



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: VENTILACIÓN MECÁNICA

Nuevos modos de ventilación asistida



F. Suarez-Sipmann* por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Respiratoria Aguda de la SEMICYUC

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Uppsala, Laboratorio Hedenstierna, Departamento de Ciencias Quirúrgicas, Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia

PALABRAS CLAVE

Sincronía paciente-ventilador;
Ventilación mecánica asistida;
Trabajo respiratorio

Resumen Los mayores avances en ventilación mecánica de los últimos años se han producido en el desarrollo de nuevos modos de ventilación asistida. En comparación con los modos tradicionales como la ventilación controlada-asistida o la presión de soporte, ofrecen una serie de ventajas fisiológicas así como un mayor control sobre el ventilador por parte del paciente. Basados en la utilización de algoritmos de control de asa cerrada que incorporan información de la mecánica, la actividad de la musculatura respiratoria y del estímulo respiratorio, estos modos están diseñados específicamente para mejorar la sincronía paciente-ventilador y reducir el trabajo respiratorio. Dependiendo de las características de funcionamiento específicas de cada modo, estos pueden ayudar en los esfuerzos respiratorios espontáneos del paciente de forma sincronizada en tiempo y magnitud, adaptarse a sus demandas, realizar protocolos automatizados de reducción del soporte y devolver al patrón respiratorio una variabilidad más fisiológica. El clínico tiene ahora a su disposición modos que permiten individualizar y optimizar la asistencia ventilatoria mecánica en la compleja transición de la ventilación controlada a la ventilación espontánea-asistida. La creciente evidencia de las ventajas fisiológicas y clínicas de estos nuevos modos así como las nuevas posibilidades de monitorización que ofrecen, están llevando a su paulatina introducción en la práctica diaria. Futuros estudios permitirán aumentar nuestro conocimiento acerca de estos modos y deberán determinar si sus beneficios se traducen en mejores resultados clínicos.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Patient-ventilation synchrony;
Assisted mechanical ventilation;
Work of breathing

New modes of assisted mechanical ventilation

Abstract Recent major advances in mechanical ventilation have resulted in new exciting modes of assisted ventilation. Compared to traditional ventilation modes such as assisted-controlled ventilation or pressure support ventilation, these new modes offer a number of physiological advantages derived from the improved patient control over the ventilator. By implementing advanced closed-loop control systems and using information on lung mechanics, respiratory muscle function and respiratory drive, these modes are specifically designed to improve patient-ventilator synchrony and reduce the work of breathing. Depending on their specific operational characteristics, these modes can assist spontaneous breathing efforts synchronically in time and magnitude, adapt to changing patient demands, implement automated weaning protocols, and introduce a more physiological variability

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fsuarez.sipmann@surgsci.uu.se

in the breathing pattern. Clinicians have now the possibility to individualize and optimize ventilatory assistance during the complex transition from fully controlled to spontaneous assisted ventilation. The growing evidence of the physiological and clinical benefits of these new modes is favoring their progressive introduction into clinical practice. Future clinical trials should improve our understanding of these modes and help determine whether the claimed benefits result in better outcomes.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La ventilación mecánica es una medida de soporte vital que se instaura cuando el sistema respiratorio no puede suplir las demandas metabólicas del organismo. Las causas van desde procesos patológicos que afectan el intercambio gaseoso hasta la simple «desactivación» del sistema de control respiratorio durante la anestesia. Habitualmente se inicia con una fase de ventilación controlada. Durante la misma el clínico toma el control absoluto del proceso ventilatorio asegurando un mínimo intercambio gaseoso y un reposo muscular adecuado. Una vez resuelto el proceso causal se inicia una fase de transición en la que el paciente comienza a participar de un modo gradual en el proceso ventilatorio. En esta fase, llamada de ventilación asistida, el objetivo es proporcionar una asistencia ventilatoria sincronizada, en tiempo y magnitud, con los esfuerzos inspiratorios del paciente a medida que se reduce el soporte ventilatorio mecánico.

Los mayores avances en ventilación mecánica se han producido precisamente en el desarrollo de nuevos modos de ventilación asistida. Impulsados por los marcados avances tecnológicos estos nuevos modos ofrecen ventajas fisiológicas teóricas respecto a los modos tradicionales de ventilación asistida tales como la ventilación controlada-asistida o la presión de soporte. Sin embargo, su lenta introducción en la práctica clínica y el hecho de que su superioridad en términos de resultados clínicos no ha quedado aún firmemente establecida hace que los modos tradicionales continúen siendo los más utilizados¹.

En esta revisión se describen nuevos modos de ventilación asistida que por sus características se han agrupado en: 1) modos que se adaptan al esfuerzo inspiratorio instantáneo del paciente: ventilación asistida proporcional (PAV, del inglés proportional assist ventilation) y la ventilación asistida ajustada neuronalmente (NAVA, neurally adjusted ventilatory assist), 2) modos automatizados adaptables a las demandas del paciente como la ventilación de soporte adaptable (ASV, del inglés adaptive support ventilation) y el sistema NeoGanesh comercializado como SmartCare™, y 3) modos que introducen variabilidad biológica en el patrón ventilatorio como la presión de soporte variable (V-PSV) o «noisy ventilation».

Los retos de la ventilación asistida

La ventilación asistida tiene la difícil tarea de armonizar el funcionamiento de 2 sistemas complejos: el del paciente y el del ventilador, cada uno con su propio centro de control y su propia bomba ventilatoria (fig. 1). El sistema

de control respiratorio (SCR) está compuesto por un sistema automático y uno voluntario. El sistema automático integra información de aferencias periféricas neurológicas y químicas a nivel del tronco del encéfalo. El sistema de control voluntario o conductual reside en estructuras supramedulares y corticales. En individuos sanos el estímulo respiratorio tiene 3 orígenes principales: 1) químico, mediado por cambios en la PaO₂, la PCO₂ y el pH; 2) metabólico, mediado por mecanismos menos conocidos; y 3) un origen consciente que desaparece en las fases de sueño². Durante el sueño el patrón respiratorio está influido casi exclusivamente por estímulos químicos, lo que explica por ejemplo las apneas ante pequeños cambios en la PCO₂ en pacientes sedados³. Durante la vigilia, se activa el sistema de control voluntario comenzando a influir en el patrón respiratorio de forma variable y a menudo impredecible. Ello hace que los pacientes en ventilación asistida puedan desarrollar patrones respiratorios complejos que afectan a la interacción con el ventilador, dificultando la asistencia mecánica.

Para activar la bomba muscular, el sistema de control automático envía el impulso respiratorio por las eferencias (motoneuronas). El sistema voluntario interactúa directamente con el sistema automático pero también tiene eferencias que pueden activar directamente la bomba muscular sin pasar por el filtro del control automático² (fig. 1). La dificultad de armonizar el ciclo respiratorio generado por este complejo SCR con el ciclo mecánico del ventilador viene reflejado por el hecho de que en aproximadamente un 25% de los pacientes ambos están en franca asincronía⁴. A ello contribuye que los modos ventilatorios tradicionales son rígidos, entregando un volumen o presión prefijados sin tener en cuenta los frecuentes cambios en las demandas del paciente o los cambios de estado sueño-vigilia. Además, en el caso de la ventilación asistida-controlada el clínico asigna un tiempo inspiratorio fijo que muy rara vez coincide con el tiempo asignado por el centro de control respiratorio (tiempo neural) fisiológicamente variable.

Modos asistidos adaptados al esfuerzo inspiratorio instantáneo del paciente

Representados por la PAV y la NAVA estos modos han abierto un nuevo horizonte de posibilidades para la ventilación asistida. Basados en sólidos principios fisiológicos aportan una serie de ventajas teóricas que los hacen especialmente atractivos para mejorar la sincronía paciente-ventilador. Ello es debido a que en estos modos el SCR del paciente

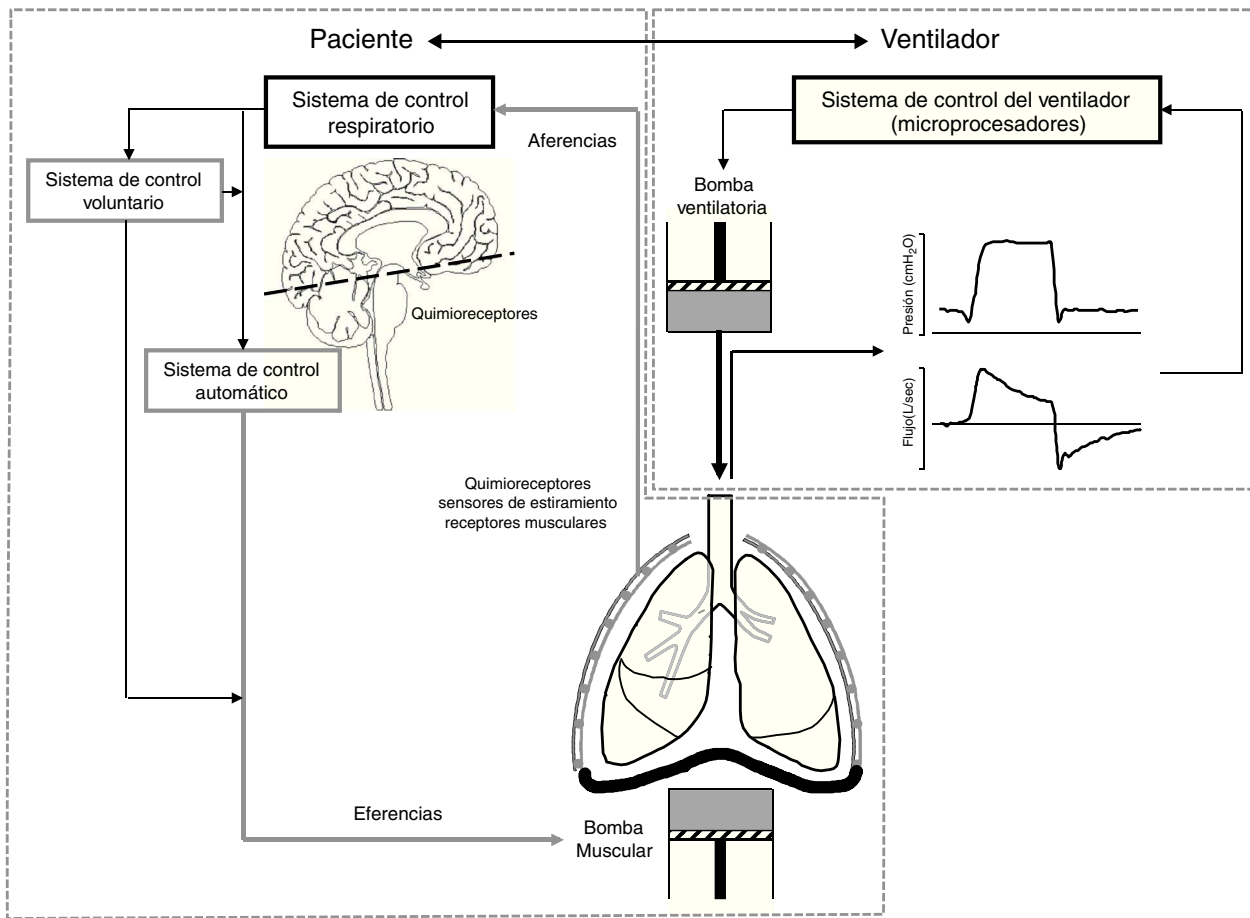


Figura 1 Bases de la interacción paciente ventilador. La ventilación asistida tiene la difícil tarea de coordinar 2 sistemas: el paciente y el ventilador, cada uno con su propio controlador que a su vez regula su propia bomba. El sistema de control respiratorio es complejo, con un sistema automático y un sistema voluntario. Las aferencias llevan al sistema de control los estímulos procedentes de los sensores (quimiorreceptores centrales y periféricos, receptores de estiramiento y receptores musculares) que regulan el impulso respiratorio neural. Del sistema de control automático salen las eferencias (motoneuronas) que activan y regulan la bomba muscular. El sistema voluntario a su vez puede modular la actividad del sistema automático o activar directamente la bomba muscular.

toma el mando sobre el respirador, teniendo libertad para determinar su propio patrón respiratorio. No se fija por tanto ni el volumen, ni la presión ni el flujo, simplemente se asiste el patrón elegido por el paciente. En ambos modos el ventilador funciona como un músculo adicional asistiendo proporcionalmente los esfuerzos instantáneos del paciente a lo largo de toda la fase inspiratoria. Además, a diferencia de los otros modos la asistencia ventilatoria cesa de manera simultánea al cese del esfuerzo del paciente. Ello consigue una mejor armonía entre los tiempos ventilatorios mecánico y neural.

Al tomar el mando el SCR, el patrón ventilatorio recupera la variabilidad característica del patrón respiratorio natural. Además, en condiciones en las que el SCR está funcionalmente intacto, las aferencias provenientes de los sensores neurales y químicos modulan la intensidad y características del impulso de salida respiratorio. Ello hace que tanto en PAV como en NAVA exista teóricamente menos riesgo de infra o sobreasistencia, fenómenos que en los modos tradicionales son frecuente motivo de asincronía⁵. Ambos modos precisan

de un nivel de alerta suficiente y de la integridad funcional del SCR, afectándose su funcionamiento con la sedación.

Ventilación asistida proporcional

Introducido a comienzos de los 90⁶, la PAV es un modo ventilatorio asistido sincronizado en el que el ventilador proporciona una asistencia en presión proporcional al esfuerzo instantáneo del paciente.

Principios de la ventilación asistida proporcional

En el sistema PAV el ventilador detecta el esfuerzo inspiratorio que realiza el paciente. Esto se consigue mediante la medida precisa del flujo y el volumen que abandonan el ventilador hacia el paciente. Ambos están en función del descenso inspiratorio de la presión alveolar que el paciente genera mediante su contracción muscular. El flujo y el volumen son amplificados mediante sendos controles de

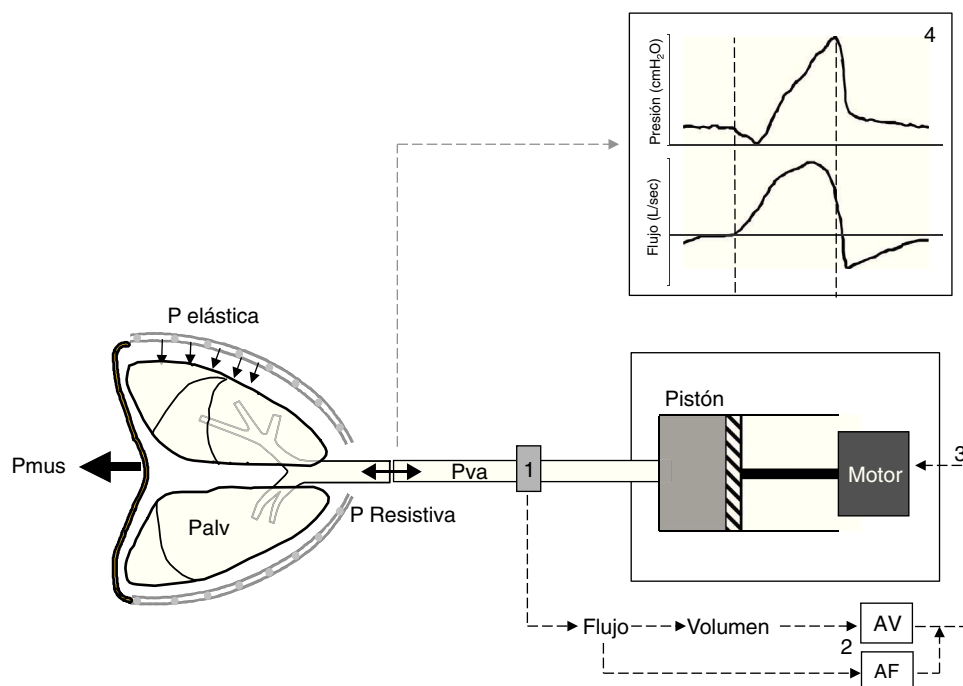


Figura 2 Esquema del sistema PAV. El modo PAV proporciona asistencia proporcional al esfuerzo mediante la medida continua del flujo y el volumen (1) que abandona el ventilador en dirección al paciente y que está en función de la presión muscular (P_{mus}) que genera el paciente y que lleva a una disminución de la presión alveolar (P_{alv}). El flujo y el volumen son amplificados (AF y AV) mediante sendos controles de ganancia ajustables (2) y la suma de ambas señales constituye la señal de control de entrada (3) que genera la respuesta en presión del motor ventilador. El motor mueve el pistón haciendo que el ventilador responda con una rápida entrega de flujo al paciente en proporción a su P_{alv} venciendo la presión elástica y resistiva. Las curvas de presión-tiempo y flujo-tiempo resultantes del ciclo mecánico (4) muestran que el patrón de presurización es gradual, alcanzando el valor máximo al final de la inspiración siguiendo la proporcionalidad en todo momento. Nótese que el ciclado espiratorio coincide con la caída de presión inspiratoria, es decir el cese del esfuerzo inspiratorio (segunda línea discontinua), y de la morfología sinusoidal del flujo, más fisiológica, de la fase inspiratoria.

ganancia ajustables y la suma de ambos constituye la señal de control que genera la respuesta en presión del ventilador. El ventilador responde con la rápida entrega de flujo en respuesta a esta señal de control (fig. 2).

La proporcionalidad en la asistencia viene determinada por la ecuación de movimiento del sistema respiratorio. Esta ecuación dice que la presión total que es necesaria aplicar para insuflar el pulmón debe vencer la presión resistiva (flujo \times resistencia) y la presión de retracción elástica (volumen \times elastancia) del sistema respiratorio:

$$P_{total} = \text{flujo} \times \text{resistencia} + \text{volumen} \times \text{elastancia}$$

Durante la ventilación asistida la presión total es la suma de la presión generada por la contracción muscular del paciente (P_{mus}) y la presión generada por el ventilador (P_{vent}).

$$P_{total} = P_{mus} + P_{vent}$$

Los niveles de asistencia en flujo y volumen son ajustados de forma independiente por el usuario. Para ello se necesita estimar las características mecánicas pasivas, resistencia y elastancia, al inicio del ajuste y de forma intermitente. Una vez conocidas, la asistencia en presión proporcionada por el

ventilador viene determinada por la suma de la asistencia en flujo y en volumen:

$$P_{vent} = (\% \text{Asistencia en Flujo}) \times \text{Resistencia} + (\% \text{Asistencia en Volumen}) \times \text{Elastancia}$$

Dada la naturaleza cambiante de la mecánica respiratoria, el sistema requiere la medida frecuente de los valores de elastancia y resistencia. Existe por tanto el riesgo de asistencia excesiva o insuficiente en casos de errores de estimación o falta de concordancia entre los valores estimados y actuales. En el caso de una sobreestimación, la compensación es excesiva, pudiendo retrasar el ciclado espiratorio prolongando la asistencia más allá del cese del esfuerzo inspiratorio del paciente, fenómeno conocido como «run-away»^{7,8}.

Recientemente se ha introducido una forma simplificada y mejorada llamada ventilación asistida proporcional con carga ajustable, o PAV+. Este modo ha introducido 2 mejoras fundamentales: 1) la medición no invasiva de la mecánica respiratoria de forma semicontinua que permite un ajuste automático de una cerrada del nivel de asistencia. Esta medición se realiza introduciendo breves pausas (300 ms) al final de la inspiración cada 8-15 respiraciones que permiten estimar la resistencia⁹ y la elastancia¹⁰; 2) el ajuste automático

de un único nivel de asistencia en flujo y volumen que pasa a ser una fracción constante de los valores medidos de resistencia y elastancia.

Funcionamiento del sistema ventilación asistida proporcional con carga ajustable (PAV+)

Durante la ventilación en PAV+ simplemente se necesita ajustar el porcentaje en el que el ventilador debe asistir el esfuerzo del paciente. Así, un nivel de asistencia del 70% significa que el ventilador contribuirá en un 70% a la presión total alcanzada dejando al paciente el 30% restante. La proporcionalidad se simplifica quedando como:

$$\text{Proporcionalidad} = \frac{\% \text{ asistencia}}{(100 - \% \text{ asistencia})}$$

Para un nivel de asistencia fijado en un 70% la proporcionalidad es de 3, o dicho de otro modo, el sistema multiplicará por 3 la asistencia instantánea en presión.

Tras activar el disparo inspiratorio por presión o flujo, la presión inspiratoria progresa de acuerdo a la proporcionalidad pautaada siguiendo un perfil idéntico a la Pmus. El resultado es una presurización gradual, alcanzándose la máxima presión solo al final de la inspiración. En el momento en que comienza a descender el esfuerzo del paciente, la entrega de flujo también disminuye con lo que el ciclado espiratoriocoincide en general con el cese del esfuerzo del paciente.

PAV y PAV+: características clínicas

Numerosos estudios clínicos han comparado las ventajas fisiológicas de la PAV respecto a modos asistidos convencionales. Marantz et al.⁷ caracterizaron la respuesta fisiológica a la PAV de pacientes dependientes de ventilación mecánica. Comprobaron que durante la PAV, en ausencia de limitaciones impuestas por la mecánica respiratoria, el SCR del paciente es el que determina el volumen corriente (V_T) y la frecuencia en respuesta a niveles variables de asistencia. Los pacientes tienden a reducir el V_T , y a aumentar la frecuencia para mantener el volumen minuto elegido. Esto resulta en una reducción de las presiones inspiratorias.

Respecto a la PSV, la PAV ha mostrado niveles de descarga muscular^{11,12} similares^{13,14} y una mejor compensación a la hipercapnia¹⁵. En respuesta a un aumento en la carga elástica del 30%, Kondili et al.¹⁶ mostraron una mayor eficiencia en la compensación (menor aumento del trabajo respiratorio) con PAV+ en comparación con PSV. Xirouchaki et al. compararon la efectividad de PSV versus PAV+ para mantener a pacientes críticos dependientes de ventilación mecánica en ventilación asistida. Encontraron que la PAV+ aumentaba significativamente la probabilidad de permanencia en ventilación espontánea además de reducir de manera importante la asincronía paciente-ventilador¹⁷. Gracias precisamente a una reducción en la asincronía paciente-ventilador, Bosma et al. mostraron que la PAV resultó en una mejor calidad de sueño con menos interrupciones en comparación con la PSV¹⁸.

El sistema PAV depende de un disparo neumático y tiene por tanto las mismas limitaciones para el ciclado inspiratorio

en pacientes con hiperinsuflación dinámica y PEEP intrínseca que los modos tradicionales. Aunque el ciclado espiratorio, basado en el flujo, acompaña al cese del esfuerzo inspiratorio, se han descrito asincronías espiratorias sobre todo con niveles altos de asistencia¹⁹.

El modo PAV puede utilizarse también en ventilación no invasiva (VNI). Comparado con la PSV, principalmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la PAV resulta habitualmente en mayores niveles de tolerancia, mejor respuesta fisiológica y menores complicaciones²⁰⁻²². Sin embargo, la PAV no ha demostrado una reducción en la necesidad de intubación en comparación con la PSV. Ello podría estar relacionado con el hecho de que las fugas, principal causa de desadaptación y asincronía durante la VNI²³, afectan por igual al disparo en la PAV y en la PSV.

Ventilación asistida proporcional y monitorización

Con el sistema PAV+ se dispone de una monitorización semicontinua de la elastancia y resistencia del sistema respiratorio. Además de proporcionar una valiosa información evolutiva también permite evaluar de forma inmediata la respuesta a cambios en los parámetros respiratorios o detectar precozmente posibles complicaciones. Permite también estimar y monitorizar la Pmus ya que es el único factor no conocido de la ecuación del movimiento. Sabiendo la Pmus se puede a su vez calcular el trabajo respiratorio ayudando a seleccionar un nivel de asistencia adecuado que evite un trabajo o reposo muscular excesivo²⁴.

Ventilación asistida ajustada neuronalmente

La NAVA es un nuevo modo de ventilación asistido sincronizado y proporcional al esfuerzo del paciente disponible desde hace tan solo unos pocos años²⁵. Este modo usa como señal de control, tanto para la asistencia como para el ciclado inspiratorio y espiratorio del ventilador, la actividad eléctrica del diafragma (EAdi). Esta es registrada mediante electromiografía transesofágica utilizando una sonda nasogástrica modificada, también llamada catéter EAdi. Esta sonda es similar en tamaño y función a una sonda nasogástrica convencional pero en su extremo distal incorpora varios microelectrodos para el registro de la EAdi. El posicionamiento correcto de la sonda se realiza utilizando como guía la señal electrocardiográfica transesofágica obtenida a través de los mismos electrodos. El usuario puede comprobar su correcto posicionamiento (a nivel del hiato esofágico) en la pantalla del ventilador siguiendo un sencillo algoritmo²⁶.

La actividad eléctrica del diafragma

La utilización de la EAdi para el control del ventilador tiene una serie de ventajas teóricas. Es una señal que mide directamente, sin cálculos ni estimaciones, la eferencia del SCR, integrando la suma temporal y espacial del impulso respiratorio neural que se traduce en la activación diafragmática²⁷. La amplitud de la señal depende del grado de reclutamiento y la intensidad y frecuencia de disparo de las unidades motoras y por tanto refleja la intensidad con la que el paciente

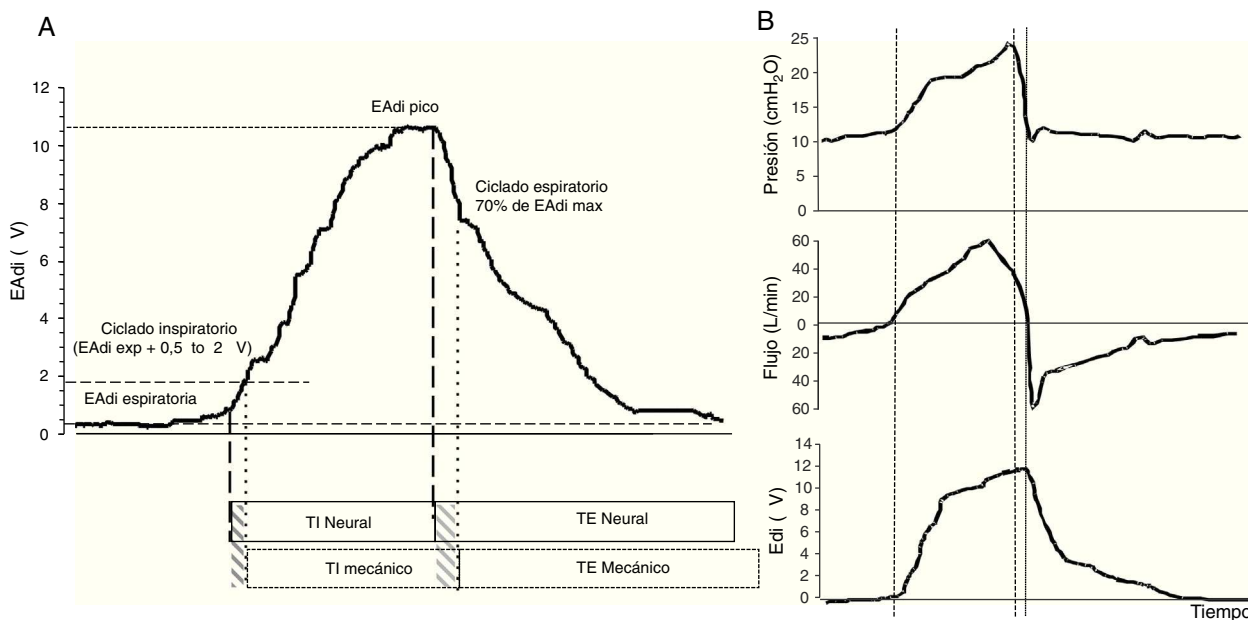


Figura 3 Señal EAdi y curvas respiratorias características durante la ventilación en NAVA. A. Señal EAdi. El inicio de la inspiración viene dado por el aumento en la actividad de la EAdi (primera línea discontinua) partiendo de la actividad espiratoria que en condiciones normales es 0. En el momento en que la EAdi alcanza un valor umbral (primera línea de puntos) el ventilador comienza la asistencia hasta que la EAdi desciende a un 70% del valor máximo (segunda línea de puntos). El tiempo inspiratorio neural comprende el periodo entre las 2 líneas continuas, finalizando cuando la EAdi alcanza su valor máximo. El tiempo ventilatorio mecánico comprende el periodo entre las 2 líneas discontinuas (ciclado inspiratorio y espiratorio). Nótese que, aunque mínimo, existe un desfase en el tiempo entre los tiempos neurales y mecánicos debido a los criterios de ciclado impuestos. En B, las curvas de presión, flujo y EAdi de un ciclo muestran la perfecta sincronía inspiratoria (primera línea discontinua) y el ciclado espiratorio que se produce inmediatamente iniciado el tiempo neural del paciente, en relación con el cese del esfuerzo inspiratorio. Al igual que en PAV, la presurización es gradual y en NAVA sigue la morfología de la fase inspiratoria de la EAdi. El nivel de NAVA es de 1 pudiendo observarse que la presión final inspiratoria alcanzada es de 22 cmH₂O que corresponde a la EAdi (= 12) × nivel NAVA (= 1) + el nivel de PEEP (= 10). Adaptada de Suárez-Sipmann et al.³⁰.

desea respirar^{27,28}. Desde su origen, esta señal tarda menos de 20 ms hasta desencadenar la respuesta mecánica del diafragma²⁹, unas 3-4 veces más rápido que el tiempo de respuesta al disparo neumático de los ventiladores modernos. Es por tanto la señal más cercana al origen del estímulo respiratorio que la tecnología actual permite utilizar.

Funcionamiento del sistema NAVA

Durante la NAVA el ciclado inspiratorio viene determinado por la detección del ascenso de la EAdi sobre el nivel espiratorio con un umbral de sensibilidad determinado por el usuario. El ciclado espiratorio ocurre cuando la EAdi desciende a un 70% del valor máximo inspiratorio (fig. 3). Esto permite ajustar la duración de los tiempos inspiratorios y espiratorios mecánicos a los tiempos inspiratorios y espiratorios neurales del paciente determinados por el SCR, como ningún otro modo ventilatorio³⁰. Además elimina las limitaciones del disparo neumático ya que no se afecta por fugas ni por la presencia de hiperinsuflación dinámica. Ello hace de la NAVA el modo ventilatorio que en teoría es capaz de ofrecer un mayor nivel de sincronía paciente-ventilador.

Al igual que durante la PAV, la asistencia inspiratoria es en todo momento proporcional al esfuerzo del paciente y viene determinada por una constante de proporcionalidad ajustada por el usuario, llamada nivel NAVA, que amplifica

la progresión instantánea de la EAdi durante la fase inspiratoria. La presión en la vía aérea (Pva), sobre el nivel de PEEP, en cada momento de la inspiración viene determinada por:

$$Pva = EAdi(\mu\text{volt}) \times \text{nivel} - \text{NAVA} + \text{PEEP}$$

Se han propuesto diferentes métodos para ajustar el nivel NAVA, que teóricamente sería aquel que proporciona un nivel adecuado de descarga muscular. Brander et al. han descrito un método basado en la respuesta en V_T y Pva a niveles ascendentes del nivel NAVA³¹. Partiendo de niveles bajos describen una doble respuesta: un aumento gradual hasta un nivel NAVA a partir del cual el V_T y la Pva alcanzan una meseta. El nivel NAVA óptimo sería el que coincide con la transición de la fase de ascenso a la fase en meseta de los valores de V_T y Pva. A su vez, Rozé et al. han propuesto el ajuste de un nivel NAVA que alcance el 60% de la EAdi máxima obtenida tras una prueba estandarizada con mínima asistencia (presión de soporte de 7 cmH₂O y PEEP 0) de una hora de duración³².

NAVA: características clínicas

Varios estudios clínicos han evaluado y comparado la respuesta fisiológica a NAVA. Estos estudios han mostrado de

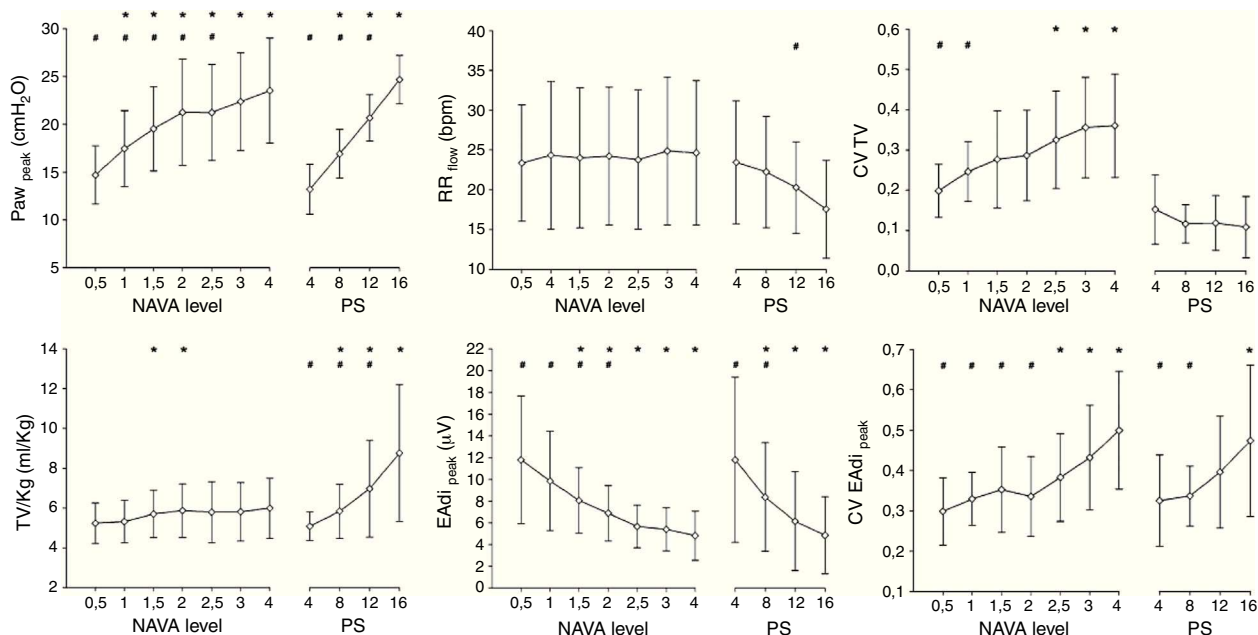


Figura 4 Efecto de diferentes niveles NAVA y presión soporte. Nótese como en NAVA, a diferencia de la presión de soporte, niveles mayores de asistencia no aumentan el volumen corriente ni disminuyen la frecuencia respiratoria y la presión en la vía aérea alcanza una meseta con niveles mayores de asistencia lo que se corresponde con un descenso en la EAdi. El aumento de la asistencia lleva parejo un aumento de la variabilidad en volumen corriente en NAVA mientras que esta disminuye en PSV. NAVA level: nivel nava; PS: presión de soporte; EAdi: actividad eléctrica diafrágica; CV EAdi peak: coeficiente de variación de la actividad eléctrica diafrágica; CV TV: coeficiente de variación del volumen corriente; Paw: presión en la vía aérea; RR: frecuencia respiratoria; TV/kg: volumen corriente por kg de peso ideal. * $p < 0,05$ frente al nivel más bajo de asistencia para el mismo modo ventilatorio. ** $p < 0,05$ frente al nivel más alto de asistencia para el mismo modo ventilatorio. Adaptada de Patroniti et al.³⁸.

forma consistente una significativa mejoría en la sincronía paciente-ventilador, una menor tendencia a la sobreasistencia y una mayor variabilidad del patrón respiratorio en comparación con la PSV en diferentes grupos de pacientes³³⁻⁴⁰. Los esfuerzos ineficaces, es decir, esfuerzos inspiratorios del paciente que no se acompañan de una asistencia mecánica, virtualmente desaparecen en la NAVA³⁴. También, a diferencia de la PSV, incrementos en el nivel de asistencia han mostrado tener un menor efecto sobre los tiempos de ciclado inspiratorio y espiratorio³⁵ asegurando una mejor sincronía en un rango amplio de asistencia. Patroniti et al.³⁸ han proporcionado una detallada descripción del patrón ventilatorio durante la NAVA. En pacientes con insuficiencia respiratoria compararon la respuesta a niveles crecientes del nivel NAVA con niveles crecientes de PSV (fig. 4). En la NAVA los pacientes mantuvieron un V_T y una frecuencia respiratoria similares, incluso con niveles de asistencia altos, a pesar de un aumento en la Pva lo que se correspondía con un descenso en la EAdi. Por el contrario, durante la PSV, el V_T y la presión aumentaron (hasta más de un 100% con el nivel máximo) mientras que la frecuencia y la EAdi disminuyeron.

Al igual que durante PAV, los estudios con NAVA han mostrado que los pacientes tienden a elegir un volumen corriente protector (6 ml/kg) con niveles moderados de asistencia y una frecuencia respiratoria por lo general más alta.

El modo NAVA ha mostrado facilitar la ventilación asistida también en pacientes con un grave deterioro de la función respiratoria. Así, el modo NAVA redujo las asincronías en pacientes bajo soporte con oxigenación extracorpórea y un

severo deterioro de la distensibilidad pulmonar³⁷ en comparación con la PSV, y consiguió una mejor autorregulación de la PCO_2 durante el destete de la oxigenación extracorpórea⁴¹ manteniendo en ambos casos parámetros ventilatorios protectores con V_T bajos.

Por su modo de funcionamiento, la NAVA puede ser especialmente interesante para la VNI ya que no se afecta por fugas. En este sentido, Piquilloud et al.⁴² y Bertrand et al.⁴³ mostraron una significativa reducción de las asincronías en la NAVA respecto a la PSV durante la VNI tanto en pacientes con EPOC reaguizada como en pacientes hipoxémicos.

NAVA y monitorización

La señal EAdi ofrece nuevas e interesantes posibilidades de monitorización respiratoria. Al proporcionar una medida directa y continua del estímulo respiratorio central del paciente permite evaluar la respuesta a cambios en el nivel de asistencia, detectar apneas, evaluar efectos de la sedación y también evaluar el estímulo respiratorio neural. La EAdi es la mejor herramienta disponible para monitorizar la sincronía paciente-ventilador ya que proporciona información directa de los tiempos inspiratorios y espiratorios neurales y de su relación con los tiempos mecánicos. Permite determinar la frecuencia neural (la real del paciente) lo que da más valor a esta variable a la hora de determinar el grado de estrés o bienestar del paciente. Recientemente se han descrito varios índices derivados de la señal EAdi. La eficiencia neuroventilatoria,

medida como V_T/E_{Adi} , indica la capacidad del diafragma para generar volumen, normalizado para el estímulo neuronal. Integra en un mismo parámetro información acerca del estímulo respiratorio, la función diafragmática y la carga respiratoria, y ha mostrado ser un buen predictor del destete^{44,45}. La eficiencia neuromecánica, medida como P_{va}/E_{Adi} durante una oclusión en la que el paciente inspira contra una válvula cerrada, proporciona una estimación de la capacidad del diafragma para generar fuerza en relación con el esfuerzo inspiratorio neural. De la eficiencia neuromecánica, Bellani et al. han derivado un método para estimar la P_{mus} a partir de la E_{Adi} pudiendo así aportar una información más objetiva para determinar el mejor nivel NAVA⁴⁶.

Modos automatizados adaptables a las demandas del paciente

En este grupo se encuadran modos de control de asa cerrada que incorporan algoritmos y reglas de control que transfieren principios fisiológicos y del razonamiento clínico a protocolos automatizados de asistencia. En función de diferentes objetivos fisiológicos y clínicos realizan un ajuste automático del nivel de presión o del volumen minuto administrado al paciente adaptándose a sus necesidades en el tiempo. La ASV realiza ajustes ciclo-a-ciclo del volumen corriente (mediante cambios en la presión) y la frecuencia respiratoria adaptándolos a cambios en la mecánica respiratoria. El NeoGanesh o SmartCare™ realiza ajustes, en ciclos de varios minutos, en la presión de soporte entregada adaptando ese nivel a las condiciones cambiantes del paciente. El objetivo es simular el razonamiento clínico para evitar la infra- o sobreasistencia y conseguir una reducción del soporte automatizada.

Ventilación de soporte adaptable

Descrito a principios de los 90, este modo está basado en el principio fisiológico descrito por Otis y Mead^{47,48} que determina que para un nivel de ventilación alveolar dado existe una frecuencia respiratoria óptima que resulta en el menor trabajo respiratorio, una suerte de «ley del mínimo esfuerzo». Según este principio, para alcanzar una misma ventilación alveolar, a frecuencias muy bajas se necesita un mayor V_T aumentando el trabajo para vencer la carga elástica del sistema respiratorio. Por el contrario, a frecuencias altas el trabajo respiratorio debe aumentar para vencer la carga resistiva, patrón caracterizado por la respiración rápida superficial. Entre estos 2 extremos se encontraría la combinación óptima de frecuencia y volumen para alcanzar la ventilación alveolar deseada.

Funcionamiento de la ASV

A diferencia de los otros modos revisados, la ASV es en realidad un modo mixto que puede funcionar como un modo controlado o asistido en función de la contribución del paciente.

En la figura 5 se muestra esquemáticamente los principios del funcionamiento y sistema de control de la ASV. El usuario fija un porcentaje de volumen minuto objetivo basado en el peso corporal del paciente.

$$V_{\min} = \frac{\%V_{\min} \times \text{peso ideal}}{1.000 \text{ en pacientes adultos.}}$$

En condiciones normales el $\%V_{\min}$ es del 100% con posibilidad de elegir entre 25 y 300% dependiendo de las condiciones del paciente.

Hay que recordar aquí que el volumen minuto es la suma del volumen de la ventilación alveolar (el volumen «efectivo») y el volumen del espacio muerto. Por ello, la ASV incorpora una estimación del espacio muerto en su algoritmo que el sistema asume ser de 2,2 ml/kg. La ASV va entonces ajustando el nivel de presión y frecuencia respiratoria ciclo-a-ciclo siguiendo su algoritmo para mantener el patrón ventilatorio de acuerdo al objetivo de volumen minuto fijado, en función de las características mecánicas del sistema respiratorio y de la frecuencia respiratoria espontánea del paciente. El ciclado inspiratorio utiliza el disparo neumático convencional por presión o flujo y el ciclado espiratorio es por flujo como en la PSV.

ASV: características clínicas

Dada su naturaleza «mixta», la ASV ha sido evaluada tanto en su funcionamiento como modo controlado como en su faceta de modo asistido. La mayoría de los estudios clínicos se han centrado en evaluar la ASV en condiciones de ventilación pasiva (controlada) comparándola con otros modos y en concreto evaluando si ASV resulta en parámetros protectores (V_T y P_{va} bajos,) de forma automatizada y eficiente.

Como modo asistido, motivo por el que nos interesa en esta revisión, la ASV ha sido estudiada principalmente como modo para facilitar el destete. La ASV mostró ser un método seguro y eficaz que ayuda a simplificar el proceso de destete en el postoperatorio de cirugía cardíaca⁴⁹⁻⁵¹ y en pacientes con EPOC⁵² asociado además a un menor consumo de recursos. En estudios comparativos, la ASV no ha mostrado reducir los tiempos de ventilación mecánica en cirugía cardíaca^{50,51} pero sí en pacientes con EPOC, en los que Kirakli et al. obtuvieron una reducción en el tiempo de destete de más de 24 h en comparación con la PSV⁵³.

El mejor estudio clínico comparativo evaluando el efecto de ASV sobre la sincronía paciente-ventilador fue realizado por Tassaux et al. En comparación con ventilación intermitente sincronizada SIMV-PSV, la ASV mejoró la sincronía, disminuyendo la carga muscular para un similar volumen minuto entregado⁵⁴.

Recientemente el modo ASV ha ido introduciendo mejoras añadiendo al algoritmo un control de asa cerrada para el CO_2 final espiratorio (et CO_2)⁵⁵ y la saturación de oxígeno. El resultado es un sistema ASV evolucionado llamado IntelliVent™ que permite implementar una estrategia ventilatoria protectora tanto en la fase de control como en la de asistencia para el destete⁵⁶.

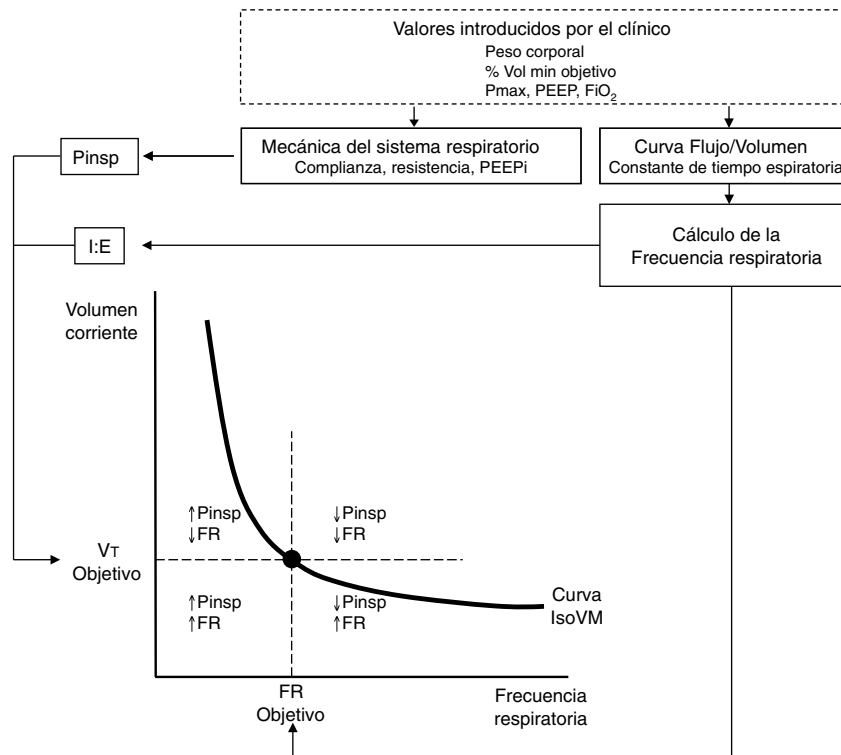


Figura 5 Principio de funcionamiento de ASV. Antes del comienzo el clínico introduce los datos de peso del paciente, porcentaje de volumen minuto (estimado a priori en función del paciente y la patología), FiO₂, PEEP y el límite de presión inspiratoria máxima (Pmáx). Mediante el análisis de la curva flujo-volumen se determina la constante de tiempo espiratorio y mediante un ajuste de mínimos cuadrados se calcula la mecánica respiratoria y la presencia de PEEP intrínseca. El algoritmo de control de asa cerrada de la ASV ajusta la presión inspiratoria de acuerdo a la ecuación iterativa derivada de Otis y Mead. La combinación del volumen minuto y frecuencia objetivos son ajustados de forma continua para alcanzar y mantener al paciente sobre la curva isovolumen minuto (IsoVM). Adaptada de referencia Tassaux et al.⁵⁴.

Ajuste automatizado de la presión soporte: NeoGanesh-SmartCare™

NeoGanesh y su versión comercializada SmartCare™ es un método automatizado de destete basado en el conocimiento. Transfiere a su algoritmo de control reglas de actuación basadas en el razonamiento clínico intentando reproducir los ajustes en PSV que realizaría un clínico en el mismo contexto.

Funcionamiento de SmartCare™

El sistema utiliza en su algoritmo de control los valores de V_T, frecuencia respiratoria y etCO₂. Estos valores son promediados cada 2 min, (5 min en caso de una modificación en el nivel de presión) y proporcionan al algoritmo un «diagnóstico ventilatorio». El sistema responde de la siguiente manera: 1) disminuye el nivel de PSV en el caso de un diagnóstico de sobreasistencia (por ejemplo, la combinación de un V_T alto con frecuencia y etCO₂ bajos), 2) aumenta la asistencia en caso de asistencia insuficiente (aumento de la frecuencia junto a otros criterios adicionales) y 3) sin cambios en caso de ventilación normal. El objetivo es llevar al paciente a una zona de bienestar respiratorio para poder iniciar el

destete. Esta zona de bienestar se deriva de las características del paciente (peso, tipo de patología, tamaño del tubo endotraqueal, tipo de humidificador). El clínico introduce estos valores en el ventilador que son los que determinan los límites de V_T, frecuencia y etCO₂, y los ajustes de PSV a realizar. El protocolo automatizado de destete pasa por una fase de adaptación automatizada del nivel de PSV seguida de una fase automatizada de reducción de la PSV y finalmente a una prueba de ventilación espontánea automatizada.

SmartCare™: características clínicas

SmartCare™ tiene el potencial de facilitar el proceso de destete, reduciendo la necesidad de recursos y disminuyendo el tiempo en ventilación mecánica. Estudios clínicos han mostrado datos algo discordantes respecto a este beneficio dependiendo de si el grupo control incluía⁵⁷ o no⁵⁸ protocolos de destete y recursos (relación paciente/enfermera) suficientes⁵⁹. En el estudio multicéntrico más reciente incluyendo a 92 pacientes con más de 24h en ventilación mecánica, el destete automatizado redujo en un día el tiempo de ventilación mecánica así como la necesidad de traqueotomía en comparación con un grupo de destete convencional protocolizado⁶⁰.

Presión de soporte variable (noisy ventilation)

La variabilidad es una característica intrínseca no solo del sistema respiratorio sino de todo sistema biológico complejo, y la pérdida de esa variabilidad se asocia en general a un deterioro funcional⁶¹. Existe una evidencia creciente del efecto beneficioso que la variabilidad entendida como cambios ciclo-a-ciclo en la P_{va} y el V_T y/o frecuencia respiratoria ejercen sobre el sistema respiratorio⁶². Todos los nuevos modos asistidos descritos hasta ahora introducen una variabilidad respiratoria, estando esta determinada en mayor o menor medida por el paciente. La V-PSV introduce una variabilidad aleatoria en los niveles de presión de soporte resultando en un patrón ventilatorio variable pero independiente de las demandas del paciente y de su esfuerzo inspiratorio.

Funcionamiento de la ventilación variable

La V-PSV (noisy ventilation) se basa en la aplicación recurrente de un set de 600 valores de presión generados aleatoriamente. Estos siguen una distribución normal con una media y desviación estándar ajustados para conseguir el nivel de variabilidad deseado (medido por el coeficiente de variación; en general de $1 \pm 0,3$ para conseguir una variabilidad del 30%)⁶³. El valor medio de presión se ajusta para obtener un V_T de 6 ml/kg y los límites de presión vienen determinados por el límite de presión superior y el nivel de presión espiratoria (PEEP o CPAP) ajustados. El clínico puede ajustar el nivel de variabilidad entre 0 y 100%, y el sistema mantiene una presión media estable.

Los estudios experimentales han mostrado de forma consistente efectos fisiológicos beneficiosos tales como mejoras en el intercambio gaseoso y la mecánica respiratoria. Un aspecto relevante es su posible papel beneficioso en la protección pulmonar⁶⁴. Los mecanismos por los que mejora la mecánica respiratoria no están del todo dilucidados, pero se postula un efecto de reclutamiento alveolar y un posible efecto sobre la estimulación de la producción y liberación de surfactante⁶⁵.

Siendo un modo atractivo, ante la ausencia de datos clínicos quedan muchas preguntas por contestar para determinar su verdadera utilidad clínica. Por ejemplo, qué patrón o qué nivel de variabilidad son los más adecuados para una situación dada. En este sentido, Spieth et al.⁶³ mostraron en un modelo experimental de depleción de surfactante que el mejor compromiso en mejora de la mecánica respiratoria e intercambio gaseoso se obtenía con un coeficiente de variación del 30% que de modo interesante coincide con los valores de variabilidad respiratoria normal durante la ventilación espontánea⁶³. En los pacientes habrá que determinar si este nivel de variabilidad es también el óptimo y si la variabilidad extrínseca ofrece ventajas respecto a la intrínseca del paciente como la introducida en PAV o NAVA, así como sus efectos sobre la sincronía paciente-ventilador.

Conclusiones

Vivimos tiempos muy interesantes para la ventilación mecánica. Los constantes avances tecnológicos han permitido el desarrollo de nuevos modos de ventilación asistidos que

tienen la capacidad de adaptarse a las necesidades cambiantes del paciente. Permiten ceder el control del proceso ventilatorio por completo al paciente haciendo que el ventilador funcione como un músculo accesorio en sincronía con sus esfuerzos inspiratorios. Nuevos modos que incluyen sistemas de control de asa cerrada o basados en el conocimiento progresivamente más complejos están allanando el camino hacia una gradual automatización del proceso de la ventilación mecánica. Es previsible que estos modos así como la automatización vayan haciéndose un hueco en la práctica clínica diaria. Quedamos a la espera de que futuros estudios definan mejor sus ventajas, indicaciones y beneficios para asistir a los pacientes en ventilación mecánica.

Conflicto de intereses

El autor realiza servicios de consultoría para Maquet Critical Care.

Bibliografía

1. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguía C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:170–7.
2. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory failure, ventilator support, and ventilator weaning. *Compr Physiol.* 2012;2:2871–921.
3. Nattie E. CO₂, brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog Neurobiol.* 1999;59:299–331.
4. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1515–22.
5. Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34:1477–86.
6. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Theory. Am Rev Respir Dis.* 1992;145:114–20.
7. Marantz S, Patrick W, Webster K, Roberts D, Oppenheimer L, Younes M. Response of ventilator-dependent patients to different levels of proportional assist. *J Appl Physiol.* 1996;80:397–403.
8. Passam F, Hoing S, Prinianakis G, Sifakas N, Milic-Emili J, Georgopoulos D. Effect of different levels of pressure support and proportional assist ventilation on breathing pattern, work of breathing and gas exchange in mechanically ventilated hypercapnic COPD patients with acute respiratory failure. *Respiration.* 2003;70:355–61.
9. Younes M, Kun J, Masiowski B, Webster K, Roberts D. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:829–39.
10. Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:50–60.
11. Appendini L, Purro A, Gudjonsdottir M, Baderna P, Patessio A, Zanaboni S, et al. Physiologic response of ventilator-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease to proportional assist ventilation and continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1510–7.
12. Delaere S, Roeseler J, D'hoore W, Matte P, Reynaert M, Jolliet P, et al. Respiratory muscle workload in intubated, sponta-

- neously breathing patients without COPD: Pressure support vs proportional assist ventilation. *Intensive Care Med.* 2003;29:949–54.
13. Ranieri VM, Grasso S, Mascia L, Martino S, Fiore T, Brienza A, et al. Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Anesthesiology.* 1997;86:79–91.
 14. Grasso S, Puntillo F, Mascia L, Ancona G, Fiore T, Bruno F, et al. Compensation for increase in respiratory workload during mechanical ventilation. Pressure-support versus proportional-assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:819–26.
 15. Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, Grasso S, Petruzzelli V, Puntillo N, et al. Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: Pressure-support vs proportional-assist ventilation. *J Appl Physiol.* 1996;81:426–36.
 16. Kondili E, Prinianakis G, Alexopoulou C, Vakouti E, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Respiratory load compensation during mechanical ventilation—proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med.* 2006;32:692–9.
 17. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, Xirouchakis G, Klimathianaki M, Gavriilidis G, et al. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: Comparison with pressure support. *Intensive Care Med.* 2008;34:2026–34.
 18. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, et al. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: Pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35:1048–54.
 19. Du H-L, Ohtsuji M, Shigeta M, Chao DC, Sasaki K, Usuda Y, et al. Expiratory asynchrony in proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:972–7.
 20. Gay PC, Hess DR, Hill NS. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. Comparison with pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1606–11.
 21. Wysocki M, Richard J-C, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2002;30:323–9.
 22. Fernández-Vivas M, Caturla-Such J, González de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Alvarez-Sánchez B, Cánovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2003;29:1126–33.
 23. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: A multicenter study. *Intensive Care Med.* 2009;35:840–6.
 24. Ruiz-Ferrón F, Machado J, Morante A, Galindo S, Castillo A, Rucabado L. Respiratory work and pattern with different proportional assist ventilation levels. *Med Intensiva.* 2009;33:269–75.
 25. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med.* 1999;5:1433–6.
 26. Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med.* 2009;35:1809–14.
 27. Lourenço RV, Cherniack NS, Malm JR, Fishman AP. Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J Appl Physiol.* 1966 Mar;21:527–33.
 28. Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A. Effects of lung volume on diaphragm EMG signal strength during voluntary contractions. *J Appl Physiol.* 1998;85:1123–34.
 29. Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A. Diaphragm interference pattern EMG and compound muscle action potentials: Effects of chest wall configuration. *J Appl Physiol.* 1997;82:520–30.
 30. Suárez-Sipmann F, Pérez Márquez M, González Arenas P. New modes of ventilation: NAVA. *Med Intensiva.* 2008;32:398–403.
 31. Brander L, Leong-Poi H, Beck J, Brunet F, Hutchison SJ, Slutsky AS, et al. Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. *Chest.* 2009;135:695–703.
 32. Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, Germain A, Dewitte A, Gomez F, et al. Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med.* 2011;37:1087–94.
 33. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2008;34:2010–8.
 34. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre P-F, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2010;37:263–71.
 35. Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med.* 2010;38:518–26.
 36. Terzi N, Pelieu I, Guittet L, Ramakers M, Seguin A, Daubin C, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: Physiological evaluation. *Crit Care Med.* 2010;38:1830–7.
 37. Mauri T, Bellani G, Grasselli G, Confalonieri A, Rona R, Patroniti N, et al. Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: A novel approach based on diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med.* 2013;39:282–91.
 38. Patroniti N, Bellani G, Saccavino E, Zanella A, Grasselli G, Isgro S, et al. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:230–9.
 39. Vaghegghini G, Mazzoleni S, Vlad Panait E, Navalesi P, Ambrosino N. Physiologic response to various levels of pressure support and NAVA in prolonged weaning. *Respir Med.* 2013;107:1748–54.
 40. Blankman P, Hasan D, van Mourik MS, Gommers D. Ventilation distribution measured with EIT at varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with ALI. *Intensive Care Med.* 2013;39:1057–62.
 41. Karagiannidis C, Lubnow M, Philipp A, Riegger GAJ, Schmid C, Pfeifer M, et al. Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support. *Intensive Care Med.* 2010;36:2038–44.
 42. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, Lambermont B, Sottiaux T, Roeseler J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med.* 2012;38:1624–31.
 43. Bertrand P-M, Futier E, Coisel Y, Matecki S, Jaber S, Constantin J-M. Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: A crossover physiologic study. *Chest.* 2013;143:30–6.
 44. Liu L, Liu H, Yang Y, Huang Y, Liu S, Beck J, et al. Neuroventilatory efficiency and extubation readiness in critically ill patients. *Crit Care.* 2012;16:R143.
 45. Rozé H, Repusseau B, Perrier V, Germain A, Séramondi R, Dewitte A, et al. Neuro-ventilatory efficiency during weaning

- from mechanical ventilation using neurally adjusted ventilatory assist. *Br J Anaesth*. 2013;111:955–60.
46. Bellani G, Mauri T, Coppadoro A, Grasselli G, Patroniti N, Spadaro S, et al. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med*. 2013;41:1483–91.
 47. Otis AB, Fenn WO, Rahn H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol*. 1950;2:592–607.
 48. Mead J. The control of respiratory frequency. *J Appl Physiol*. 1960;15:325–36.
 49. Cassina T, Chioleró R, Mauri R, Revelly J-P. Clinical experience with adaptive support ventilation for fast-track cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;17:571–5.
 50. Petter AH, Chioleró RL, Cassina T, Chassot P-G, Müller XM, Revelly J-P. Automatic «respirator/eaning» with adaptive support ventilation: The effect on duration of endotracheal intubation and patient management. *Anesth Analg*. 2003;97:1743–50.
 51. Dongelmans DA, Veelo DP, Binnekade JM, de Mol BAJM, Kudoga A, Paulus F, et al. Adaptive support ventilation with protocolized de-escalation and escalation does not accelerate tracheal extubation of patients after nonfast-track cardiothoracic surgery. *Anesth Analg*. 2010;111:961–7.
 52. Linton DM, Potgieter PD, Davis S, Fourie AT, Brunner JX, Laubscher TP. Automatic weaning from mechanical ventilation using an adaptive lung ventilation controller. *Chest*. 1994;106:1843–50.
 53. Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, Cimen P, Kepil S, Ozkan SA. Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2011;38:774–80.
 54. Tassaux D, Dalmas E, Gratadour P, Jolliet P. Patient-ventilator interactions during partial ventilatory support: A preliminary study comparing the effects of adaptive support ventilation with synchronized intermittent mandatory ventilation plus inspiratory pressure support. *Crit Care Med*. 2002;30:801–7.
 55. Sulemanji DS, Marchese A, Wysocki M, Kacmarek RM. Adaptive support ventilation with and without end-tidal CO₂ closed loop control versus conventional ventilation. *Intensive Care Med*. 2013;39:703–10.
 56. Arnal J-M, Wysocki M, Novotni D, Demory D, Lopez R, Donati S, et al. Safety and efficacy of a fully closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV®) in sedated ICU patients with acute respiratory failure: A prospective randomized crossover study. *Intensive Care Med*. 2012;38:781–7.
 57. Schädler D, Engel C, Elke G, Pulletz S, Haake N, Frerichs I, et al. Automatic control of pressure support for ventilator weaning in surgical intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:637–44.
 58. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:894–900.
 59. Rose L, Presneill JJ, Johnston L, Cade JF. A randomised, controlled trial of conventional versus automated weaning from mechanical ventilation using SmartCare/PS. *Intensive Care Med*. 2008;34:1788–95.
 60. Burns KEA, Meade MO, Lessard MR, Hand L, Zhou Q, Keenan SP, et al. Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study). A multicenter, pilot randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1203–11.
 61. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*. 1996;347:1312–4.
 62. Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl J-L, Lefort Y, et al. Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2006;34:2076–83.
 63. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Pelosi P, Kirichuk O, Koch T, et al. Effects of different levels of pressure support variability in experimental lung injury. *Anesthesiology*. 2009;110:342–50.
 64. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med*. 2011;39:746–55.
 65. Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP. Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;285:L370–5.