Se me ha permitido consultar con mi medico de familia o pedir la opinión de otro profesional de mi participación en este estudio. Entiendo se me darán copia de este documento.

09 NOV. 2011




32✓

Consiento en participar en esta investigación, titulada : "Comportamiento de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco durante el Proceso de Liberación de la Ventilación Mecánica en Pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos"

Nombre del participante:

RUT:.....Firma.....

Nombre del testigo:.....

RUT:Firma.....

Nombre del investigador:

Rut.....Firma.....

Firma del (los) delegado (s) del Sr. Director del Hospital y Ministros de Fe

Santiago,



09 NOV. 2011

A handwritten signature in blue ink, appearing to be a stylized name.

ANEXO 7: DEFINICIONES DE PARAMETROS DE VENTILACION MECANICA

VOLUMEN CORRIENTE (VC):

Cantidad de gas movilizado por el ventilador mecánico (y/o el paciente) en un ciclo ventilatorio.(una respiración). Se expresa en unidades de volumen, generalmente mililitros (ml) o litros (L).

FRECUENCIA RESPIRATORIA:

Número de respiraciones realizadas en un minuto (por el VM y/o el paciente). Se expresa en respiraciones por minuto (rpm).

VOLUMEN MINUTO:

Volumen de gas movilizado por el VM (y/o el paciente) en un minuto. El Volumen Minuto tendrá efecto sobre los parámetros ventilatorios y se expresa en litros por minuto (LPM). Es una medida de volumen y corresponde a la FR multiplicada por el VC.

FLUJO INSPIRATORIO:

Corresponde a la velocidad con la cual viaja un volumen de gas por la vía aérea en la inspiración. Es dependiente del gradiente de presión generado en el sistema respiratorio. A pesar de expresarse también en litros por minuto (lpm), corresponde a un concepto de velocidad, por lo que no debe confundirse con el volumen minuto o con un concepto de volumen.

TIEMPO INSPIRATORIO:

Tiempo durante el cual existe un flujo inspiratorio hacia los pulmones. Durante este período se genera presión positiva. Generalmente debe tener una relación con el tiempo espiratorio (relación I:E) no menor a 1:1,5 para evitar el atrapamiento aéreo.

TIEMPO DE PAUSA INSPIRATORIA:

Tiempo posterior al tiempo inspiratorio, en el cual ocurre un cierre de las válvulas tanto inspiratoria como espiratoria del ventilador mecánico, produciendo de esta forma que el volumen inspiratorio se mantenga por un período de tiempo en los pulmones. El tiempo de pausa tendría dos utilidades para el clínico:

1. Permite medir la presión de pausa, que corresponde a la presión generada para vencer la resistencia elástica del sistema tóraco-pulmonar a la entrada de un volumen o flujo de gas, gracias a lo cual se puede medir la distensibilidad estática del sistema respiratorio.
2. Permitiría una ventilación más homogénea, igualando las diferentes constante de tiempo de los distintos alvéolos.

PRESION INSPIRATORIA MAXIMA (PIM):

También conocida como Presión Inspiratoria Pick (o pico PIP) y corresponde a la presión generada para vencer tanto los elementos elásticos como resistivos del sistema tóraco-pulmonar a la entrada de un volumen o flujo inspiratorio. (Cabe destacar que todo volumen que ocupa un recipiente genera presión).

PRESION POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACION (PEEP):

Presión positiva generada en la vía aérea al final de la fase espiratoria, que es producida por el atrapamiento de un volumen de gas dentro de los pulmones del paciente dado el cierre parcial de la válvula espiratoria del ventilador mecánico. Esta presión es determinada y programada por el operador clínico. El objetivo del PEEP es:

1. Aumenta el reclutamiento alveolar, por aumento del volumen pulmonar.
2. Mejora la oxigenación arterial, debido al una mejor relación V/Q asociada al reclutamiento alveolar.
3. Mejorar la distensibilidad pulmonar.
4. Protección alveolar, al disminuir el stress producido por el constante cierre y reapertura alveolar

Cuando este nivel de presión positiva está asociada sólo a ventilación espontánea del paciente, se denomina Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP).

PRESIÓN MEDIA DE LA VÍA AÉREA (PMVA):

La PMVA corresponde a la presión promedio generada en la vía aérea, medida en un número determinado de respiraciones. Esta es la presión que será transmitida hacia los otros sistemas afectando la función de éstos, como por ejemplo sobre el retorno venoso, la presión intracraneana, etc. La PMVA está determinada por la programación del VM y las condiciones del paciente, afectándola directamente la Frecuencia Respiratoria, el tiempo inspiratorio, la Presión Inspiratoria Máxima, la Relación I:E y, en especial, el PEEP.

ANEXO 8: ESCALA DE SEDO-ANALGESIA DE RIKER

Puntaje	Categoría	Descripción
7	Agitación peligrosa	Intentando retirarse catéteres, peleándose con el TOT, levantándose y moviéndose
6	Muy agitado	Muerde el TOT, requiere medidas físicas de contención, no se calma a pesar de hablarle
5	Agitado	Ansioso, intenta moverse, se calma al reprenderle
4	Tranquilo y cooperador	Se despierta fácilmente, obedece órdenes
3	Sedado	Se despierta con estímulos pero se vuelve a quedar dormido enseguida, obedece órdenes sencillas
2	Muy sedado	Se despierta con estímulos pero no obedece órdenes, se puede mover espontáneamente
1	No reactivo	Mínima o nula respuesta a estímulos dolorosos, no se comunica ni obedece órdenes

BIBLIOGRAFIA

1. Tomicic V, Espinoza M, Andresen M, Molina J, Calvo M, Ugarte H, Godoy J, Gálvez S, Maurelia JC, Delgado I, Esteban A. “Características de los pacientes que reciben ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos: primer estudio multicéntrico chileno”. *Rev Méd Chile*. 136: 959-967, 2008.
2. Hess D., Kacmarek R. “Essentials of Mechanical Ventilation” 2° Edition, Ed. McGrawHill Chicago 2002.
3. Nemer SM, Barbas CS, Caldeira JB, Cárias TC, Santos RG, Almeida LC, Azeredo LM, Noé RA, Guimarães BS, Souza PC. “A new integrative weaning index of discontinuation from mechanical ventilation.” *Critical Care* 13:R152, 2009.
4. Alía I and Esteban A. “Weaning from mechanical ventilation” *Critical Care*. 4:72-80, 2000.
5. Yang K., Tobin M. “A Prospective Study of Indexes Predicting the Outcome of Trials of Weaning from Mechanical Ventilation” *N Eng J Med*. 324 (21): 1445-1450, 1991.
6. Sassoon CSH, Te TT, Mahutte CK, Light R: Airway occlusion pressure. An important indicator for successful weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 135:107-113, 1987.
7. Stauss HM. “Heart rate variability”. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 285:R927-R931, 2003.
8. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. “Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility”. *A.N.E.* 10(1):88-101, 2005.
9. Sáez E. “Guías 2004 de organización y funcionamiento de unidades de pacientes críticos” *Rev Chil Med Intens*.19(4): 209-223, 2005.

10. Arellano D. “Ventilación Mecánica: Generalidades y Modalidades Tradicionales”. *Kinesiología*. 25 (4): 86 – 92, 2005.
11. Pilbeam S. Capítulo: “Basic Concepts in Mechanical Ventilation” En “Mechanical Ventilation”, *Physiological and Clinical Applications*” Editorial Mosby. Missouri.1998
12. Slusky G. “Concensus Conference on Mechanical Ventilation. Part I” *Intensive Care Med*. 20: 64 – 79, 2005.
13. Hess D., Kacmarek R. Capítulo: “Traditional Modes of Mechanical Ventilation”. En “Essentials in Mechanical Ventilation” Segunda edición. Editorial Mc Graw Hill. New York, 2002.
14. Pilbeam S. Capítulo: “Physical Aspect of Mechanical Ventilators” En “Mechanical Ventilation”, *Physiological and Clinical Applications*” Editorial Mosby . Missouri 1998.
15. Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ and the Spanish Lung Failure Collaborative Group. “Modes of Mechanical Ventilation and Weaning : A National Survey of Spanish Hospitals” *Chest*. 106(4):1188-93, 1994.
16. Boles J, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melote C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. “Task Force: Weaning from mechanical ventilation”. *Eur Respir J*. 29: 1033–1056, 2007.
17. Reid W, Huang J, Bryson S, Walker D, Belcastro A. “Diaphragm injury and myofibrillar structure induced by resistive loading” *J Appl Physiol*. 76(1):176-184, 1994.
18. Tobin M. “Remembrance of weaning past:the seminal papers” *Intensive Care Med*. 32:1485–1493, 2006.

19. Meade M, Guyatt G, Cook D, Griffith L, Sinuff T, Kergl C, Mancebo J, Esteban A, Epstein S. "Predicting Success in Weaning from Mechanical Ventilation" *Chest*.120: 400S – 242S, 2001.
20. Esteban A, Alía I, Tobin M, Gil A, Gordo F, Vallverdu I, Blanch L, Bonet A, Vázquez A, De Pablo R, Torres A, De La Cal M, Macías S. For The Spanish Lung Failure Collaborative Group. "Effect of Spontaneous Breathing Trial Duration on Outcome of Attempts to Discontinue Mechanical Ventilation" *Am J Respir Crit Care Med*. 159: 512–518, 1999.
21. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekik N, Gasparetto A, Lemaire F. "Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation" *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 150: 896-903, 1994.
22. Esteban A, Frutos F, Tobin M, Alía I, Solsona J, Valverde V, Fernández R, de la Cal M, Benito S, Tomás R, Carriedo D, Macías S, Blanco J. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. "A Comparison of Four Methods of Weaning Patients from Mechanical Ventilation" *N Engl J Med*. 332: 345-350, 1995.
23. Yang K and Tobin M. "A Prospective Study of Indexes Predicting the Outcome of Trials of Weaning from Mechanical Ventilation" *N Engl J Med*. 324: 1445-1450, 1991.
24. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browser RW, Bowton DL and Haponik EF. "Effect on the Duration of Mechanical Ventilation of Identifying Patients Capable of Breathing Spontaneously" *New Eng J Med*. 335(25):1864-1869, 1996.
25. MacIntyre N (Chairman) "Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support : A Collective Task Force Facilitated by the American College of

- Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine” *Chest*. 120 (6): 375S-396S, 2001.
26. Ely W., Bennett A., Bowton L., Murphy M. et al. “Large Scale Implementation of a Respiratory Therapist- driven Protocol for Ventilator Weaning” *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 159: 439-446, 1999.
 27. Arellano D, Rouliez K, Neira W. “Impacto de un Protocolo de Weaning guiado por Kinesiólogos sobre la duración de la Ventilación Mecánica”. *Rev Chil Med Intens*. 18(3): 196, 2003. (Abstract).
 28. Andresen M. Capítulo: “Descontinuación de la Ventilación Mecánica” En “Manual de Medicina Intensiva”. Editorial Mediterráneo. pp. 119-125. Santiago de Chile. 2010.
 29. Pappano A, Gil Wier W. Capítulo: “Automaticity: Natural excitation of the Heart.” En: “Cardiovascular Physiology”. Décima Edición. Editorial Mosby. pp.31-53. Philadelphia. 2013.
 30. Zipes, D.P., and Jalife, J. “Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside”. 2nd Ed. Philadelphia, Saunders Company, 1994.
 31. Malik M, Camm J. “Heart Rate Variability” *Clin. Cardiol*. 13: 570-576, 1990.
 32. Mohrman DE, Heller LJ. Capítulo: “Características de las células del músculo cardiaco”. En “Fisiología Cardiovascular” Sexta Edición. Editorial Mc Graw Hill. Madrid. 2007.
 33. Saul JP. “Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow”. *News Physiol Sci*. 5:32–37, 1990.
 34. Acharya UR, Kannathal N, Krishnan SM. “Comprehensive analysis of cardiac health using heart rate signals”. *Physiol Meas J*. 25:1130–1151, 2004.

35. Acharya UR, Kannathal PJ, Lim CM, Suri JS “Heart rate variability: a review” *Med Bio Eng Comput.* 44:1031–1051, 2006.
36. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali R, Iellamo F. “Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link between heart and behavior”. *Neuroscience and Behavioral Reviews.* 33:71-80, 2009.
37. Rodas G, Pedret C, Ramos J, Capdevila L. “Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca: Concepto, Medidas y Relación con Aspectos Clínicos (Parte II)” *Arch Med Dep.* 25(124): 119-127, 2008.
38. Stauss HM. “Heart rate variability” *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 285: R927–R931, 2003.
39. Malik M. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology “Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use”. *Circulation.* 93: 1043-1065, 1996.
40. Von Borell E, Langbein J, Després G, Hansen S, Leterrier C, Marchant-Fonde J, Marchant-Fonde R, Minero M, Mohr E, Prunier A, Valance D, Veissier I. “Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals. A review.” *Physiology & Behavior.* 92: 293–316, 2007.
41. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. “Analysis of long-term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications in Computers in Cardiology” *IEEE Computer Society Press.* 419-422. 1988.
42. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm A. “Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques”. *Eur Heart J.* 10: 1060–1074, 1989.

43. Kay S, Marple S. "Spectrum analysis: a modern perspective". *Proc IEEE*. 69:1380-1419, 1981.
44. Hirsh J, Bishop B. "Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate". *Am J Physiol*. 241: H620-H629, 1981.
45. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. "Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction". *Circulation*. 85:164-171, 1992.
46. Jubran A, Tobin M. "Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation". *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 155: 906-915, 1997.
47. Lemaire F, Teboul J, Cinotti L. "Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from positive pressure ventilation". *Anesthesiology*. 69:171-179, 1988.
48. Ramsay J. "Cardiac Management in the ICU" *Chest*. 115:138S-144S, 1999.
49. Oh T, Bhatt S, Lin ES, Hutchinson RC, Low M. "Plasma catecholamines and oxygen consumption during weaning from mechanical ventilation". *Intens Care Med*. 17(4): 199-203, 1991.
50. Raurich, J M; Ibáñez, J. "Coste de oxígeno de la respiración y predicción del éxito de la desconexión de la ventilación mecánica" *Med Intensiva*. 31(4): 172-178, 2007.
51. Tomicic V, Andresen M, Romero C, Mercado M. "Impacto hemodinámico de la presión positiva de fin de espiración (PEEP) durante la falla respiratoria grave: visión actual". *Rev Med Chile*. 130: 1419-1430, 2002.
52. Kennedy S, Weintraub R, Skillman J. "Cardiorespiratory and sympathoadrenal responses during weaning from controlled ventilation". *Surgery*. 82: 233-240, 1977.

53. Papaioannou V, Dragoumanis C, Pneumatikos I. “Biosignal analysis techniques for weaning outcome assessment” *Journal Crit Care*. 25: 39–46, 2010.
54. Shen H, Lin L, Chen K, Kuo P, Yu C, Wu H, Yang P. “Changes of Heart Rate Variability During Ventilator Weaning”. *Chest*. 123: 1222-1228, 2003.
55. Nunan D, Gay D, Djordje J, Hodges L, Sandercock G, Grodie D. “Validity and Reliability of Short-Term Heart-Rate Variability from the Polar S810” *Med Sci Sports Exercise*. 41(1): 243-250, 2009.
56. Vanderlei L, Silva R, Pastre C, Azevedo F, Godoy M. “Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains” *Braz J Med Biol Res*. 41(10): 854-859, 2008.
57. Bhaskar A. “Weaning and Cardiac Dysfunction”. *Pulmon*. 9 : 2 : 47 – 50, 2007.
58. Tobin MJ, Jubran A. “Passive mechanics of lung and chest wall in patients who failed or succeeded in trials of weaning”. *Am J Respir Crit Care Med*. 155(3): 916-921, 1997.
59. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giott G, Abrouk F, Steg G, Macquin-Mavier I, Zapol W. “Acute Left Ventricular Dysfunction during Unsuccessful Weaning from Mechanical Ventilation” *Anesthesiology*. 69: 171-179, 1988.
60. Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ. “Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof”. *Am J Respir Crit Care Med*. 158(6):1763–1769, 1998.
61. Castro A, Rodríguez M. “Índice de Respiración Rápida y Superficial medido durante dos tipos de ventilación” Tesis de grado. Escuela de Kinesiología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. 2006.