

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA Y ESTUDIOS EN SALUD



Universidad de  
**los Andes**

---

**Efectos sobre el dióxido de carbono arterial generados por el cambio postural de 45 a 10° en decúbito supino en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo conectados a ventilación mecánica: Estudio experimental**

**Tesis del Magíster en Epidemiología**

**Martín Hernán Benites Albanese**

**Tutor de Tesis: Dr. David Torres**

**Directora del Programa: Dra. Cinthya Urquidi**

**Santiago, Chile 2022**

## TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	5
2. RELEVANCIA DEL TEMA Y CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
2.1. RELEVANCIA DEL TEMA.....	6
2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
2.3. ANÁLISIS DEL ESTADO DEL ARTE .....	8
3. SOLUCIÓN E INVESTIGACIÓN .....	13
3.1. SOLUCIÓN PROPUESTA Y ESCENARIOS DE APLICABILIDAD .....	13
3.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
3.3. HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN .....	15
3.4. OBJETIVOS.....	15
3.4.1. OBJETIVOS GENERALES.....	15
3.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
4. METODOLOGÍA.....	16
4.1. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS.....	16
4.2.CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	17
4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17

4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
4.3. CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO.....	18
4.4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO .....	19
4.4.1. INCORPORACIÓN DE LOS PACIENTES AL PROTOCOLO DEL ESTUDIO.	19
4.4.2. LINEA DE TIEMPO.....	21
4.4.3. VARIABLES DE REGISTRO PARA OBJETIVO PRIMARIO.....	22
4.4.4. VARIABLES DE REGISTRO PARA OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	22
4.4.5. REGISTRO DE OTRAS VARIABLES EN ESTUDIO.....	23
4.5. TABLAS DE VARIABLES EN ESTUDIO.....	24
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	32
5. OUTCOMES.....	33
6. CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL ESTUDIO.....	34
7. ANÁLISIS DE LAS IMPLICANCIAS ÉTICAS.....	35
7.1. ANÁLISIS DE RIESGO-BENEFICIO.....	35
7.2. RESGUARDO DE LA CONFIDENCIALIDAD.....	36
7.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	37
7.4. AUTORIZACIONES INSTITUCIONALES REQUERIDAS.....	38

7.5. FINANCIAMIENTO.....	38
7.6. FACTIBILIDAD.....	38
8. PLAN DE TRABAJO.....	39
8.1. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES A ENROLAR EN EL TIEMPO.....	39
8.2. ACTIVIDADES DURANTE LOS DOS PRIMEROS MESES DE ESTUDIO.....	42
8.3. ACTIVIDADES EN EL PRIMER AÑO DE ESTUDIO.....	43
8.4. ACTIVIDADES A LOS 12 MESES DEL ESTUDIO.....	43
9. RESULTADOS, IMPLEMENTACIÓN Y DIFUSIÓN.....	43
9.1. RESULTADOS Y/O PRODUCTOS ESPERADOS.....	43
9.2. IMPLEMENTACIÓN DE EL(LOS) PRODUCTO(S) ESPERADO(S).....	44
9.3. ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN.....	44
10. CAPACIDAD DE GESTIÓN Y ASOCIATIVIDAD.....	45
10.1. CAPACIDAD DE GESTIÓN.....	45
10.2. ANTECEDENTES CURRICULARES DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN.....	47
10.3. ASOCIATIVIDAD.....	48
11. BIBLIOGRAFÍA.....	49
12. APÉNDICE.....	55

## **1. RESUMEN**

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes críticos. A su vez, uno de los principales problemas que condicionan el pronóstico en el SDRA es la hipercapnia (presión parcial de dióxido de carbono arterial mayor a 45 mmHg) ya que genera efectos fisiopatológicos deletéreos y es un marcador independiente de severidad y mortalidad de estos pacientes. De esta manera, al ser un problema frecuente y de difícil manejo en la práctica clínica, la reducción de la presión parcial del dióxido de carbono arterial ( $p\text{CO}_2$ ) ha sido motivo de múltiples estrategias terapéuticas que han permitido atenuar o controlar este gas en sangre arterial y que actualmente son de uso habitual en pacientes conectados a ventilación mecánica.

Por tal motivo, planteamos como hipótesis, una nueva intervención basada en un cambio postural de 45 a 10°, la cual podría generar una reducción de la  $p\text{CO}_2$  en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica.

Por consiguiente, diseñaremos una estrategia correspondiente a generar cambios posturales en pacientes con SDRA y evaluaremos los efectos generados sobre la  $p\text{CO}_2$ .

Para cumplir con los objetivos, se realizará un estudio experimental con muestras repetidas donde las mediciones de la  $p\text{CO}_2$  serán realizadas en tres fases diferentes: Fase I o de condiciones basales, donde los pacientes estarán posicionados a 45°. Fase II o de intervención propiamente dicha, donde los pacientes serán posicionados a 10° y una Fase III, donde cada paciente será su propio control al volver a la posición de 45° de inclinación de la cama. En cada fase se realizarán mediciones de  $p\text{CO}_2$ , espacio muerto respiratorio e impedancia pulmonar.

Mediante esta intervención esperamos generar una reducción de al menos 8 mmHg en la  $p\text{CO}_2$ . De objetivarse descensos clínicamente significativos en la  $p\text{CO}_2$  se podría comprobar la hipótesis que esta intervención podría mitigar o atenuar la hipercapnia, como así también dar origen a nuevos estudios clínicos que permitan evaluar su eficacia clínica en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica.

## **2. RELEVANCIA DEL TEMA Y CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA**

### **2.1 RELEVANCIA DEL TEMA**

La prevalencia del SDRA en los cuidados intensivos es del 10% y a pesar de los avances adquiridos sobre esta área, presenta un riesgo basal de mortalidad que oscila entre el 30 a 40% [1]. Sin embargo, con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, se ha observado un considerable aumento de la mortalidad, que ha llegado a superar el 50% en pacientes conectados a ventilación mecánica [2].

Uno de los principales problemas de los pacientes con SDRA, es el incremento de la  $p\text{CO}_2$  o también denominada hipercapnia, ya que su presencia genera alteraciones funcionales en órganos vitales, poniendo en riesgo la vida de las personas sobre todo cuando sus valores se encuentran muy por encima de los valores de normalidad. Además, niveles de  $p\text{CO}_2$  superiores a 50 mmHg, se encuentran asociados a resultados clínicos negativos en pacientes con SDRA, incrementando las chances de mortalidad (Odds Ratio) 2.39 veces (IC95%1.62–3.52) [3].

En una cohorte longitudinal de pacientes con SDRA, se ha observado que el porcentaje de hipercapnia es de aproximadamente el 20% [4]. De esta manera, al ser un problema muy frecuente en cuidados intensivos, existen actualmente múltiples estrategias terapéuticas destinadas a atenuar o controlar la  $p\text{CO}_2$ , donde muchas de estas intervenciones presentan una eficacia clínica que aún no están completamente dilucidadas.

Por tal motivo, esta condición de hipercapnia asociada al SDRA, sigue motivando la búsqueda exhaustiva de nuevas intervenciones, que permitan atenuar este gas de la sangre arterial. De esta manera, evaluar estrategias de reducción de la  $p\text{CO}_2$ , es potencialmente relevante para el cuidado de los pacientes en condición crítica, debido a que los defectos en la eliminación del dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) espirado que ocurren en la falla ventilatoria, pueden conducir a hipercapnia y por consiguiente a múltiples

efectos deletéreos inmediatos sobre órganos vitales y a resultados clínicos negativos en el período de hospitalización [3-5].

## 2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SDRA es una de las principales causas de admisión a los cuidados intensivos [1]. A su vez, uno de los principales problemas que aquejan estos pacientes, es el desarrollo de hipercapnia severa y acidosis respiratoria, siendo esta una condición clínica de difícil control que conlleva a múltiples efectos deletéreos. Además, es considerada como un marcador de severidad y mortalidad en pacientes con SDRA, sobre todo cuando los valores de la  $p\text{CO}_2$  superan los 50 mmHg [4].

Cabe destacar, que la prevalencia de hipercapnia en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica ronda el 20% y las chances de morir se incrementan en forma significativa con los incrementos progresivos de la  $p\text{CO}_2$  [4].

Actualmente, existen múltiples estrategias no invasivas que permiten reducir los niveles de  $p\text{CO}_2$ , las cuales pueden ser implementadas en todos los pacientes independientemente de los niveles de este gas en sangre arterial, tal como por ejemplo lo es el retiro del espacio muerto instrumental que se encuentra conectado al ventilador mecánico y la aplicación de una pausa de tiempo inspiratorio que favorece la eliminación de  $\text{CO}_2$  espirado [6,7]. También existen estrategias de rescate en situaciones de hipoxemia e hipercapnia severa, como lo es el decúbito prono, cuyo principal efecto es generar una mejoría de la oxigenación, provocando en forma concomitante reducciones entre 6 a 10 mmHg de la  $p\text{CO}_2$  [8]. A su vez, cuando ninguna de estas medidas han sido efectivas, el soporte vital extra-corpóreo (ECMO), permite controlar la  $p\text{CO}_2$ , logrando generar correcciones de este gas a valores de normalidad [9].

Como hemos mencionado, la hipercapnia es un problema frecuente en pacientes en cuidados intensivos, generando efectos fisiopatológicos deletéreos inmediatos sobre múltiples órganos y sistemas [10], como así también, efectos clínicos negativos a largo

plazo en pacientes con SDRA [3]. Por tal motivo, sigue siendo exhaustiva la búsqueda de estrategias que permitan atenuar la hipercapnia.

Por otro lado, es bien conocido que los cambios en el espacio muerto o ventilación alveolar derivan en efectos directos sobre la  $p\text{CO}_2$  [7]. Por ejemplo, un estudio ha evaluado en pacientes anestesiados por cirugías electivas, los efectos que se generan sobre la ventilación alveolar y espacio muerto al pasar de una postura de  $0^\circ$  en el plano de la cama a una postura de semi- sentado, evidenciando un incremento del 10% en el espacio muerto fisiológico y una menor eliminación de  $\text{CO}_2$  en cada fase espiratoria [11]. En base a estudios previos, donde los cambios en el espacio muerto generan cambios en la  $p\text{CO}_2$  [7], nos preguntamos si un cambio postural que induce cambios en el espacio muerto podría generar el mismo efecto sobre la  $p\text{CO}_2$ . De esta manera, proponemos evaluar este cambio postural en pacientes con SDRA, para evaluar el efecto de la postura corporal sobre la  $p\text{CO}_2$ .

### **2.3. ANÁLISIS DEL ESTADO DEL ARTE**

El SDRA es un proceso inflamatorio que afecta al parénquima y estructuras vasculares del pulmón, generando severas alteraciones fisiopatológicas, que conducen a insuficiencia respiratoria aguda con diferentes grados de severidad, siendo el responsable de aproximadamente el 10% de todas las admisiones a cuidados intensivos [1]. A su vez, es una entidad que presenta una elevada mortalidad, que va desde el 30 al 50% y varía según las condiciones personales previo al ingreso a cuidados intensivos y a la severidad o el grado de afectación pulmonar de cada paciente [1,2].

Las estrategias de soporte ventilatorio mecánico para el tratamiento de esta entidad se encuentran destinadas a mantener las variables fisiológicas (Presión parcial de Oxígeno y  $\text{CO}_2$  y pH arterial) en rangos que no sean consideradas amenazantes para la vida de los pacientes y para evitar el daño pulmonar inducido por el ventilador

mecánico [12]. Estas estrategias de ventilación mecánica son denominadas “protectoras” y actualmente constituyen la piedra angular del manejo ventilatorio de los pacientes con SDRA [13]. Los principales elementos de la ventilación protectora son: el uso de bajo volúmenes corrientes y la reducción de la frecuencia respiratoria, existiendo múltiples ensayos clínicos que demuestran una reducción de la mortalidad cuando estas estrategias son utilizadas [14].

Sin embargo, la ventilación protectora no se encuentra exenta de riesgos, ya que genera incrementos en los niveles de la  $p\text{CO}_2$ , condición que es exacerbada por la severidad del compromiso pulmonar [3]. A su vez, en estudios experimentales se ha comprobado que niveles elevados de  $p\text{CO}_2$  generan múltiples efectos deletéreos, como aumentos en la frecuencia cardíaca, depresión miocárdica, vasodilatación de arterias cerebrales, vasoconstricción de arterias renales, incrementos de la presión de la arteria pulmonar, defectos en la reparación pulmonar y alteraciones inmunológicas, generando inhibición de citokinas proinflamatorias [10]. Este delicado y fino equilibrio en mantener una ventilación de tipo protectora para evitar efectos lesivos sobre el parénquima pulmonar y evitar el desarrollo concomitante de hipercapnia, es lo que torna de gran complejidad el manejo clínico de estos pacientes.

De esta manera, con la ventilación protectora, valores de  $p\text{CO}_2$  superiores a 50 mmHg son considerados como un marcador de severidad en pacientes con SRDA ya que incrementa 2.39 (IC95%1.62–3.52) veces las chances (Odds Ratio) de muerte respecto a los pacientes que no superan este valor. Por su parte, los pacientes con  $p\text{CO}_2$  mayor a 70 mmHg, incrementan las chances (Odds Ratio) de muerte 2,88 veces (IC95% 1,66 - 5) [8]. Como hemos mencionado, la hipercapnia se encuentra asociada a desenlaces clínicos negativos en pacientes con SDRA pero no se ha podido demostrar causalidad. Por tal motivo, no está completamente dilucidado cuál es el real beneficio clínico a largo plazo de mantener valores normales de  $\text{CO}_2$  arterial. Sin embargo, estudios han demostrado que niveles elevados de  $p\text{CO}_2$  generan complicaciones agudas, siendo estas complicaciones directamente proporcionales a los incrementos de este gas en sangre arterial [10], por lo que generalmente amerita de intervenciones rápidas para reducir o normalizar estos valores [15].

También cabe destacar, que los pacientes con SDRA presentan alteraciones en el espacio muerto fisiológico, generadas por anomalías del flujo sanguíneo pulmonar y lesiones de la microcirculación [16]. Como resultado, el flujo sanguíneo pulmonar se ve comprometido en las regiones pulmonares que permanecen bien ventiladas, generando una ventilación ineficaz. Así, el espacio muerto pulmonar es definido como el componente de la ventilación que no participa en el intercambio de gases y su incremento representa una capacidad disminuida para eliminar CO<sub>2</sub>, encontrándose íntimamente relacionado con las concentraciones plasmáticas de la pCO<sub>2</sub>, siendo uno de los fundamentos fisiopatológicos del desarrollo de hipercapnia en pacientes con SDRA [17]. El espacio muerto cobra relevancia clínica ya que ha sido asociado en forma consistente a mayor mortalidad en los pacientes con SDRA donde incrementos de espacio muerto mayores a 0,05 incrementaron las chances (Odds Ratio) de mortalidad 1,46 (IC95% 1.15–1.83) veces [18,19].

Actualmente se encuentran disponibles múltiples intervenciones destinadas a atenuar o controlar estas situaciones clínicas [6-9]. A continuación, serán detalladas las herramientas que son utilizadas en la práctica clínica y que constituyen el estado del arte para atenuar o normalizar los niveles de pCO<sub>2</sub> y reducir el espacio muerto respiratorio:

- Reducción del espacio muerto instrumental: Se ha evidenciado que el retiro de dispositivos conectados al tubo orotraqueal que contenían 32 ml de espacio muerto generó una reducción de pCO<sub>2</sub> desde 49 mmHg ( $\pm 6$ ) a 39.7 mmHg ( $\pm 5,2$ ) [6]. Si bien es una técnica efectiva, comprobada en estudios experimentales para reducir los niveles de pCO<sub>2</sub>, no ha sido evaluada aún su efectividad en términos de resultados clínicos. Por su parte, estudios experimentales han evaluado los efectos que generan los humidificadores pasivos conectados en el tubo orotraqueal sobre el espacio muerto. Se observó que al conectar estos dispositivos la fracción de espacio muerto se incrementó de 0,59 ml/ml ( $\pm 0,13$ ) a 0,68 ml/ml ( $\pm 0,11$ ) [20].

- Programación de una pausa de fin de inspiración: Se ha reportado en forma consistente mediante estudios experimentales en pacientes con SDRA, que la prolongación del tiempo de pausa inspiratoria genera una reducción de la  $p\text{CO}_2$  [7,21]. En un estudio experimental de pacientes con SDRA utilizando una estrategia de ventilación protectora, se observó una reducción de la  $p\text{CO}_2$  de 55 mmHg ( $\pm 10$ ) a 49 mmHg ( $\pm 9$ ) cuando se aplicó una pausa inspiratoria. También pudo observarse una reducción significativa de la fracción de espacio muerto desde 0,68 ml/ml ( $\pm 0,07$ ) a 0,61 ml/ml ( $\pm 0,08$ ) con esta misma maniobra [7].

- Decúbito prono: Ha sido propuesto como una estrategia de reducción de la  $p\text{CO}_2$  pero muy pocos estudios han evaluado este efecto. En un estudio prospectivo observacional, se evidenció una reducción significativa de la  $p\text{CO}_2$ , desde 58 mmHg [IQR 52 - 69] a 52 mmHg [IQR 47 - 56] cuando los pacientes pasaron de supino a prono [8]. Si bien su utilización evita una muerte por cada 16 personas tratadas, los resultados clínicos no derivan específicamente de la reducción del  $p\text{CO}_2$ , ya que esta intervención genera múltiples efectos, principalmente una mejoría de la oxigenación y reducción de la potencia mecánica [22]. A su vez, ha sido publicado en un estudio de muestras repetidas que el decúbito prono en pacientes con SDRA severo generó una media de reducción del  $p\text{CO}_2$  de 5 mmHg observándose una reducción significativa de la sobrecarga del ventrículo derecho. Estos datos son relevantes, ya que es sabido que la disfunción ventricular derecha se asocia a mayor mortalidad en los pacientes con SDRA [5]. Sin embargo, esta estrategia es utilizada solo en circunstancias clínicas de deterioro clínico progresivo y por periodos muy limitados de tiempo ya que genera una mayor demanda de personal de enfermería para el cuidado de estos pacientes y no se encuentra exenta de riesgos [23]. Respecto a los efectos que esta maniobra genera sobre el espacio muerto, aún no ha sido estudiado.

- Remoción extracorpórea de  $\text{CO}_2$  (ECMO): Cuando ninguna de las anteriores estrategias es suficiente para controlar la  $p\text{CO}_2$ , se recurre a ECMO. Si bien logra controlar la hipercapnia y la acidosis respiratoria, incluso en condiciones extremas e incompatibles con la vida, esta intervención es invasiva, no exenta de riesgos y limitada

a centros asistenciales de alta complejidad [9]. A su vez, un meta-análisis que evaluó dos ensayos clínicos controlados y 3 estudios prospectivos observacionales, apoyan su utilización evidenciando una reducción de la mortalidad a los 60 días (OR 0.73 (0.58 – 0.92)) respecto a pacientes que en las mismas condiciones clínicas no han utilizado esta intervención. Sin embargo, esta técnica, ha sido reportada como un nivel intermedio de evidencia en pacientes con SDRA [24].

Existen múltiples estudios experimentales que han demostrado que los cambios en el  $pCO_2$  son directamente proporcionales a cambios en el espacio muerto e inversamente proporcional a la ventilación alveolar [25].

A su vez, desde hace varias décadas se han evaluado los efectos que ocasionan los cambios posturales sobre la ventilación alveolar y el espacio muerto, variables que como mencionamos previamente, derivan directamente en cambios en la  $pCO_2$ . Sin embargo, los propósitos de estos estudios fueron evaluar la fisiología pulmonar en participantes no conectados a ventilación mecánica [26,27].

En esta línea de investigación, un solo estudio evaluó los cambios generados en el espacio muerto y ventilación alveolar, luego de generar maniobras de cambios posturales en pacientes anestesiados conectados a ventilación mecánica. Se pudo determinar, que los pacientes en una postura de  $0^\circ$ , presentaban valores de espacio muerto de 139 ml ( $\pm 44$ ), mientras que en una postura semi-sentada, estos valores se incrementaron o alteraron en forma significativa hasta 181 ml ( $\pm 48$ ) [10]. Estos datos podrían sugerir, que los cambios posturales en decúbito supino podrían generar cambios clínicamente relevantes en la  $pCO_2$ , ya que como hemos mencionado previamente, cuando cambia el espacio muerto o la ventilación alveolar, se generan en forma directa cambios en el  $pCO_2$ . Sin embargo, los efectos que generan los cambios de la inclinación de la cama sobre el  $pCO_2$  en pacientes con SDRA, aún no han sido estudiado y actualmente no existen proyectos en desarrollo en esta línea de investigación.

Cabe destacar, que la postura en decúbito supino a  $0^\circ$  es una maniobra habitualmente utilizada en pacientes críticos conectados a ventilación mecánica, tal como en la colocación y retiro de catéteres venosos centrales, en diagnósticos por imágenes, en

los procedimientos quirúrgicos, en la gran mayoría de las intervenciones (fibrobroncoscopias, traqueostomías, intubación oro-traqueal, etc) y en el aseo diario de los pacientes críticos. No obstante, nunca ha sido utilizada con fines de mejorar condiciones fisiopatológicas, por el contrario, durante muchos años, la posición de la cabecera a 40-45° ha sido parte de los paquetes de medidas implementados para prevenir neumonías asociadas a la ventilación mecánica [28]. Sin embargo, actualmente existen controversias sobre su efectividad en la reducción de infecciones respiratorias, ya que los estudios que han demostrado beneficios de esta estrategia son muy escasos y no han podido ser replicados, ya que los criterios que definían el outcome clínico primario en aquel entonces, actualmente, no son considerados como neumonías asociadas a la ventilación mecánica [29].

El balance del riesgo beneficio del posicionamiento semi-recumbente a 40-45° sigue siendo incierto debido a la cantidad limitada de estudios y la baja calidad de la evidencia existente. De esta manera la postura de 10° de inclinación de la cama pareciera ser suficiente para prevenir el reflujo gastroesofágico, ya que no se ha podido demostrar diferencias significativas en neumonía asociada a ventilación mecánica confirmada desde el punto de vista microbiológico [30].

Por tal motivo, realizar estudios que permitan evaluar los cambios posturales antes mencionados y sus efectos sobre la pCO<sub>2</sub>, sería seguro y factible de realizar en una población de pacientes que aún no ha sido explorada.

### **3. SOLUCIÓN E INVESTIGACIÓN**

#### **3.1 SOLUCIÓN PROPUESTA Y ESCENARIOS DE APLICABILIDAD**

Mediante este estudio, proponemos evaluar una estrategia correspondiente a un cambio postural de 45 a 10°, para determinar su eficacia en reducir el espacio muerto y consecuentemente la pCO<sub>2</sub>, **en al menos 8 mmHg de las condiciones basales**. De esta manera, proponemos que la postura en 10° permitiría mantener niveles de pCO<sub>2</sub> más bajos que las posturas habituales de 40 y 45° de inclinación de la cama.

Este estudio es metodológicamente “factible” de realizar ya que el número de pacientes críticos admitidos a la unidad de cuidados intensivos de Clínica Las Condes supera los 1000 anuales y de ellos el 15% corresponden a pacientes con SDRA. A su vez cuenta con el recurso humano, estructural, tecnológico y económico para poder llevarlo a cabo.

Este estudio resulta “interesante”, pues de lograr objetivar una reducción de la  $p\text{CO}_2$ , se podría generar una hipótesis fundada respecto a la eficacia de esta maniobra para atenuar el  $p\text{CO}_2$  y se podrán realizar nuevos estudios científicos con outcomes clínicamente relevantes.

Esta estrategia no tiene precedentes en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica, por lo que resulta “novedosa” a la hora de evaluar sus efectos sobre la  $p\text{CO}_2$ .

También cabe señalar, que el estudio cumplirá con todas las normativas “éticas” y con el cumplimiento de los criterios de buenas prácticas clínicas, tanto para los sujetos que serán sometidos al estudio como para el manejo de los datos, análisis y reporte de los resultados. Este estudio plantea una duda razonable que aún no tiene respuesta respecto a la eficacia que presenta un cambio postural para atenuar los niveles de  $p\text{CO}_2$  en pacientes con SDRA. Por tal motivo, planteamos realizar un estudio de muy bajo riesgo para los pacientes, donde primará el respeto de todos los principios éticos, principalmente el de no maleficencia.

Resulta “relevante” pues si se logra observar una reducción clínicamente significativa de la  $p\text{CO}_2$ , al ser una intervención con baja probabilidad de eventos adversos, fácil de realizar y sin costos asociados, nos podría permitir optimizar el soporte ventilatorio para disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la ventilación mecánica.

### **3.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica, ¿Se reduce la  $p\text{CO}_2$  al cambiar la posición de la cama de 45 a 10°?

### **3.3. HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN**

Para nuestro objetivo primario, estudiaremos la hipótesis que la intervención del cambio de inclinación de la cama de 45° a 10° en decúbito supino, generaría una **reducción** de por lo menos 8 mmHg del pCO<sub>2</sub> en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica. En forma secundaria se evaluará la hipótesis, que esta misma intervención generaría una reducción en el espacio muerto fisiológico y una mayor distribución del gas inspirado hacia las zonas dependientes del pulmón.

### **3.4. OBJETIVOS**

#### **3.4.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los efectos sobre la pCO<sub>2</sub> generados por el cambio postural de 45 a 10° en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica.

#### **3.4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1- Comparar los efectos generados sobre el espacio muerto y ventilación alveolar con la cama inclinada en 45° y en 10° en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica en decúbito supino.

2- Comparar los efectos generados sobre la distribución del gas inspirado en los diferentes segmentos del pulmón registrados por impedanciometría, con la cama inclinada en 45° y en 10° en pacientes con SDRA conectados a ventilación mecánica en decúbito supino.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

El diseño es un ensayo clínico con medidas repetidas donde el propio paciente será el control de las intervenciones realizadas.

Este diseño permite evaluar y comparar variables fisiológicas en las diferentes fases del estudio, durante un periodo de tiempo de 3 horas. Por la dificultad que los pacientes en condición crítica generan para mantener constantes en el tiempo las variables fisiológicas en estudio y por el conocimiento previo que la  $p\text{CO}_2$  y la ventilación alveolar tardan aproximadamente 45 minutos en estabilizarse luego de generar cambios en el volumen minuto respiratorio, los tiempos de medición en cada fase del estudio serán de una hora [31]. A su vez, como la variable **“tiempo”** puede influir sobre los resultados sin mediar ninguna otra intervención, se decidió realizar una tercera fase, retornando a la posición de las condiciones basales, para actuar como control de la intervención realizada, esperando obtener resultados similares a los obtenidos en las condiciones basales. Esto nos permitirá interpretar los resultados despejando en parte la influencia de la variable tiempo.

Lugar del estudio: Departamento de Medicina Intensiva de Clínica las Condes de Santiago, Chile. Este es un centro de alta complejidad de atención de pacientes críticos, disponiendo de habitaciones individuales para la atención de los pacientes.

Registro de variables en estudio: Las mediciones y registro de datos del estudio serán realizadas por un médico y dos kinesiólogos especializados en cuidados intensivos. El tiempo de registros de datos será de 180 minutos.

Duración del estudio: 12 meses

## **4.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

### **4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Nuestro objetivo es incluir personas mayores de 18 años admitidos en Cuidados Intensivos de Clínica Las Condes con SDRA que presenten menos de 7 días de conexión a la ventilación mecánica invasiva, que presenten una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2 : F_{IO_2}$ ) menor a 300 mmHg. El SDRA será definido según la clasificación de Berlín en leve moderado y severo [12]. Todos los pacientes deberán presentar estabilidad hemodinámica, la cuál será definido como una variación menor del 10% en las mediciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, la presión de pulso o la variabilidad de presión de pulso en 10 minutos de monitoreo, 10 minutos antes del comienzo del estudio (Ver apéndice). Los pacientes deberán encontrarse bajo sedo-analgesia y sin presentar ningún tipo de respuesta neurológica a estímulos sonoros ni físicos. Esta condición será medida mediante la escala validada de Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [32] y deberán tener un puntaje de -5 para poder ser incluidos al estudio (Ver apéndice). No será tomado en cuenta el tipo de sedante utilizado para lograr esta condición, ya que no generaría influencias en los resultados del estudio. Finalmente para incluir el paciente, al estudio, los familiares o representantes legales del paciente deberán aceptar participar del mismo.

### **4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Shock hipovolémico que cursa con hemorragia activa.
2. Pacientes con hipertensión endocraneana. Son aquellos que presenten neuromonitoreo invasivo y registros de presión intracraneana mayor a 20 mmHg.
3. Pacientes con residuo gástrico mayor a 300 ml en las últimas 8 horas.

4. Variaciones de temperatura mayor de 0.5 ° C en 20 minutos de monitoreo continuo, 20 minutos antes del inicio del estudio.
5. Pacientes con enfermedad respiratoria crónica (Volumen espiratorio forzado VEF1 <50% predicho).
6. Pacientes que no tengan línea arterial.
7. Pacientes que no tengan colocada una sonda esofágica para la medición continua de temperatura.

No serán excluidas del estudio las pacientes que cursen con embarazo, independientemente del periodo de gestación, ya que este tipo de intervención (cambio postural a 10°) y los dispositivos de monitoreo que serán utilizados, no constituye ningún riesgo para el curso del embarazo.

Cabe destacar que todos los pacientes críticos conectados a ventilación mecánica presentan un catéter arterial para la medición continua de variables hemodinámicas y una sonda esofágica para el monitoreo continuo de la temperatura. También todos los pacientes tienen instalada una sonda naso-gástrica que es utilizada para suministrar alimentación. Para evitar potenciales riesgos de regurgitación del contenido gástrico con el cambio postural, inmediatamente antes de iniciar el estudio se realizará la suspensión de la nutrición enteral que es suministrada por sonda naso-gástrica y será extraído todo el contenido gástrico mediante aspiración con jeringa que es conectada a la sonda naso-gástrica. De esta manera, se minimizarán los riesgos de aspiración para los pacientes.

### **4.3. CONDICIONES BASALES DEL ESTUDIO**

Se realizará registros de datos demográficos, de las comorbilidades de los pacientes, del score de severidad Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [33] y del score de disfunción múltiple de órganos The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [34], para poder establecer la gravedad de los pacientes al inicio

del estudio. También se calculará el índice de masa corporal y se registrará el origen del SDRA (ver apéndice).

#### **4.4. PROTOCOLO DE LA INTERVENCIÓN**

Al comenzar con el protocolo de intervención, todos los pacientes estarán conectados a ventiladores mecánicos Drager Infinity C500 (Germany) y tendrán instalados una sonda esofágica para la medición de temperatura en forma continua, una sonda naso-gástrica para la medición del residuo gástrico y un catéter arterial para la medición de variables hemodinámicas.

##### **4.4.1. INCORPORACIÓN DE LOS PACIENTES AL PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

El protocolo se inicia realizando una programación estándar (de uso habitual) del ventilador mecánico para todos los pacientes incluidos al estudio, según recomendaciones internacionales de protección pulmonar [35]. Todos los ventiladores mecánicos serán programados en el modo ventilatorio presión control, el volumen corriente se programará en el rango de 6 a 7 ml/kg de peso corporal predicho, la frecuencia respiratoria en 22 +/-4 por minuto y la relación entre el tiempo de inspiración: espiración (I:E) será igual a 1. No se utilizará la pausa de fin de inspiración. Esta programación del ventilador mecánico se mantendrá constante en el tiempo, sin realizar nuevas modificaciones, durante todo el estudio.

Se colocará un cinturón de impedanciometría (Pulmovista 500, Drager) alrededor de todo el tórax del paciente, de 10 cm de diámetro que permite evaluar la distribución del aire en las regiones dorsales y ventrales de los segmentos pulmonares que abarca dicho cinturón. Este sistema de monitoreo permitirá por un lado realizar la programación de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) permitiendo identificar el valor de PEEP que genere menor área de sobre-distensión y colapso pulmonar regional y por otro lado dejar instalado el sistema de monitoreo por TIE que será utilizado para el registro de las variables del estudio.

Posteriormente se realizará la extracción de todo el instrumental (inhaladores en línea y aero-cámaras) que se encuentre conectado al tubo oro-traqueal del paciente para reducir el espacio muerto anatómico. Simultáneamente será colocado el sensor de flujo/presión y el analizador de CO<sub>2</sub> en el tubo oro-traqueal que permitirán registrar las variables en estudio medidas por capnografía volumétrica.

Luego se realizará en una sola oportunidad a todos los pacientes kinesioterapia respiratoria, para aspirar secreciones respiratorias que podrían influir en los resultados de medición. Esta acción no demora más de 60 segundos y será realizada 10 minutos antes de dar inicio con el tiempo 0 del estudio.

Estas acciones permitirán estandarizar a todos los pacientes respecto a la programación del ventilador mecánico, kinesioterapia respiratoria y reducción del instrumental de la vía aérea, donde una vez finalizadas se dará inicio (tiempo 0) a las fases del estudio propiamente dichas para realizar las intervenciones correspondientes a los cambios posturales y al monitoreo avanzado de la ventilación mecánica.

Cada fase estará relacionada con el cambio de posicionamiento del paciente. Para el cambio postural serán utilizadas camas Hill-Room Progresas<sup>TM</sup>. En forma digital es posible modificar el ángulo de cabecera del plano de la cama del paciente, contando con un monitor que permite registrar el grado de posicionamiento seleccionado. Todos las habitaciones de los pacientes de Cuidados Intensivos en nuestra unidad disponen de este tipo de camas para el cuidado de los pacientes.

El tiempo total de monitoreo será de 180 minutos (3 horas), con una duración de 60 minutos por fase. El tiempo 0 del estudio es definido como el posicionamiento del paciente en 45° y el inicio del monitoreo de variables en estudio una vez que se han realizado todas las acciones para estandarizar las condiciones basales de todos los participantes. Es el momento preciso que se da inicio a las siguientes fases el estudio

Fases del estudio:

Fase I: Condiciones basales. Paciente en decúbito supino a 45°. 60 minutos

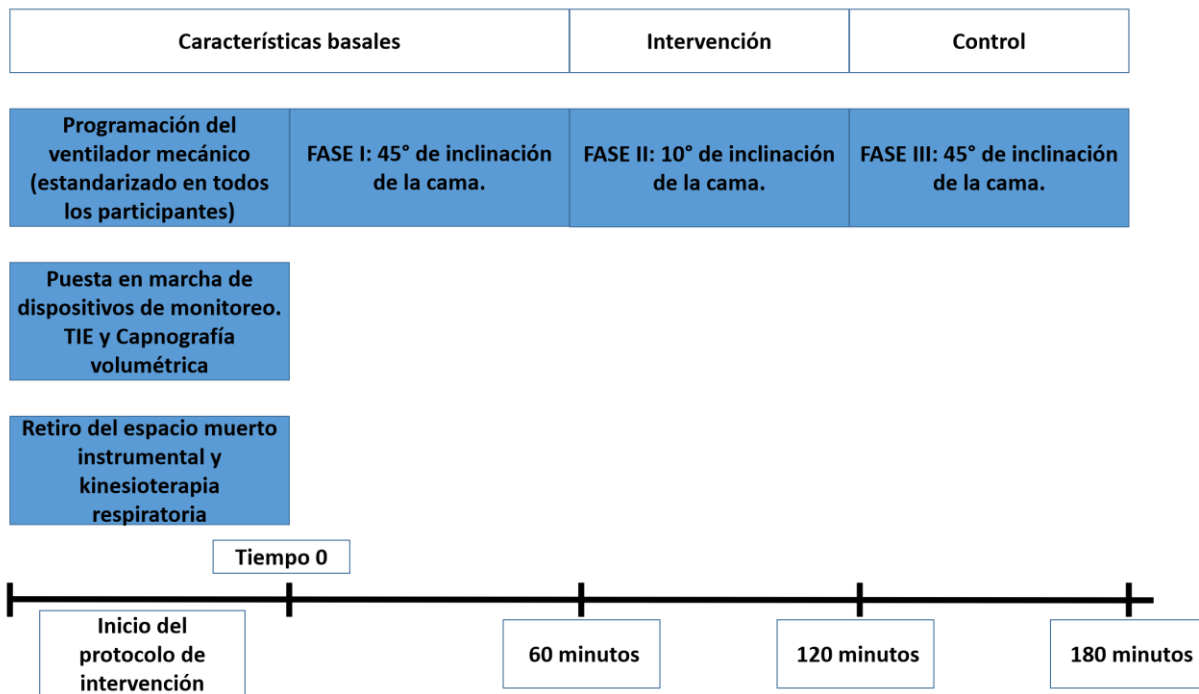
Fase II: Intervención. Paciente en decúbito supino a 10°. 60 minutos

Fase III: Control. Retorno a decúbito supino en 45°. 60 minutos

Se ha evaluado experimentalmente que un incremento en el volumen minuto respiratorio genera rápidamente (5 minutos) descensos significativos en la pCO<sub>2</sub>. Sin embargo, la estabilidad de este gas en sangre arterial es lograda a los 45 minutos de la intervención, con discretas modificaciones a lo largo del tiempo (horas), por lo que un periodo de medición de 60 minutos por cada fase, sería suficiente para evaluar en forma objetiva los efectos sobre el CO<sub>2</sub> arterial según la evidencia actual [31].

Por otro lado, es sabido que pasar de un cambio postural semirecumbente a 0° en el plano de la cama, genera modificaciones en el gasto cardíaco y presión arterial, pero estos son transitorios y en el periodo de un minuto retornan a los valores precedentes al cambio postural.

#### 4.4.2 LINEA DE TIEMPO. Protocolo del estudio



TIE: tomografía por impedancia eléctrica

En cada fase del estudio serán registradas variables obtenidas de gasometría arterial, capnografía volumétrica e impedanciometría.

#### 5.4.3. VARIABLES DE REGISTRO PARA OBJETIVO PRIMARIO

La pCO<sub>2</sub> será analizada de una muestra de 1 ml de sangre arterial que será extraída de un catéter arterial que presentan todos los pacientes conectados a ventilación mecánica invasiva. Las mediciones de pCO<sub>2</sub>, serán realizadas con el analizador (GEM® PREMIER TM4000). Simultáneamente, en la misma medición se obtendrán los valores de PaO<sub>2</sub> y pH arterial. El registro de gases arteriales será realizado tres minutos antes de finalizar cada fase del protocolo.

#### 4.4.4. VARIABLES DE REGISTRO PARA OBJETIVOS SECUNDARIOS

El registro de variables ventilatorias (CO<sub>2</sub> espirado) será obtenido por capnografía volumétrica. Se utilizará el dispositivo Fluxmed MBMed, que combina un sensor de CO<sub>2</sub> mainstream Capnostat infrarrojo con un sensor de presión/flujo proximal, ambos no invasivos, que se conectan al tubo orotraqueal del paciente. Este dispositivo contiene un software programado por MatLab® (Mathworks, Natick, MA, EE. UU.) que mediante el algoritmo matemático de Levenberg-Marquardt, permite calcular la fracción de espacio muerto anatómico ( $VD_{aw}/V_T$ ), el espacio muerto fisiológico ( $VD_{phys}$ ), la fracción de espacio muerto alveolar ( $VD_{alv}/V_T$ ), la fracción de espacio muerto de Bohr ( $VD_{Bohr}/V_T$ ) [36].

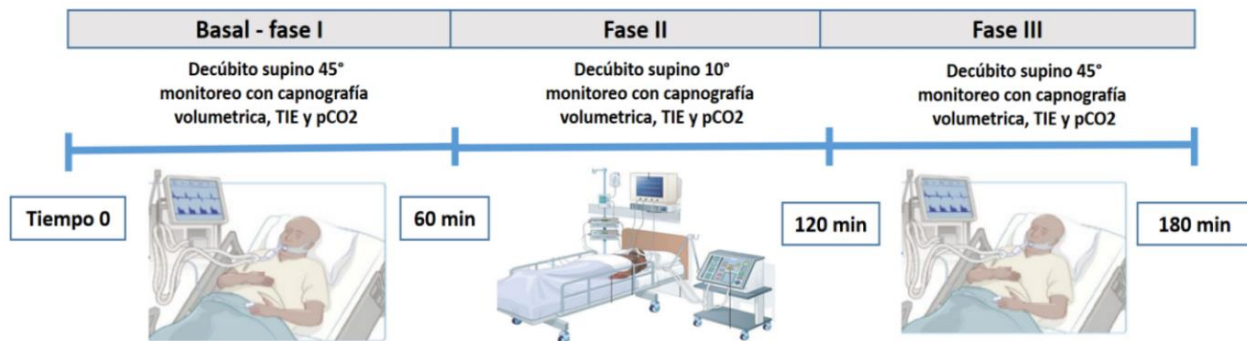
Los datos obtenidos del monitoreo continuo quedarán almacenados en el dispositivo y en un segundo tiempo podrán ser extraídos para su análisis. **Solo los últimos 3 minutos de monitoreo de cada fase del estudio** serán analizados, de los cuales se obtendrán los resultados definitivos del estudio .

Registro de variables por tomografía por impedancia eléctrica en cada fase del estudio: Será utilizado el dispositivo PulmoVista® 500 (Dräger Medical GmbH, Lübeck, Germany). Para llevar a cabo las mediciones de bioimpedancia, se colocará un cinturón que contiene 16 electrodos alrededor de la pared torácica. Este es un

dispositivo no invasivo, que no emite radiaciones ni electricidad y no hay reacciones adversas relacionadas a su utilización [37].

El registro de datos será realizado 3 minutos antes de finalizar cada fase del estudio, donde en un segundo tiempo podrán descargarse a una planilla de cálculos Office Excel para su análisis. De esta forma se podrán realizar cálculos matemáticos que permitirán obtener el resultado de la relación de impedancia (IR) y la impedancia pulmonar al final de la espiración ( $\Delta EELI$ ).

Gráfico 1. Fases del estudio



#### 4.4.5. REGISTRO DE OTRAS VARIABLES EN ESTUDIO

Con monitor multiparamétrico (Spacelabs 91393 Xprezzon®) se realizará un monitoreo continuo de la presión arterial, la frecuencia cardíaca por minuto, la presión de pulso, la variabilidad de presión de pulso y temperatura central (ver definiciones operativas en apéndice).

Todas estas variables serán monitorizadas en forma continua durante todo el estudio pero solo quedará registrado para el análisis de datos, los últimos 3 minutos de cada fase del estudio, en el mismo momento que serán registradas las variables obtenidas por capnografía volumétrica y TIE.

#### 4.5. TABLAS DE VARIABLES EN ESTUDIO

- Variables del estudio. Condiciones basales

Condiciones basales	Variables
Sexo	Categórica nominal
Edad	Numérica Continua
APACHE II	Categórica ordinal
SOFA	Categórica ordinal
SDRA causa	Categórica nominal
Días de ventilación mecánica	Numérica Continua
Índice de masa corporal	Numérica continua

\*Definiciones operativas de las condiciones basales ver apéndice.

- Variable de objetivo primarios

Gases arteriales	Variables	Definición operativa	Forma de medición
Dióxido de carbono arterial pCO <sub>2</sub>	Numérica continua  Es una variable dependiente de los cambios posturales, de los cambios en la programación del	Dióxido de carbono arterial. Valores en mmHg.	1 ml de sangre arterial en forma intermitente 3 minutos antes de cada fase del estudio. Se

	ventilador mecánico, de la temperatura, de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.		utiliza el dispositivo GEM® PREMIER TM4000.
--	--	--	---

- Variables de objetivos secundarios

Capnografía volumétrica	Variables	Definición operativa	Forma de medición
Fracción de espacio muerto de Bohr $VD_{Bohr}/V_T$	Numérica continua Es una variable dependiente de los cambios posturales, de los cambios en la programación del ventilador mecánico, de la temperatura y de los cambios hemodinámicos.	Es la relación entre el espacio muerto fisiológico y el volumen corriente espirado (ml).	Capnografía volumétrica. Cálculo realizado en forma automática por software. Análisis de datos de los últimos 3 minutos de monitoreo de cada fase.

<p>Fracción de espacio muerto anatómico</p> <p><math>VD_{aw}/V_T</math></p>	<p>Numérica continua</p> <p>Es una variable dependiente del tamaño en el instrumental utilizado para conectar al paciente al ventilador mecánico. El tamaño del instrumental se calcula en mililitros.</p>	<p>Es la relación entre el espacio muerto anatómico y el volumen corriente espirado (ml).</p>	<p>Capnografía volumétrica</p> <p>Cálculo realizado en forma automática por software.</p>
<p>Fracción de espacio muerto alveolar</p> <p><math>VD_{alv}/V_T</math></p>	<p>Numérica continua</p> <p>Es una variable dependiente de los cambios posturales, de los cambios en la programación del ventilador mecánico, de la temperatura y de los cambios hemodinámicos.</p>	<p>Es la relación entre el espacio muerto alveolar y el volumen corriente espirado.</p>	<p>Capnografía volumétrica</p> <p>Cálculo realizado en forma automática por software.</p>
<p>End tidal CO2</p> <p>EtCO2</p>	<p>Numérica continua</p> <p>Es una variable dependiente de los</p>	<p>Dióxido de carbono al final de la espiración.</p>	<p>Capnografía volumétrica.</p> <p>Sensor infrarrojo</p>

	cambios posturales, de los cambios en la programación del ventilador mecánico, de la temperatura y de los cambios hemodinámicos.	Unidad de medición en mmHg.	Se registra respiración a respiración en forma continua.
Tomografía por impedancia eléctrica (TIE)	Variables	Definición operativa	Forma de medición
Relación de impedancia IR	Numérica continua Es una variable dependiente de los cambios es la programación del ventilador mecánico y de los cambios posturales.	Relación de impedancia entre las zonas ROI no-dependientes o superiores del pulmón y las zonas ROI dependientes o basales del pulmón.	TIE. Se extraen los datos registrados. En un segundo tiempo se realiza el cálculo por software.
Impedancia pulmonar al final de la espiración	Numérica continua Es una variable dependiente de los	Cambios del volumen pulmonar al final de la espiración.	TIE Se extraen los datos

$\Delta EELI$	cambios es la programación del nivel de PEEP y de los cambios posturales.		registrados.  En un segundo tiempo se realiza el cálculo por software.
---------------	---	--	--

Otras Variables:

Ventilación mecánica	Tipo de Variable	Definición operativa	Forma de medición
Volumen corriente	Numérica continua  Es una variable dependiente de los cambios posturales y de las presiones programadas en el ventilador mecánico.  Como las presiones programadas quedarán	Volumen de aire en mililitros ingresado a los pulmones en cada respiración.	Monitoreo de la ventilación mecánica.

	fijas durante todo el estudio, los cambios del volumen corriente serán explicados por el cambio postural.		
Presión positiva al final de la espiración  PEEP	Numérica continua.  Variable independiente.	Es la presión base que queda en el sistema respiratorio.  Sobre este nivel de presión se generan los ciclos de presión y de volumen programados.  Valores en cmH <sub>2</sub> O.	Es programada por el operador.
Frecuencia respiratoria	Numérica continua  Variable independiente	Número de respiraciones en un minuto.	Es programada por el operador.
Driving pressure	Numérica continua  Variable independiente	Es la diferencia entre la presión máxima registrada en el sistema respiratorio y el nivel de PEEP.	Es programada por el operador.

Otras variables de registro	VARIABLES	Definición operativa	Forma de medición
Temperatura (grados Celsius)	Numérica continua ES una variable dependiente de los cambios posturales y de las presiones programadas en el ventilador mecánico.	Temperatura corriente y presión positiva nivel esofágica. Valores en cmH <sub>2</sub> O Unidad de medida en grados centígrados.	Termómetro esofágico. Medición continua. Su valor se registra en el monitor multiparamétrico.
Presión Arterial (sistólica y distólica)	Numérica continua	Sistólica: Presión arterial máxima registrada en mmHg.	Catéter arterial. Medición continua.

		Diastólica: Presión arterial mínima registrada en mmHg.	Registro en monitor multiparamétrico.
Presión arterial media mmHg	Numérica continua	Es la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica. Este resultado se divide en 3. El resultado final se le suma a la presión arterial diastólica.	Catéter arterial. Medición continua. Registro en monitor multiparamétrico.
Presión de pulso	Numérica continua	Diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. Las unidades de medición son en mmHg.	Catéter arterial. Medición continua. Registro en monitor multiparamétrico
Variabilidad de la presión de pulso	Numérica continua	Diferencia entre la presión de pulso máxima con la	Catéter arterial. Medición

		presión de pulso mínima. Este resultado se divide al promedio de la presión de pulso, multiplicado por 100.	continua.  Registro en monitor multiparamétrico.
Frecuencia cardíaca por minuto	Numérica continua	Latidos cardíacos por minuto	Registro electrocardiográfico del monitor multiparamétrico
Relación $PaO_2:FIO_2$	Numérica continua  Variable dependiente de los cambios en la programación del ventilador mecánico.	Es la relación entre el oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno programada.  Valores en mmHg	1 ml de Sangre arterial en forma intermitente al final de cada fase del estudio.  Es calculada por el operador.

#### 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Cálculo del tamaño muestral.** Este es un estudio que tiene la finalidad de evidenciar outcomes fisiológicos. Basado en estudios previos [5] la reducción de 5 mmHg de  $pCO_2$  genera cambios clínicamente significativos sobre el ventrículo derecho y la reactividad

vascular de la arteria pulmonar y como mencionamos previamente estas alteraciones se asocian a resultados clínicos negativos en los pacientes con SDRA. En base a estos resultados el cálculo del tamaño muestral fue realizado con diferentes supuestos (ver apéndice) para un estudio de muestras repetidas utilizando el software GLIMMPSE [38]. Consideramos una media de reducción de 8 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 5$  mmHg de la  $pCO_2$  con un poder del 95% y una probabilidad de error tipo I del 0,01. A partir de estos supuestos el tamaño de la muestra fue de 54 participantes.

**Análisis estadístico general.** Las características basales se informarán utilizando valores medios y proporciones. El uso de pruebas paramétricas versus no paramétricas se decidirá de acuerdo con la distribución de los datos y al cumplimiento o no de los supuestos de normalidad.

**Análisis estadístico para los objetivos generales y específicos en estudio:**

Se realizará el test de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de la variables continuas. Las variables continuas serán expresadas como mediana y rango intercuartil o media y desvío estándar según su distribución. Las variables numéricas continuas en los diferentes tiempos de evaluación (condiciones basales en 45° a los 60 minutos, 10° a los 120 minutos y 45° a los 180 minutos) serán analizadas mediante ANOVA si la distribución es normal o con Friedman Test si la distribución no es normal, para comparar múltiples variables de medidas repetidas. Se utilizaran las comparaciones post hoc de Bonferroni y Dunn, respectivamente según corresponda.

A los 120 minutos del estudio se espera una reducción significativa de la  $pCO_2$  y del espacio muerto, mientras que a los 180 minutos del estudio se espera un incremento significativo de estas mismas variables, pero sin mostrar diferencias significativas con los valores registrados a los 60 minutos de monitoreo. Un valor de p de una cola de menos de 0,05 se considerará estadísticamente significativo. Será utilizado el estadístico R Studio version 4.0.1.

**5. OUTCOMES**

Outcome primario:

- Efectos sobre el dióxido de carbono arterial a los 60 minutos del cambio postural a 10° respecto a la posición corporal en condiciones basales de 45°. Denominamos un efecto clínicamente significativo a una reducción de 8 mmHg del dióxido de carbono arterial.

Outcome secundarios:

- Efectos sobre la fracción de espacio muerto ( $VD/VT_{Bohr}$ ) a los 60 minutos del cambio postural a 10° respecto a la posición corporal basal de 45°. Denominamos un efecto clínicamente significativo a una reducción de 0,05 ml/ml de la  $VD/VT_{Bohr}$ .

## **6. CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL ESTUDIO**

### **Por límites de seguridad**

Si posterior al cambio de posición corporal se genera un incremento del  $EtCO_2$  de más de un 10%, serán realizados gases arteriales, para evaluar en forma inmediata los posibles cambios en el pH arterial y  $pCO_2$ . Si el pH arterial es menor a 7,25 o la  $pCO_2$  es mayor a 60 mmHg el estudio será suspendido, el paciente será colocado en la posición precedente y se realizarán modificaciones en el ventilador mecánico para realizar las correcciones pertinentes. El  $EtCO_2$  será registrado en forma continua respiración a respiración, lo que nos permitirá realizar un monitoreo de seguridad durante todo el estudio. Si  $PaO_2/FiO_2$  desciende mas de un 10% respecto a las condiciones basales, el estudio también será suspendido.

### **Por variaciones en variables que afectan los resultados del estudio**

El monitoreo continuo de variables hemodinámicas y de temperatura es de fundamental importancia para el estudio, ya que grandes variaciones de estas variables continuas podrían alterar los resultados del monitoreo de gases arteriales y o

de capnografía volumétrica. Por tal motivo, si registramos variaciones en cualquier minuto del estudio, este será suspendido. Estas variaciones han sido explicitadas en los criterios de exclusión.

La suspensión del protocolo del estudio será registrado para poder ser analizado cada caso particular con la junta de revisión institucional y para poder evaluar la continuidad de la inclusión de pacientes al estudio. En la situación de registrarse eventos adversos, estos serán detallados en la publicación del estudio. Al no disponer de estudios previos con este tipo de intervención, no podemos estimar la cantidad o porcentaje de pacientes en los que podría ocurrir la suspensión del protocolo y por tal motivo no será considerado este dato para el cálculo del tamaño muestral. A su vez, los pacientes retirados del protocolo del estudio no serán contemplados para el análisis estadístico final.

## **7. ANÁLISIS DE LAS IMPLICANCIAS ÉTICAS**

El presente estudio será sometido a la evaluación por parte del Comité de Ética de investigación de Clínica Las Condes.

Esta intervención correspondiente al cambio postural en decúbito supino a 10° es de uso habitual en los pacientes críticos conectados a ventilación mecánica cuando estos requieren de procedimientos invasivos, la realización de diagnósticos por imágenes (tomografía computadas, resonancia magnéticas) como así también en los momentos de higienización y aseos llevados a cabo por enfermería. Por tal motivo, este es un procedimiento de uso rutinario, pero ejecutados en forma transitoria y con fines diferentes a los de lograr una mejoría de los parámetros fisiológicos.

Los pacientes con SDRA que se encuentran conectados a ventilación mecánica serán los beneficiarios finales de los resultados del estudio, sobre todo aquellos que presenten hipercapnia de difícil control.

### **7.1. ANÁLISIS DE RIESGO-BENEFICIO**

Ha sido descrito que el cambio postural a 0° de inclinación de la cama puede generar como reacción adversa regurgitación del contenido gástrico. Por tal motivo serán excluidos del estudio los pacientes que presenten un contenido gástrico mayor a 300 ml. Si el contenido gástrico es menor a 300 ml, para evitar este potencial evento adverso con el cambio postural, inmediatamente antes de iniciar el estudio se realizará la suspensión de la nutrición enteral que es suministrada por sonda naso-gástrica y será extraída mediante aspiración con jeringa todo el contenido gástrico. De esta manera, se realizarán múltiples medidas para minimizar este tipo de riesgos para el paciente.

Este estudio, está diseñado para evaluar en forma transitoria variables fisiológicas luego de un cambio postural y no tiene como finalidad evaluar resultados clínicos a largo plazo. De esta manera, los beneficios de realizar este estudio son los siguientes:

- Contribuir al desarrollo del estado del arte para el manejo clínico en situaciones de hipercapnia.
- Los participantes tendrán beneficios indirectos, ya que serán sometidos a un monitoreo avanzado de la función respiratoria que podría contribuir al médico tratante a realizar cambios en la programación de la ventilación luego de finalizado el estudio y brindar valiosa información funcional respiratoria. Cabe destacar que con este estudio no se espera generar beneficios clínicos en la evolución de los pacientes incluidos.
- Los costos de los exámenes y monitoreo avanzado de la función respiratoria NO serán financiados por el paciente, ni su seguro, durante el periodo de tiempo del estudio.

## **7.2. RESGUARDO DE LA CONFIDENCIALIDAD**

Se protegerá la confidencialidad de los datos registrados y el acceso al mismo. Los pacientes serán registrados en planilla Excel sin colocar sus datos identificatorios personales como el nombre y apellido. Solo se colocará la fecha de ingreso al estudio, la edad y sexo de los participantes. Para el acceso al registro se utilizará clave y los

datos físicos serán guardados en un computador portátil al menos por 5 años bajo llave en despacho del Jefe Médico.

Los familiares representantes de los participantes que firmaron el consentimiento informado podrán tener acceso a la información obtenida del estudio.

### **7.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se solicitará el consentimiento informado para llevar a cabo el estudio. Este será firmado por los familiares directos, ya que los pacientes no tendrán la facultad de decidir por sí mismo, por estar bajo la influencia de sedantes. Se entregará copia firmada al familiar y el original se guardará en archivo del investigador. La información entregada a los familiares sera la siguiente:

- Participación a un estudio de investigación
- Describir el propósito de la investigación en forma sencilla
- Descripción de la intervención a realizar
- Describir el tiempo total que conlleva el estudio
- Los riesgos de esta intervención
- Los pasos que se tomarán para prevenir potenciales eventos adversos
- Que los riesgos previsibles son bajos.
- Plantear que pueden suceder riesgos que no son previsibles y que cuando estos sucedan se tomaran medidas para mejorar la situación clínica y el estudio será suspendido.
- Los beneficios de participar en el estudio.
- Que el estudio no implica ningún costo adicional para los participantes.
- Se respetará la confidencialidad de los datos obtenidos.
- Que puede estar presente durante el desarrollo del estudio y que tiene derecho a suspender el estudio cuando se considere necesario por el representante sin generar ninguna penalización ni cambio en la atención futura del paciente.

- La información obtenida será divulgada en congresos, actividades académicas y revistas científicas resguardando siempre la confidencialidad de la identidad de las personas.
- Que una vez finalizado el estudio, tendrán derecho a revocar la autorización de divulgación de los resultados.

La solicitud del consentimiento informado será llevada a cabo por el investigador principal quien cuanta certificación de Clinical trial Network en Good Clinical Practice. Ver formulario de consentimiento informado en Apéndice

#### **7.4. AUTORIZACIONES INSTITUCIONALES REQUERIDAS**

El estudio deberá ser autorizado por el jefe del servicio del Departamento de Medicina Intensiva, la Sub-dirección de Investigación, el Comité de ética y el director médico de la institución donde se llevará a cabo el estudio.

#### **7.5. FINANCIAMIENTO**

El presente estudio no cuenta con apoyo económico de la industria ni de otras entidades. Será desarrollado por personal de Clínica Las Condes.

Los gastos operativos serán financiados por el Departamento de Medicina Intensiva de Clínica las Condes.

Los gastos estimados para el desarrollo del estudio son: \$ 2.538.000 (Con 54 participantes)

Sensor Flujo adulto Flux Med: \$ 24.000. 54 unidades. \$1.296.000

Cubetas para sensores de CO2 mainstream: \$20.000. 54 unidades. \$1.080.000

Gases arteriales: 3 muestras de sangre por cada participante del estudio. 162 muestras en todo el estudio: \$162.000

Tanto la utilización del tomógrafo por impedancia eléctrica como la del capnógrafo volumétrico, no implican gastos para el paciente.

## **7.6. FACTIBILIDAD**

Este trabajo será respaldado económicamente el por el Departamento de Medicina Intensiva de Clínica Las Condes.

La metodología del estudio y su publicación será supervisada en el marco del proyecto de tesis del Magíster en Epidemiología de la Universidad de los Andes.

El número de pacientes en ventilación mecánica con SDRA actualmente representan un gran porcentaje de los pacientes hospitalizados en cuidados intensivos, siendo su principal causa la neumonía por SARS-CoV-2.

El reclutamiento de pacientes será realizado por médico y kinesiólogos especializados en Medicina Intensiva supervisado por el médico jefe del servicio. El enrolamiento se realizará fuera del horario de trabajo para tener dedicación exclusiva a cada participante incluido. Los investigadores declaran no tener conflicto de interés con ninguna empresa.

El departamento de Intensiva Intensiva cuenta con los recursos tecnológicos que son necesarios para ser llevado a cabo el estudio.

## **8. PLAN DE TRABAJO**

### **8.1. ESTIMACIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES A ENROLAR EN EL TIEMPO**

Anualmente son admitidos a nuestra unidad de Cuidados Intensivos 1000 pacientes al año, de los cuales el 15% corresponden a pacientes con SDRA. Considerando los criterios de inclusión y exclusión, la gran prevalencia de pacientes con falla respiratoria generados por la pandemia COVID-19 y un probable rechazo del 10 al 15% del consentimiento informado, estimamos incluir uno a dos pacientes por semana en el periodo de un año de estudio.

**Tabla de resumen del plan de trabajo en forma cronológica**

Objetivos	Actividad	AÑO 1 (meses)												AÑO 2 (meses)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Inscripción del proyecto de investigación a Clinicaltrials.gov	Creación de cuenta de administración central o PRS ( Protocol Registration and Results System ) en la institución Clínica.	X																							
	Creación de cuenta personal para registrar protocolos de investigación en Clinicaltrials.gov	X																							
	Escritura del proyecto de investigación en Clinicaltrials.gov	X																							
	Aceptación y número de registro por Clínicatirals.gov	X																							
Obtener la certificación internacional de buenas practicas clínicas (National Drugs Abuse Treatment Clinical Trials Network).	Aprobación de Curso de 12 módulos que abordan los aspectos éticos y de buenas prácticas clínicas para investigaciones con participantes humanos.	X																							
Iniciar el enrolamiento de pacientes al estudio.	Garantizar la disponibilidad del recurso humano especializado.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												





### **8.3. ACTIVIDADES EN EL PRIMER AÑO DE ESTUDIO**

- Se dará inicio al enrolamiento de pacientes al estudio.
- A los 6 meses de iniciado el estudio se realizará el primer análisis interino preliminar de los datos registrados que serán presentados a la Junta de Revisión Institucional y a Clinicaltrials.gov. También podrán ser expuestos estos resultados parciales del estudio en el congreso anual de Medicina Intensiva de Chile.
- Se realizarán auditorías internas cada 3 meses para certificar la disponibilidad de insumos y el buen funcionamiento de los dispositivos utilizados para el estudio.

### **8.4. ACTIVIDADES A LOS 12 MESES DEL ESTUDIO**

- Análisis estadístico final de los datos obtenidos del estudio.
- Inicio de la escritura del manuscrito.
- Revisión del estudio por tutor universitario.
- Revisión del estudio por pares.
- Presentación de los resultados finales del estudio en revista científica y en el congreso nacional de Medicina Intensiva.

## **9. RESULTADOS, IMPLEMENTACIÓN Y DIFUSIÓN**

### **9.1. RESULTADOS Y/O PRODUCTOS ESPERADOS**

<b>Nombre del resultado/producto</b>	<b>Ingresar una breve descripción del resultado/producto</b>
Publicación en revista científica indexada	Publicaciones de los resultados en revistas indexadas de idioma inglés. Contribuir al estado del arte de las estrategias de reducción del dióxido de

	carbano arterial de pacientes conectaos a ventilación mecánica.
Divulgación de los resultados del estudio en congresos nacionales	Exponer los resultados del estudio en congresos nacionales de medicina intensiva.
Resultado esperado del estudio: Estrategia de reducción del dióxido de carbano arterial con una cambio postural de 45 a 10°	Se espera poder comprobar el efecto del cambio postural de 45 a 10° de inclinación de la cama cama sobre el dióxido de carbano arterial. Generar una explicación fisiopatológica de los resultados mediante el monitoreo avanzado de la función respiratoria con capnografía volumétrica y tomografía por impedancia eléctrica.

## 9.2. IMPLEMENTACIÓN DE EL(LOS) PRODUCTO(S) ESPERADO(S)

Los pacientes con SDRA que se encuentran conectados a ventilación mecánica serán los beneficiarios finales de los resultados del estudio, sobre todo aquellos que presenten hipercapnia de difícil control. A su vez, divulgar esta información a la comunidad científica, les permitirá a los médicos en la práctica clínica disponer de una nueva estrategia que posiblemente permitirá mitigar los efectos nocivos del dióxido de carbano. Como es una medida fácil de realizar, sin potenciales eventos adversos y no genera costos asociados, podrá ser generalizable a todos los pacientes que presenten dióxido de carbano arterial con valores que superen los límites de seguridad pre establecidos.

Adicionalmente, con los resultados obtenidos, se podrá contribuir al conocimiento actual del estado del arte del manejo de la hipercapnia en pacientes con SDRA.

## 9.3. ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN

Serán realizadas predominantemente en ámbitos académicos, tal como en las becas de formación en Cuidados Intensivos como así también en en congresos nacionales. Esto es debido, a que actualmente el investigador principal se desempeña como tutor de residentes de cuidados intensivos de la Universidad Finis Terrae y porque se encuentra a cargo del módulo de ventilación mecánica para los becados en formación y pasantes de otras especialidades. También actualmente he sido invitado a formar parte del equipo de investigación de los cuidados intensivos de la Pontificia Universidad Católica de Chile, particularmente en temas relacionados con la ventilación mecánica. Esto también me permitirá compartir la información con los médicos y kinesiólogos en formación de dicha institución.

También serán utilizadas las diferentes redes sociales disponibles, que serán de gran utilidad para divulgar el estudio publicado en la revista científica, generando debates y explicaciones resumidas de los métodos y los resultados obtenidos.

## **10. CAPACIDAD DE GESTIÓN Y ASOCIATIVIDAD**

### **10.1. CAPACIDAD DE GESTIÓN**

<b>NOMBRE</b>	<b>INSTITUCIÓN</b>	<b>PROFESIÓN</b>	<b>CARGO EN EL PROYECTO</b>	<b>Funciones y Capacidades Críticas que aportará al proyecto</b>	<b>% dedicación Mensual (calculado en base a 180hrs. mensuales)</b>	<b>\$/HH</b>
<b>EQUIPO DE INVESTIGACIÓN</b>						
	Clínica Las Condes	Médico	Investigador principal	Elaboración del proyecto de investigación, enrolamiento de pacientes, escritura del estudio de investigación, divulgación de los resultados obtenidos, publicación en revista científica	60% de dedicación mensual 108 hs. mensuales de dedicación	
	Universidad de Los Andes		Tutor del proyecto de investigación	Supervisar el desarrollo del estudio. Realizar revisiones de los resultados		

				preliminares y finales del estudio.		
<b>PERSONAL TÉCNICO DE APOYO</b>						
	Clínica Las Condes	Kinesiólogo	Ayudante técnico de monitoreo avanzado de la ventilación mecánica	Colocación de dispositivos, puesta en marcha, calibración de dispositivos, registro de datos, extracción de datos de los sistemas de monitoreos	9% de dedicación mensual 5 hs semanales	
	Clínica Las Condes	Kinesiólogo	Ayudante técnico de monitoreo avanzado de la ventilación mecánica	Colocación de dispositivos, puesta en marcha, calibración, registro de datos, extracción de datos de los sistemas de monitoreos	9% de dedicación mensual 5 hs semanales	
		Bioestadístico	Análisis estadístico de los datos obtenidos	Cálculo del tamaño muestral, análisis estadístico, presentación de los resultados.	Los datos serán analizados a los 6 y 12 meses del estudio	
<b>PERSONAL ADMINISTRATIVO</b>						
	Clínica Las Condes	Médico Kinesiólogo	Responsable de documentación	<p>Preservar toda documentación en archivos informáticos o en fichas físicas guardadas bajo llave en despacho del jefe del servicio.</p> <p>Listado de pacientes, preservando la confidencialidad de los participantes. Mantener los consentimientos informados archivados y ordenados en el despacho del jefe del servicio.</p> <p>Llevar una auditoria de los insumos necesarios para llevar a cabo el estudio.</p> <p>Programar reuniones informativas sobre la</p>	5% de dedicación mensual 3 hs. semanales	

				evolución del estudio y actividades programadas a desarrollar.		
--	--	--	--	--	--	--

## 10.2. ANTECEDENTES CURRICULARES DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

### Investigador principal

En el año 2014 adquiere el título universitario en la especialidad de Medicina Intensiva. En el 2015, inicia sus actividades laborales como médico intensivista en Clínica Las Condes. En el 2016 comienza a realizar múltiples actividades académicas para médicos en formación de Medicina Intensiva y Urgencias de la Universidad de Chile. En el año 2017 es invitado como expositor en el Simposio de trauma y quemados organizado por la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva. En el 2018 inicia su primer estudio de investigación, cuyo objetivo fue evaluar una estrategia ventilación mecánica protectora y los efectos sobre el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), encontrándose actualmente en proceso de publicación. Tras concursar con 27 postulantes en el fondo de la Dirección Académica de Clínica Las Condes logra adjudicarse un financiamiento que fue utilizado para la compra de dispositivos de monitoreo en ventilación mecánica, el cual sigo utilizando para el desarrollo de mis líneas de investigación. En el 2019 fue nombrado Instructor de residentes de la especialidad en Medicina Intensiva de la Universidad Finis Terrae, siendo parte del comité evaluador de este programa. A su vez, fue asignado responsable del módulo de ventilación mecánica, en el cual también asisten médicos de otras especialidades como Anestesiología. También, ese mismo año fue disertante en el Curso Latinoamericano de soporte ECMO VV y VA organizado por Extra Life Support Organization (ELSO) y escribe como primer autor una revisión titulada: Capnografía volumétrica y su aplicación en la monitorización de la ventilación mecánica publicada en la revista Chilena de Medicina Intensiva. En el 2020, inicia el Magíster en Epidemiología de la Universidad de los Andes.

En el año 2021 participa como coautor junto a investigadores de la Pontificia Universidad Católica (PUC) de una revisión titulada: "Physiological and inflammatory

consequences of high and low respiratory rate in acute respiratory distress syndrome”. Además, fue expositor en el Congreso ALAT - ATS invitado para disertar el tema drive respiratorio en pacientes con SDRA.

### **Co - investigadores**

Kinesiólogos con especialidad en Medicina Intensiva y diplomados en metodología de la investigación. Pasantía por el departamento de Medicina Intensiva para el perfeccionamiento en el monitoreo avanzado en ventilación mecánica, con especial dedicación en la tomografía por impedancia eléctrica. Invitados como expositor en congresos nacionales en temas relacionados con la ventilación mecánica. Docentes de del diplomado de kinesiología intensiva de la Universidad de Talca.

### **10.3. ASOCIATIVIDAD**

A partir de este estudio de investigación se iniciará un proceso de formación en investigación de alta calidad, con el objetivo de generar terapias para el manejo de la falla respiratoria grave y contribuir en el conocimiento del estado del arte de temas relacionados con la ventilación mecánica.

Para esto se espera trabajar en un centro académico y liderar un equipo de investigación multidisciplinario, concursar en proyectos de investigación financiados por ANID y transmitir mis conocimientos a alumnos de pre y post grado. Además se espera poder aunar la investigación clínica y traslacional con el manejo de pacientes críticos e integrarse a un centro clínico académico universitario de Chile.

El SDRA representa el 10% de las admisiones a unidades de paciente crítico (UPC) con un riesgo de mortalidad del 30%, cifra que se ha incrementado al 50% con la pandemia. Cabe destacar que Chile paso de tener 1200 a 4300 camas críticas para la pandemia, contando con un recurso escaso de médicos especializados en Medicina Intensiva, los cuales no son más de 180 en todo el país. Por ello, la implementación y evaluación de nuevas estrategias de ventilación mecánica, es fundamental para los tiempos futuros. De esta manera, profundizar en los conocimientos fisiopatológicos de este tema en particular, es importante para racionalizar y optimizar este valioso recurso

ya que la mayoría de los médicos no son especializados y no siempre tienen un claro entendimiento de sus efectos.

El investigador principal considera que la transmisión del conocimiento surgido de ámbitos de investigación es fundamental para que la ciencia impacte en el bienestar de las personas. Por ello pretende participar de las instancias de docencia y divulgación científica que la Universidad y el país ofrecen como así también generar redes de investigación nacional y latinoamericana para fomentar y contribuir al desarrollo de las actividades científicas.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788-800.
2. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep;9(9):989-998.
3. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2016 May;42(5):862-870.
4. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or

severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017 Feb;43(2):200-208.

5. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, Belliard G, Page B, Jardin F. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1440-6.
6. Larsson A. Elimination of apparatus dead space. A simple method for improving CO<sub>2</sub> removal without increasing airway pressure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992 Nov;36(8):796-9.
7. Devaquet J, Jonson B, Niklason L, Si Larbi AG, Uttman L, Aboab J, et al. Effects of inspiratory pause on CO<sub>2</sub> elimination and arterial PCO<sub>2</sub> in acute lung injury. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(6):1944-1949.
8. Charron C, Repesse X, Bouferrache K, Bodson L, Castro S, Page B, et al. PaCO<sub>2</sub> and alveolar dead space are more relevant than PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in monitoring the respiratory response to prone position in ARDS patients: a physiological study. *Crit Care.* 2011 Jul 25;15(4):R175.
9. Combes A, Tonetti T, Fanelli V, Pham T, Pesenti A, Mancebo J, et al. Efficacy and safety of lower versus higher CO<sub>2</sub> extraction devices to allow ultraprotective ventilation: secondary analysis of the SUPERNOVA study. *Thorax.* 2019 Dec;74(12):1179-1181.
10. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining Permissive Hypercapnia in ARDS. *Chest.* 2018 Jul;154(1):185-195

11. Tusman G, Gogniat E, Bohm SH, Scandurra A, Suarez-Sipmann F. Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *J Clin Monit Comput.* 2013 Jun;27(3):281-8
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307:2526–33.
13. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8.
14. Costa ELV, Slutsky A, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, et al. Ventilatory Variables and Mechanical Power in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Mar 30.
15. Lellouche F, Delorme M, Brochard L. Impact of Respiratory Rate and Dead Space in the Current Era of Lung Protective Mechanical Ventilation. *Chest.* 2020 Jul;158(1):45-47. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.033.
16. Tomashefski JF Jr, Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM, Reid LM. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol.* 1983 Jul;112(1):112-26.
17. Wagner P. Causes of high physiological dead space in critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12:148–9

18. Nuckton T., Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002, 346:1281-1286.
19. Raurich JM, Vilar M, Colomar A, Ibanez J, Ayestaran I, Perez-Barcena J, et al. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during early and intermediate phases of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2010; 55(3):282–28.
20. Campbell RS, Davis K Jr, Johannigman JA, Branson RD. The effects of passive humidifier dead space on respiratory variables in paralyzed and spontaneously breathing patients. *Respir Care*. 2000 Mar;45(3):306-12.
21. Aboab J, Niklason L, Uttman L, Brochard L, Jonson B. Dead space and CO2 elimination related to pattern of inspiratory gas delivery in ARDS patients. *Crit Care* 2012;16(2): R39.
22. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.
23. Rodríguez-Huerta MD, Díez-Fernández A, Rodríguez-Alonso MJ, Robles-González M, Martín-Rodríguez M, González-García A. Nursing care and prevalence of adverse events in prone position: Characteristics of mechanically ventilated patients with severe SARS-CoV-2 pulmonary infection. *Nurs Crit Care*. 2021 Mar 16:10.1111/nicc.12606.

24. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):163-172.
25. Sinha P, Fauvel NJ, Singh S, Soni N. Ventilatory ratio: a simple bedside measure of ventilation. *Br J Anaesth*. 2009 May;102(5):692-7.
26. Larson CP Jr, Severinghaus JW. Postural variations in dead space and CO<sub>2</sub> gradients breathing air and O<sub>2</sub>. *J Appl Physiol*. 1962 May;17:417-20.
27. Fowler WS. Postural changes in respiratory dead space and functional residual capacity. *J Clin Invest*. 1950 Nov;29(11):1437-8.
28. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1851-8.
29. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):888-90.
30. Wang L, Li X, Yang Z, Tang X, Yuan Q, Deng L, et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 8;2016(1):CD009946.
31. Giosa L, Busana M, Bonifazi M, Romitti F, Vassalli F, Pasticci I, et al. Mobilizing Carbon Dioxide Stores. An Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 1;203(3):318-327.

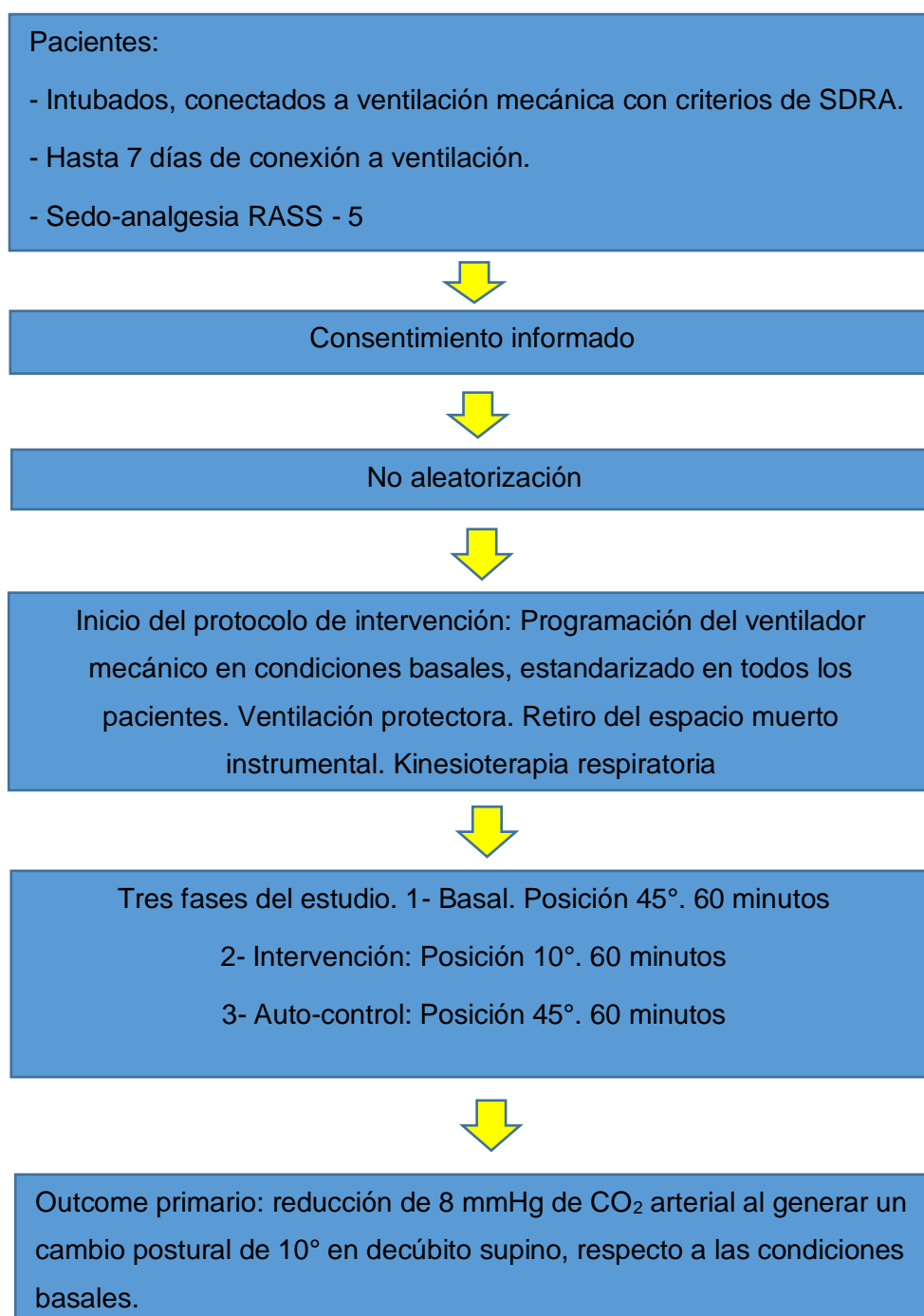
32. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2983-91.
33. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
34. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.
35. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*. 2017 Sep;92(9):1382-1400.
36. Mälberg J, Hadziosmanovic N, Smekal D. Physiological respiratory parameters in pre-hospital patients with suspected COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021 Sep 2;16(9):e0257018.
37. Scaramuzzo G, Spinelli E, Spadaro S, Santini A, Tortolani D, Dalla Corte F, et al. Gravitational distribution of regional opening and closing pressures, hysteresis and atelectrauma in ARDS evaluated by electrical impedance tomography. *Crit Care*. 2020 Oct 22;24(1):622. doi: 10.1186/s13054-020-03335-1.
38. Guo Y, Logan HL, Glueck DH, Muller KE. Selecting a sample size for studies with repeated measures. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Jul 31;13:100

## 12. APENDICE

Magíster en Epidemiología Universidad de Los Andes

Departamento de Medicina Intensiva de Clínica Las Condes, Estoril 450, Chile

### 12.1. DIAGRAMA DE FLUJO



## 12.2. Definiciones operativas:

Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA): El SDRA será definido según la clasificación de Berlin como la presencia de una una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>: FIO<sub>2</sub>) menor a 300 mmHg, sumado a la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales observado en radiografía o tomografía computada de tórax[1]

Table 1 – ARDS criteria according to Berlin definition	
<b>Timing</b>	Onset respiratory failure within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms.
<b>Chest imaging*</b>	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules.
<b>Origin of edema</b>	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor presente (ecocardiography or pulmonar artery occlusion pression ≤18cmH <sub>2</sub> O).
<b>Hypoxemia</b>	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300mmHg in arterial blood gases with PEEP or CPAP 5cmH <sub>2</sub> O

\* Chest X ray or CT

En 1994, la Conferencia de Consenso Americano-Europea definió dos vías patogénicas que conducen al SDRA: Injuria directa ("primaria" o "pulmonar"), que afecta al parénquima pulmonar y una injuria indirecta ("secundaria" o "extrapulmonar"), que resulta de una respuesta inflamatoria sistémica aguda. Estas serán expresadas como variables dicotómicas en SDRA pulmonar o SDRA extrapulmonar [2]

Injuria directa (SDRA pulmonar): Aspiración, infección pulmonar (bacteriana, viral, hongos), casi ahogamiento, inhalación tóxica, contusión pulmonar

Injuría indirecta (SDRA extra-pulmonar): sepsis de origen no pulmonar, politrauma sin afectación torácica, injuria pulmonar relacionada a

transfusiones sanguíneas, pancreatitis aguda, grandes quemados sin inhalación de gases tóxicos.

Richmond Agitation Sedation Scale (RASS): Es una escala validada internacionalmente que permite evaluar el estado de sedación o de agitación de los pacientes de pacientes conectados a ventilación mecánica. Es una variable categórica ordinal. El signo positivo asignado a un número es para categorizar a pacientes agitados mientras que el signo negativo asignado a un número categoriza a los pacientes con sedo-analgésia. La evaluación de la sedación va desde el valor 0 a hasta el -5, indicando la profundidad de la sedación [3] Ver cuadro

**Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) \***

Score	Term	Description	
+4	Combative	Overtly combative, violent, immediate danger to staff	
+3	Very agitated	Pulls or removes tube(s) or catheter(s); aggressive	
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement, fights ventilator	
+1	Restless	Anxious but movements not aggressive vigorous	
0	Alert and calm		
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening (eye-opening/eye contact) to <i>voice</i> ( $\geq 10$ seconds)	} Verbal Stimulation
-2	Light sedation	Briefly awakens with eye contact to <i>voice</i> ( $< 10$ seconds)	
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to <i>voice</i> ( <b>but no eye contact</b> )	
-4	Deep sedation	No response to voice, but movement or eye opening to <i>physical</i> stimulation	} Physical Stimulation
-5	Unarousable	No response to <i>voice or physical</i> stimulation	

Edad: Edad al momento de ser ingresado al estudio en años. Variable categórica nominal. Serán incluidos el estudio los pacientes que presenten edad mayor o igual a 18 años.

Sexo: El sexo será expresada como variable categórica nominal según figure en su cédula de identidad, como masculino o femenino.

Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II): Es un indicador de severidad de la enfermedad que se aplica a todos los pacientes ingresados a los cuidados intensivos dentro de las 24 horas posteriores de la admisión. Se calcula una puntuación en números enteros que van de 0 a 71.

Las puntuaciones más altas corresponden a una enfermedad más grave y un mayor riesgo de muerte. Es una variable categórica ordinal.

La puntuación se calcula en forma manual partir de 12 variables fisiológicas de admisión que comprenden la puntuación de fisiología aguda, la edad del paciente y el estado de salud crónico. Mediante software es posible calcular la probabilidad de muerte del paciente [4].

	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rectal temperature (°C)	≥41	39–40.9		38–38.9	36–38.4	34–35.9	32–33.9	30–31.9	≤29.9
MAP (mmHg)	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49
Heart rate (/min)	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤40
Respiratory rate (/min)	≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5
If FiO <sub>2</sub> ≥50%, check A-a gradient; if FiO <sub>2</sub> <50%, PaO <sub>2</sub>									
A-a gradient	≥500	350–499	200–349		<200				
PaO <sub>2</sub> (mmHg)					>70	61–70		55–60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6–7.69		7.5–7.59	7.3–7.49		7.25–7.3	7.15–7.2	<7.15
Na (mM)	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–19	≤110
K (mM)	≥7	6–6.9		5–5.9	3.5–4.9	3–3.4	2.5–2.9		<2.5
Creatinine(mg/L)	≥35	20–34	15–19		6.0–14		<6.0		
Hematocrit (%)	≥60		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		<20
WBC count(10 <sup>9</sup> /L)	≥40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		<1
Glasgow coma score (GCS): 0–12 points = 15–GCS									
Age (y)	Points							Points	
<44	0		Chronic health (history of chronic conditions) <sup>a</sup>					0	
45–54	2		None					0	
55–64	3		If patient is admitted after elective surgery					2	
65–74	5		If patient is admitted after emergency surgery or for reason other than after elective surgery					5	
>75	6								

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score: Puntuación que predice la mortalidad, basado en el grado de disfunción de seis sistemas de órganos. Se evalúa el sistema respiratorio, cardiovascular, neurológico, renal, hepático y coagulación. La puntuación se calcula al ingreso de los cuidados intensivos utilizándose números enteros. La puntuación va desde el 0 al 24, siendo las puntuaciones más altas las que predicen un mayor riesgo de muerte. Es una variable categórica orinal [5].

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, × 10 <sup>3</sup> μL <sup>-1</sup>	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg dL <sup>-1</sup> (μmol L <sup>-1</sup> )	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 <sup>a</sup>	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1 <sup>a</sup>
Central Nervous System (CNS)					
Glasgow Coma Scale score <sup>b</sup>	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg dL <sup>-1</sup> (μmol L <sup>-1</sup> )	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL per day				<500	<200

FIO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen; MAP: mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>: partial pressure of oxygen.

<sup>a</sup>Catecholamine doses are given as μg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> for at least 1 h.

<sup>b</sup>Glasgow Coma Scale scores range from 3 to 15; higher score indicates better neurological function.

Índice de masa corporal (IMC): Es la relación entre los kilogramos de peso y el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/ estatura [m<sup>2</sup>]). Será registrada como variable numérica continua. No será utilizada como variable categórica para definir si el peso es normal, sobre peso u obesidad.

Días de Ventilación mecánica: Número de días de conexión al ventilador mecánico al momento de ser incluido al estudio. Se define día uno de ventilación mecánica a cualquier momento dentro de las primeras 24 hs. de conexión al ventilador mecánico. Los días serán registrados en números enteros. Es una variable numérica continua.

Presión de pulso es definido como la diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. Las unidades de medición son en mmHg.

Variabilidad de presión de pulso: La variabilidad de presión de pulso (VPP) es definido como la relación entre la diferencia de la presión de pulso máxima con la presión de pulso mínima con el promedio de la presión de pulso multiplicado por 100, indicando como se afecta el gasto cardíaco con los cambios de presión intratorácica. Es una variable numérica continua.

$$VPP (\%) = 100 \times (PP_{\max} - PP_{\min}) / [(PP_{\max} + PP_{\min})/2]$$

### **Definiciones operativas de espacio muerto:**

El espacio muerto es definido como el volumen de aire medida en mililitros (ml) que no contiene CO<sub>2</sub>. Todas las variables de registro por el capnógrafo volumétrico son numéricas continuas.

El espacio muerto fisiológico ( $VD_{phys}$ ) es definido como la sumatoria del espacio muerto anatómico con el espacio muerto alveolar. Las unidades de medición son en ml. Los valores normales son de 150 ml.

El espacio muerto anatómico ( $VD_{aw}$ ) es definido como volumen que se encuentra alojado en el instrumental del ventilador mecánico y en la vía aérea de conducción y que no contiene CO<sub>2</sub>. Las unidades de medición son en ml. Los valores normales son de 100 ml

Espacio muerto alveolar ( $VD_{alv}$ ) es definido como el volumen de gas alveolar que no contiene CO<sub>2</sub>. Las unidades de medición son en ml. Los valores normales son de 50 ml.

$VD_{Bohr}/VT$  es definido como la relación entre el espacio muerto fisiológico y el volumen corriente espirado. Las unidades de medición son en frecuencias relativas. Los valores normales son de 0,30.

$VD_{aw}/VT$  es definido como la relación entre el espacio muerto anatómico y el volumen corriente espirado. Las unidades de medición son en frecuencias relativas. Los valores normales son de 0,20.

$VD_{alv}/VT$  es definido como la relación entre el espacio muerto alveolar y el volumen corriente espirado. Las unidades de medición son en frecuencias relativas. Los valores normales son de 0,10 [6].

### **Definiciones operativas de impedanciometría:**

Las variables registradas por el tomógrafo por impedancia eléctrica son numéricas continuas.

Índice de relación ventral/dorsal (IR) es definido como la relación de impedancia entre las zonas ROI non-dep o superiores del pulmón y las zonas ROI dep o basales del pulmón, permitiendo ver como es la distribución del aire intrapulmonar en cada ciclo respiratorio. Cuando la relación es mayor a 1 el aire predomina en las zonas ROI no-dependientes (zonas ventrales del

pulmón) y cuando es menor a 1 en las zonas ROI dependientes (zonas dorsales o basales del pulmón).

Delta de impedancia pulmonar al final de la espiración ( $\Delta EELI$ ) es definido como los cambios del volumen pulmonar al final de la espiración [7].

### **12.3. URL de dispositivos utilizados para el estudio:**

Ventilador mecánico Dräger Infinity C500 (Germany)

(<https://www.draeger.com/Products/Content/evita-v500-sw2-pi-9072800-es-1510-2.pdf>)

Camas de cuidados intensivos Hill-Room Progresas<sup>TM</sup>

(<https://www.hillrom.com/en/products/progressa-bed-system/>)

Analizador de gases arteriales (GEM<sup>®</sup> PREMIER TM4000):

(<https://www.werfen.com/benelux/en/gem-premier-4000>)

Capnógrafo volumétrico Fluxmed MBMed

(<https://mbmed.com/co2-module/>.)

Tomografía por impedancia eléctrica PulmoVista<sup>®</sup> 500 (Dräger Medical GmbH, Lübeck, Germany)

(<https://www.draeger.com/Products/Content/pulmovista-500-pi-9066581-es-es.pdf>.)

Monitor multiparamétrico (Spacelabs 91393 Xprezzon<sup>®</sup>)

(<https://www.spacelabshealthcare.com/products/patient-monitoring-connectivity/patient-monitoring/xprezzon/>)

### **12.4. Cálculo del tamaño muestral**

**Cálculo del tamaño muestral.** Este es un estudio que tiene la finalidad de evidenciar outcomes fisiológicos. Basado en estudios previos [5] la reducción de 5 mmHg de CO<sub>2</sub> arterial genera cambios clínicamente significativos sobre el ventrículo derecho y la reactividad vascular de la arteria pulmonar y como mencionamos previamente estas alteraciones se asocian a resultados clínicos negativos en los pacientes con SDRA.

En base a estos datos se realizaron múltiples cálculos muestrales que pasaremos a detallar a continuación:

En todos los cálculos que fueron realizados se utilizó un poder del 95% para rechazar la hipótesis nula y un error tipo I del 0,01.

En base a la hipótesis del estudio y al poder pre establecido, el cálculo del tamaño muestral fue realizado con diferentes supuestos para un estudio de muestras repetidas utilizando el software GLIMMPSE [8] :

Se utilizaron distintos supuestos de reducción de la media y desvíos estándar del pCO<sub>2</sub> para el cálculo del tamaño muestral y de esta manera poder evaluar diferentes escenarios:

Media de reducción del CO<sub>2</sub> arterial de 6 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 3$  = Tamaño muestral 20 participantes.

Media de reducción del CO<sub>2</sub> arterial de 6 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 4$  = Tamaño muestral 32 participantes.

Media de reducción del CO<sub>2</sub> arterial de 8 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 4$  = Tamaño muestral 36 participantes.

Media de reducción del CO<sub>2</sub> arterial de 8 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 5$  = Tamaño muestral 54 participantes.

Media de reducción del CO<sub>2</sub> arterial de 10 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 5$  = Tamaño muestral 54 participantes.

Media de reducción del CO<sub>2</sub> arterial de 10 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 6$  = Tamaño muestral 50 participantes.

Media de reducción del CO<sub>2</sub> arterial de 10 mmHg con un desvío estándar de  $\pm 7$  = Tamaño muestral 67 participantes.

Se realizaron cálculos del tamaño muestral con distintas estimaciones puntuales y precisiones de las medidas de dispersión. Como podemos observar el tamaño muestral se fue modificando con los supuestos realizados. Consideramos que un valor intermedio de una reducción de 8 mmHg del CO<sub>2</sub> arterial con un desvío estándar de  $\pm 5$  es el más representativo para el estudio, obteniendo un cálculo del tamaño muestral de 54 participantes. Esta decisión fue tomada en base a que una una reducción de 6 mmHg con

precisiones tan estrechas no son valores frecuentemente encontrados en los estudios clínicos y por otro lado, pocas intervenciones clínicas han generado reducciones medias de 10 mmHg del CO<sub>2</sub>.

## **12.5. FORMULARIO DE CONSETIMIENTO INFORMADO**

### **DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El propósito de esta información es ayudarle a tomar una decisión respecto a la participación de su representado en una investigación médica.

Tome el tiempo que necesite para decidirse, lea cuidadosamente este documento y haga las preguntas que desee y considere necesario. Si tiene alguna duda o necesita más información, le atenderemos con mucho gusto.

Este documento sirve para que usted, dé su consentimiento y autorización para llevar a cabo un trabajo científico.

#### **LO QUE USTED DEBE SABER:**

Su representado ha sido invitado/a a participar en este estudio científico, por presentar la condición de insuficiencia respiratoria y estar conectado a un ventilador mecánico.

La insuficiencia respiratoria es la incapacidad del pulmón para oxigenar y para retirar el dióxido de carbono del organismo y su optimización es imprescindible para la vida. Por tal motivo, existen diversas estrategias que permiten estabilizar estas funciones, que van desde la programación del ventilador mecánico hasta cambios en la postura y posicionamiento de los pacientes.

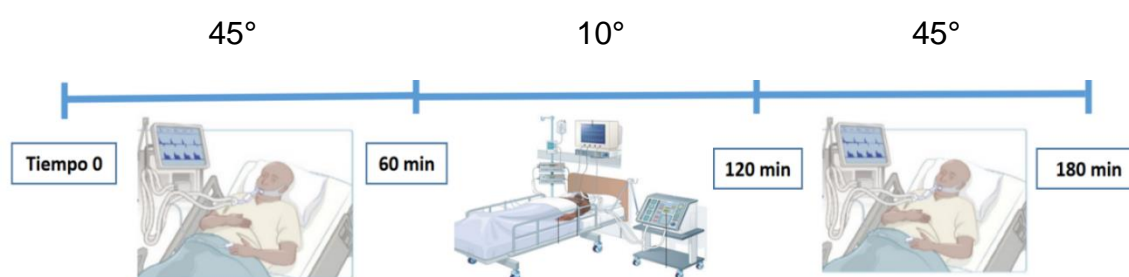
Nosotros, hemos planteado como un supuesto, que generando un **cambio postural de 45° a 10° de inclinación de la cama, se generaría un reducción**

**del dióxido de carbono.** Cabe recordar que la postura habitual en la que se encuentran todos los pacientes críticos es de 30 a 45° .

Nuestro objetivo de estudio es evaluar la capacidad que tiene el pulmón de eliminar el dióxido de carbono del organismo con este cambio postural.

El tiempo total que el/la paciente permanecerá en la postura de 10° es de **60 minutos. Esta postura de 10° es la intervención propiamente dicha. El estudio completo tendrá una duración de 3 hs.**

Representación gráfica de las fases del estudio



### **¿CÓMO SE REALIZA EL CAMBIO POSTURAL?**

Esto es muy simple de realizar, ya que todas las camas de cuidados intensivos cuentan con un botones que se encuentra al costado de la cama, permitiendo regular el ángulo de inclinación deseado. De esta forma, no necesitamos manipular a las personas ni generar cambios bruscos en su posición que podrían generar malestar.

### **Consideraciones que usted debe saber respecto al cambio postural:**

Los pacientes conectados a ventilación mecánica son habitualmente posicionados en 0°grados de inclinación de la cama para realizar múltiples procedimientos, con fines diferentes a los de mejorar la función del pulmón. Por ejemplo, estos cambios de postura corporal son rutinariamente utilizados para la colocación de catéteres, tubos orotraqueales, realización de tomografías computadas, ecografías e intervenciones quirúrgicas, demostrando ser un procedimiento seguro de realizar.

## **EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO. PARA QUÉ SIRVE:**

Durante el estudio se realizará un monitoreo avanzado y evaluación de la función respiratoria con dispositivos que no son de uso rutinario en los pacientes críticos. Estos son dispositivos **no invasivos**, que brindan una información complementaria muy valiosa respecto a la situación en la que se encuentra el paciente. Estos dispositivos son la capnografía volumétrica y la impedanciometría, los cuales serán utilizados para evaluar los cambios posturales antes mencionados.

El capnógrafo volumétrico es un dispositivo que tiene un sensor que se adapta al tubo oro-traqueal del o la paciente, el cual permite registrar el dióxido de carbono que es exhalado del organismo.

La impedanciometría es un dispositivo que mediante un cinturón de goma que va en el centro del tórax, permitiendo evaluar la distribución del aire que ingresa al pulmón en cada respiración.

Estos monitores y sistemas de vigilancia no tendrán costo alguno para la o los pacientes y serán solo utilizados con fines científicos.

## **QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:**

Si bien no sabemos cuales serán los resultados finales de este estudio, nosotros esperamos observar una mejoría significativa de la función del pulmón con este cambio postural. Esta hipótesis ha sido planteada por experiencias y observaciones previas en el manejo de estos pacientes.

## **EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:**

Como mencionamos previamente, el objetivo de este estudio es evaluar en forma transitoria los efectos de la función pulmonar con el cambio postural a 10 grados de inclinación de la cama. Por tal motivo, este estudio no esta

destinado a modificar la evolución clínica de los pacientes, sino a realizar una valoración funcional respiratoria del paciente durante la generación de cambios de postura corporal.

De esta forma, el beneficio de participar en este estudio es indirecto, ya que se realizará un monitoreo avanzado y evaluación detallada de la función respiratoria el cuál será comunicado a los médicos tratantes y a los familiares una vez finalizado el estudio.

### **QUÉ RIESGOS TIENE:**

Todo procedimiento o acto médico, por sencillo que sea, podría conllevar riesgos. Si bien, no existen daños registrados al realizar un cambio de postura a 10 grados de inclinación de la cama, encontramos que podría existir algún mínimo riesgo de regurgitación del contenido gástrico. Para brindar la mayor seguridad posible hacia los pacientes y retirar de la escena todo potencial riesgo, hemos decidido que durante el periodo de estudio, suspender la administración de alimentos y retirar su contenido del estómago. La aspiración del contenido gástrico es un acto que se realiza en forma sistemática y protocolizada cada 8 hs. en todos los pacientes conectados al ventilador mecánico, para evaluar la tolerancia de los alimentos. De esta manera, al retirar el alimento y todo contenido gástrico a través de una sonda naso-gástrica, nos aseguramos de minimizar cualquier potencial riesgo para los pacientes.

### **SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TOMADAS EN CUENTA:**

Si observamos que el/la paciente presenta variaciones en presión arterial, frecuencia cardíaca o saturación de oxígeno el estudio será suspendido en forma inmediata y se retornará a la posición corporal precedente.

Si finalizado el estudio, usted se arrepiente de querer participar en el mismo, nos debe informar para que inmediatamente se excluya el paciente del estudio.

Del mismo modo, si lo considera necesario, Ud. podrá asistir y estar dentro de la habitación mientras se realiza el estudio y decidir durante ese periodo de tiempo de continuar o no con el mismo.

También es importante informar, que se respetará la confidencialidad de la identidad de las personas y no divulgaremos información que permita identificar en forma indirecta la identidad de las personas.

**OTRAS SITUACIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:**

Para publicaciones científicas, puede ser necesario tomar imágenes o videos del monitoreo registrado. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso, serán usadas si usted da su autorización y el resguardo de su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

<b>2</b>	<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
<b>2.1</b>	<b>DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)</b>	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		<b>RUT:</b>
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		<b>RUT:</b>
<b>2.2</b>	<b>PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO</b>	
APELLIDO Y NOMBRE:		FECHA FIRMA
APELLIDO Y NOMBRE:		FECHA FIRMA

## Bibliografía

1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
3. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2983-91.
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
5. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.
6. Tusman G, Gogniat E, Bohm SH, Scandurra A, Suarez-Sipmann F. Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *J Clin Monit Comput*. 2013 Jun;27(3):281-8

7. Bachmann MC, Morais C, Buggedo G, Bruhn A, Morales A, Borges JB, et al. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2018 Oct 25;22(1):263.

8. Guo Y, Logan HL, Glueck DH, Muller KE. Selecting a sample size for studies with repeated measures. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Jul 31;13:100