

Desenlaces clínicos respiratorios de la neuroestimulación diafragmática invasiva en pacientes adultos. Una revisión de alcance

Respiratory outcomes of invasive diaphragmatic neurostimulation in adult patients. A scoping review

Adriana Monsalve García, Daniela Rodríguez Quintero, Kelly Marcela Varela Mosquera, Leidy Alexandra Ortiz Vitonas, Víctor Hernán Rodríguez Botero

RESUMEN

Introducción: La neuroestimulación diafragmática invasiva (TTDN) es una terapia temporal que estimula el nervio frénico en pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI), y tiene como finalidad aumentar el éxito del destete ventilatorio en pacientes con soporte invasivo prolongado. **Objetivo:** Revisar los desenlaces clínicos respiratorios de la neuroestimulación diafragmática en pacientes adultos con VMI en la unidad de cuidados intensivos. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión de alcance de ensayos clínicos publicados entre 2012 y 2022 en idiomas inglés, español y portugués. La búsqueda se ejecutó en las bases de datos PubMed, Web of Science, y en los buscadores ScienceDirect,

y Biblioteca Virtual en Salud. Los términos considerados para el rastreo fueron “Diaphragm neurostimulation”, “Diaphragm electrostimulation” y “mechanical ventilator”, combinados con los operadores booleanos “And” y “Or”. **Resultados:** Se evidenció como principales características de los efectos clínicos respiratorios, la presión inspiratoria máxima con una diferencia de 7,8 cmH₂O antes y después de emplear la neuroestimulación; la media del porcentaje de mejoría en el grosor del diafragma que fue de 15,8 % y el tiempo promedio de destete de la VMI posterior a la neuroestimulación que fue de 10,3 días. **Conclusión:** La TTDN reporta desenlaces clínicos positivos en pacientes bajo soporte ventilatorio invasivo prolongado, sin embargo, la heterogeneidad en las variables medidas en los ensayos incluidos y la exclusión de las principales variables de la VMI, dificulta el análisis de los desenlaces clínicos respiratorios obteniendo resultados no concluyentes.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.4.22>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1204-0224>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-5657>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0937-8793>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3458-2489>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4858-4136>⁵

¹Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación en Salud Integral, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: adriana.monsalve00@usc.edu.co

²Terapeuta Respiratorio, Magister en Educación, Grupo de Investigación en Salud Integral, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: daniela.rodriguez01@usc.edu.co

Recibido: 30 de marzo 2024

Aceptado: 5 de septiembre 2024

Palabras clave: Neuroestimulación, electroestimulación, diafragma, ventilación mecánica.

³Terapeuta Respiratorio, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: kelly.varela00@usc.edu.co

⁴Terapeuta Respiratorio, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: leidy.ortiz03@usc.edu.co

⁵Médico, Especialista en Cuidado Crítico y Aeromedicina, Docente Universitario, Director Académico Centro Internacional de Educación Médica DIANCECHT, Cali, Valle Colombia. E-mail: victor.medic88@gmail.com

Autor correspondiente: Adriana Monsalve García, Dirección: Calle 5 # 62-00, Teléfono: 518 3000, E-mail: adriana.monsalve00@usc.edu.co, adrianamonsalveg@hotmail.com, adrianamonsalveg@gmail.com

SUMMARY

Introduction: *Invasive diaphragmatic neurostimulation (INDTT) is a temporary therapy that stimulates the phrenic nerve in patients on invasive mechanical ventilation (IMV) and aims to increase the success of ventilatory weaning in patients with prolonged invasive support.* **Objective:** *To review the respiratory clinical outcomes of diaphragmatic neurostimulation in adult patients with IMV in the intensive care unit.* **Materials and methods:** *A scoping review of clinical trials published between 2012 and 2022 in English, Spanish, and Portuguese was conducted. The search was carried out using PubMed, Web of Science, the search engines ScienceDirect, and Virtual Library in Health. The terms considered for tracking were “Diaphragm neurostimulation,” “Diaphragm electrostimulation,” and “mechanical ventilator,” combined with the Boolean operators “And” and “Or.”* **Results:** *The main characteristics of the respiratory clinical effects were maximum inspiratory pressure with a difference of 7.8 cmH₂O before and after using neurostimulation, mean percentage improvement in diaphragm thickness, which was 15.8 %, and mean weaning time of IMV after neurostimulation, which was 10.3 days.* **Conclusion:** *TTDN reports positive clinical outcomes in patients under prolonged invasive ventilatory support. However, the heterogeneity in the variables measured in the included trials and the exclusion of the main variables of IMV makes it challenging to analyze respiratory clinical outcomes, obtaining inconclusive results.*

Keywords: *Neurostimulation, electrostimulation, diaphragm, mechanical ventilation.*

INTRODUCCIÓN

La neuroestimulación diafragmática es una estrategia que se utiliza para generar contracción muscular involuntaria a partir de estímulos eléctricos que provocan un potencial de acción en el reclutamiento de unidades motoras promoviendo el fortalecimiento muscular. La estimulación diafragmática eléctrica, se utiliza con el propósito de reentrenar y reclutar la mayor cantidad de fibras musculares sanas, generar contracción muscular específica y por lo tanto, promover el fortalecimiento muscular y prevenir la hipotrofia muscular, especialmente en pacientes con trastornos neuromusculares y destete ventilatorio; en este último, incluso puede

mejorar la disfunción contráctil, además de estar indicado para inducir la respiración (1-4). Las intervenciones de esta estrategia en humanos sólo han ido tomando auge en los últimos años, es así como esta revisión de alcance propone documentar los desenlaces clínicos respiratorios de esta intervención acorde a la evidencia científica.

La estimulación eléctrica neuromuscular (EENM) se puede aplicar en dos modalidades, una no invasiva, en la que se colocan electrodos de superficie externos a la piel del paciente y la modalidad invasiva en donde el estímulo llega directamente a tejidos profundos que contraen directamente la musculatura (electroestimulación muscular) o indirectamente mediante la activación de las ramas terminales de los axones neurales (electroestimulación neuromuscular EMS) (5). La presente revisión se enfoca de manera específica en la estimulación invasiva.

La modalidad invasiva, se conoce con el nombre de neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal (TTDN), mediante la cual se inserta un catéter de estimulación a través de la vena subclavia, el cual es ubicado en lugares estratégicos para la estimulación temporal del nervio frénico derecho e izquierdo. La inserción de este se hace mediante la técnica de Seldinger, usando un catéter venoso central estéril de un solo uso, tamaño 9,5 French, de poliuretano o con una aguja con punta Tuohy de 18 G × 75 mm, el catéter de estimulación posee dos conjuntos de electrodos integrados (proximal y distal) que se colocan en la vena subclavia izquierda. Para estimular el nervio de ambos lados, la inserción y ubicación de los electrodos es comprobada mediante radiografía de tórax y la conexión a una unidad de control con interfaz de usuario de pantalla táctil (6). Este catéter también conocido como LIVE se puede utilizar para la administración de líquidos como cualquier otro catéter venoso central (7).

Una vez ubicado el catéter se conecta a una unidad de control generadora del pulso externo, que cuando se activa manualmente, envía pulsos eléctricos a través de los electrodos del catéter. Los pulsos de estimulación se pueden aplicar a una intensidad de $\leq 13,4$ mA, con una duración de 200 – 300 μ s y frecuencias de 4Hz – 15Hz, aunque pueden variar de acuerdo con

el requerimiento de cada paciente. En cuanto a las sesiones no se tiene una constante definida, pero se realiza habitualmente 4 series de 10 estimulaciones diafrágicas consecutivas administradas manualmente en sincronía con el ventilador, con intervalos de <1 minuto y diariamente de 2 - 3 sesiones (para tener un total de 120 estimulaciones por día). Su fin es generar un estímulo eléctrico eferente que produzca una contracción de la fibra muscular y así no solo prevenir la atrofia y/o disfunción diafrágica inducida por el ventilador (VIDD), sino también, disminuir los días de estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos (8,9).

La disfunción del diafragma inducida por el ventilador (VIDD) se caracteriza por estrés oxidativo, atrofia muscular y disminución de la fuerza de las fibras del diafragma. A nivel estructural, el diafragma sometido a ventilación mecánica experimenta un proceso de atrofia por desuso. Esto ha sido documentado tanto en modelos animales como humanos (10) y procede de la inactividad o descarga diafrágica asociada a la VMI (Ventilación Mecánica Invasiva), agudizada por diversas agresiones propias del manejo en UCI como la sepsis, la falla multiorgánica y la inflamación que reducen la síntesis de proteínas e incrementan la proteólisis que genera pérdida de la masa muscular (11). La VIDD se caracteriza por una atrofia severa y rápida de las fibras musculares que se vuelven visibles histológica y funcionalmente después de sólo unas pocas horas de soporte ventilatorio (9), como anomalías ultraestructurales, que consisten en la interrupción de la organización miofibrilar normal con espacios agrandados que contienen material sarcomérico desorganizado (12), asociándose con un aumento de la mortalidad (13).

La VIDD es un problema clínico importante porque disminuye la capacidad para desarrollar presión inspiratoria lo que dificulta la desconexión de la VMI (14), además que el apoyo de respiración artificial de un ventilador puede debilitar el músculo del diafragma más del 50 % en menos de un día, lo que dificulta la recuperación de la respiración independiente (15); de esta manera la finalidad de esta terapia es reacondicionar y fortalecer el diafragma, lo que facilita la desconexión de la VMI en pacientes con disfunción de la bomba respiratoria y dependencia prolongada del ventilador (8).

La evidencia indica que la TTDN es clínicamente útil ya que produce estimulación del sarcolema mejorando la disfunción contráctil del músculo lo que permite reentrenar y reclutar una buena cantidad de fibras musculares (16), lo cual tendría impacto directo en un incremento de la presión inspiratoria para favorecer la contracción diafrágica ejecutada por el músculo (PiMax) y facilitando la ventilación espontánea. Es por ello que esta revisión de alcance examinará la evidencia relacionada con los desenlaces clínicos respiratorios de la neuroestimulación diafrágica invasiva en pacientes adultos, a partir de las variables de presión inspiración máxima y destete ventilatorio con la prescripción de la TTDN. Para ello se procederá a identificar los desenlaces clínicos de la neuroestimulación diafrágica en pacientes adultos durante el destete de la ventilación mecánica en UCI, ampliando las opciones de garantizar el destete exitoso en casos de soporte invasivo prolongado y/o alteraciones neuromusculares.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio constituye una revisión de alcance sobre los desenlaces clínicos respiratorios de la neuroestimulación diafrágica invasiva en pacientes adultos. Para efectos de selección de los estudios se establecieron como criterios de inclusión, ensayos clínicos publicados entre abril del 2012 a abril del 2022, en idioma inglés, español y portugués, donde se evidenciarán los desenlaces clínicos respiratorios del uso de la neuroestimulación diafrágica invasiva en pacientes mayores de 18 años con soporte ventilatorio invasivo. Se excluyeron los estudios que incluían ensayos clínicos en animales, estimulación diafrágica no invasiva, publicaciones de neuroestimulación diafrágica en VMNI, publicaciones que no evidenciarán los desenlaces de interés de la revisión. Los desenlaces de interés evaluados fueron el comportamiento de la presión inspiratoria máxima muscular (PiMax), cambios en el grosor del diafragma, tiempo de destete ventilatorio, duración total del soporte ventilatorio, cambios ventilatorios, cambios gasométricos y características de la prescripción de la TTDN.

La búsqueda se ejecutó en las bases de datos PubMed, Web of Science y en los buscadores bibliográficos ScienceDirect y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), siguiendo los indicadores de calidad internacional establecidos para revisiones de alcance del Instituto de Johanna Briggs. Los términos MeSH considerados fueron: “neurostimulation”, “electrostimulation”, “mechanic ventilation”, estos se combinaron utilizando los operadores booleanos “AND y OR”.

Selección de los estudios

La elección de los artículos para su respectivo análisis se estableció basados en el diagrama PRISMA, donde se identificaron los artículos por base de datos, luego se eliminaron los registros duplicados, posterior a ello se seleccionaron los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, y finalmente se incluyeron 4 artículos, todos ellos ensayos clínicos multicéntricos.

Evaluación de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios fue determinada aplicando la escala PEDro, con un rango de puntuación de 0 a 11 que corresponde a la presencia o ausencia de evidencia de los indicadores de calidad.

Análisis de datos

Los estudios seleccionados se sintetizaron en (3) matrices, una de ellas hace referencia a las características generales de los estudios clínicos con las variables (título, año/autor, objetivo, muestra, metodología, resultados y conclusión), otra matriz consolidó información sobre la prescripción de la TTDN (duración del programa, intensidad, volumen y frecuencia) y la última permitió revisar los efectos clínicos respiratorios (Pimax, antes y después de la TTDN, destete ventilatorio; días en VM antes de la TTDN, días de VM después de la TTDN, días totales en VM).

RESULTADOS

De acuerdo con los hallazgos metodológicos se presenta en la Figura 1, el diagrama de flujo de búsqueda PRISMA, donde en total se identificaron 36 artículos a través de búsqueda manual, de los cuales se eliminaron 3 artículos por registro duplicado, 19 eliminados por título, 8 por contenido, y 2 artículos por no cumplir criterios de inclusión. Posteriormente, el número total de artículos seleccionados para la revisión fueron 4 y se analizan en los Cuadros 1, 2 y 3.

Calidad de los artículos

Los artículos incluidos en esta revisión de alcance fueron sometidos a evaluación de calidad metodológica con la Escala PEDro. El 75 % de ellos obtuvo una calificación promedio de 6 % y el 25 % restante, cumplió con 5 de los 11 criterios establecidos (Figura 2).

De acuerdo con el cumplimiento de los criterios metodológicos en los ensayos clínicos se encontró que todos los estudios incluidos (1,6,8,14) especificaron los criterios de elegibilidad, las medidas de, al menos, un resultado clave de más del 85 % de los sujetos asignados a los grupos, y los resultados de las comparaciones estadísticas entre grupos. Un 75 % de los ensayos especificó los criterios de elección al azar en los grupos, y los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar” (6,8,14). Un 50 % de los ensayos clínicos cumplió con la asignación oculta, los grupos similares al inicio respecto a indicadores de pronóstico, y las medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave (1,6). Particularmente, ninguno de los ensayos cumplió con los criterios relacionados con cegamiento de todos los sujetos, cegamiento de todos los terapeutas y cegamiento de todos los evaluadores, lo que puede dar lugar a posibles sesgos en el proceso investigativo.

Características generales de los estudios clínicos

Los hallazgos de las características generales de los estudios clínicos seleccionados se consignaron en el Cuadro 1, en la que se sintetizó información respecto a autores, año de

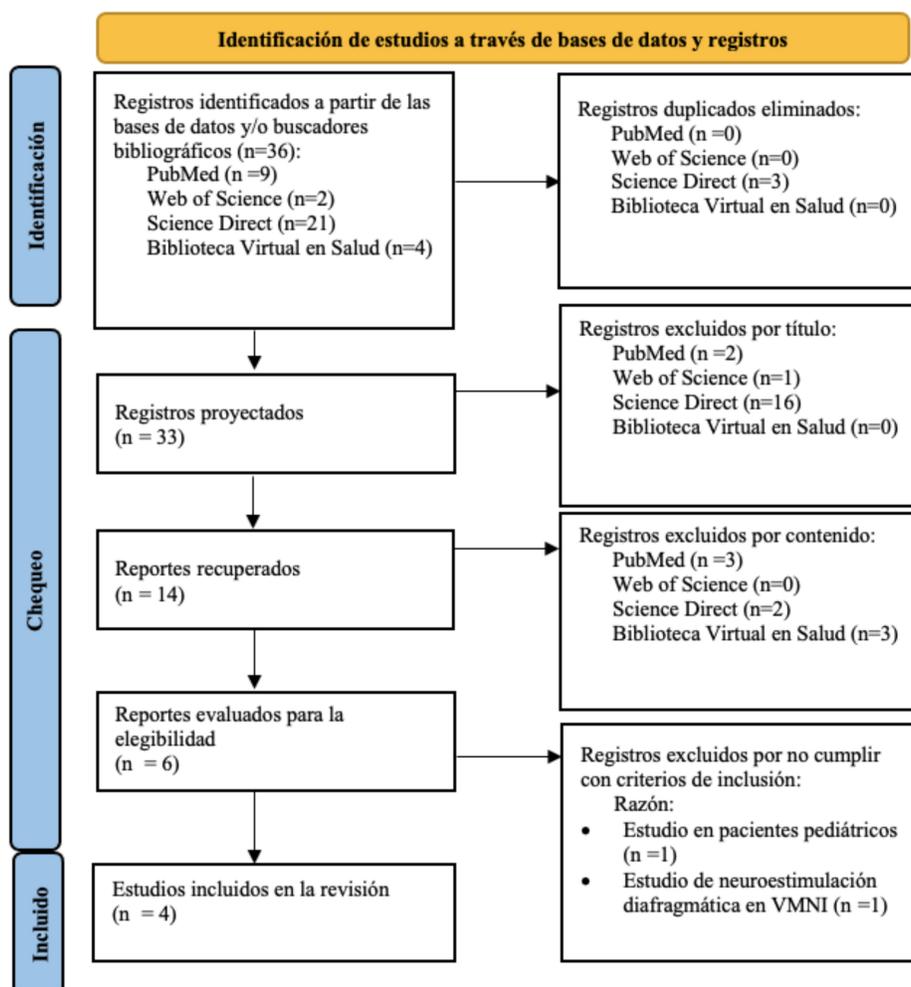


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos a revisión, PRISMA 2020.

Fuente: Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, y col. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

publicación, objetivo y muestra, intervención, resultados y conclusiones. Respecto a los años se encontró que, entre 2012 y 2019 no se desarrolló ningún ensayo clínico en humanos relacionado con neuroestimulación diafragmática invasiva (TTDN), ya que el 50 % se realizó en el año 2020 (8,14) y el otro 50 % en el año 2022 (1,6).

Respecto a la muestra, en el 50 % de los ensayos clínicos el tamaño de la muestra fue pequeña con un mínimo de 9 pacientes y un máximo de 12 pacientes (8,14), y en el otro 50 % el tamaño de la muestra fue de 98 pacientes (1,6), para un total

de 217 pacientes entre los cuatro ensayos clínicos. En todos los casos la población intervenida era adulta, con una edad media de $62,9 \pm 11,1$ y un tiempo promedio de soporte ventilatorio de $13,3 \pm 20,8$ días (Cuadro 1).

En relación con la intervención, en el 75 % de los ensayos clínicos al grupo intervención que estaba sometido a soporte ventilatorio prolongado, se le realizó la TTDN con el dispositivo (*Lungpacer Diaphragm Pacing Therapy System, Lungpacer Medical, Inc.*) (1,6,8) y la inserción del catéter se hizo a través

DESENLACES CLÍNICOS RESPIRATORIOS DE LA NEUROESTIMULACIÓN DIAFRAGMÁTICA INVASIVA

Estudio	1. Los criterios de elección fueron especificados	2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos	3. La asignación fue oculta	4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	5. Todos los sujetos fueron cegados	6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar"	10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	Total
Ali Ataya, <i>et al.</i> , (2020)												6
Martin Dres, <i>et al.</i> , (2022)												7
Dominic Dellweg, <i>et al.</i> , (2022)												6
James O'Rourke, <i>et al.</i> , (2020)												5
Convenciones:	0	1										

Figura 2. Calidad metodológica de los ensayos clínicos según la escala PEDro.

de la vena subclavia izquierda. En el 25 % de los ensayos se utilizó estimulación eléctrica percutánea del nervio frénico durante 48 horas, durante 6 sesiones, de 2 a 8 horas durante 48 horas (14) (Cuadro 1).

En cuanto a los objetivos principales de los ensayos clínicos se encontró que en un 50 % de los estudios el objetivo principal era determinar la viabilidad y seguridad de la neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal (8,14) y el otro 50 % se enfocaron en evaluar los efectos de la neuroestimulación en pacientes con ventilación mecánica prolongada (1,6) (Cuadro 1).

Respecto a los resultados en los estudios donde el objetivo estaba enfocado en determinar la viabilidad y seguridad de la neuroestimulación diafragmática, los principales hallazgos fueron la inserción y extracción exitosa del catéter (8,14). En relación con los efectos de la neuroestimulación, se encontró una mejoría significativa de la PiMax del 79,09 % de acuerdo al promedio de los estudios que midieron esta variable, y una media en el éxito del destete del 80,6 % en los sujetos que recibieron el tratamiento frente a los que tuvieron una atención estándar (1,6,8), y en el estudio donde se valoró particularmente cambios en el grosor del diafragma se encontró que a las

24 horas de iniciada la intervención se obtuvo una mejoría del 7,8 % (14).

En relación con las principales conclusiones de los estudios se encontró que el sistema de neuroestimulación diafragmática es adecuado para pacientes en ventilación mecánica prolongada, dado que, previene la disminución de la fuerza de la fibra muscular, evitando y/o disminuyendo la disfunción del diafragma, asociándose con un aumento significativo de la PiMax y mejora del índice de respiración rápida y superficial (RSBI) (Cuadro 1).

Prescripción de la TTDN

De acuerdo con los dispositivos utilizados para llevar a cabo la neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal se evidenció que el 75 % de los estudios clínicos (1,6,8) utilizaron el catéter System Lungpacer Medical Inc, mientras que el restante 25 % implementó la consola personalizada de estimulación eléctrica percutánea del nervio frénico PEPNS (14) (Cuadro 2).

Se encontró que el programa de electroestimulación diafragmática se llevó a

Cuadro 1. Características generales de los estudios

Título	Autor/ Año	Objetivo	Muestra	Intervención	Resultados	Conclusiones
Neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal en pacientes con ventilación mecánica prolongada: un ensayo de viabilidad (8)	Ataya y col. (2020)	Determinar la viabilidad de la neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal utilizando este dispositivo.	No. de pacientes: 9 Edad media: $62,4 \pm 10,2$. Sexo: Masculino (n=8) Femenino (n=1) Tiempo medio en VM antes de TTDN: $19,7 \pm 17,9$ días.	Nueve pacientes se sometieron a la colocación de un catéter guiado por ultrasonido a través de la vena subclavia izquierda, se mapearon con éxito sus nervios frénicos izquierdo y/o derecho, demostraron una contracción constante del diafragma a través de la neuroestimulación del nervio frénico.	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación segura de neuroestimulación diafragmática transvenosa. - Éxito en el destete con TTDN (n=7) • Incremento de la PiMax: 105.% en los que se desconectaron con éxito. • Índice medio de respiración superficial rápida (RSBI) mejoró un 44%. 	El sistema de neuroestimulación diafragmática transvenosa es una terapia factible y segura para estimular los nervios frénicos e inducir contracciones diafragmáticas.
Estudio clínico aleatorizado de estimulación transvenosa temporal del nervio frénico en pacientes con dificultades para el destete (6)	Dresy col. (2022)	Evaluar los efectos de la neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal sobre el resultado del destete y la presión inspiratoria máxima.	Total, de la muestra (n=98) <ul style="list-style-type: none"> • Grupo tratamiento (n=43), edad media: $63,6 \pm 11,1$. • Hombres (n=24), Mujeres (n=19). • Grupo control (n=55), edad media de $65,3 \pm 11,3$. • Hombres (n=32), Mujeres (n=23) • Duración media de la VM desde el inicio hasta el destete exitoso o el día 30: Grupo tratamiento: $12,7 \pm 9,9$ días • Grupo control: $14,1 \pm 10,8$ días. 	En el grupo de tratamiento: inserción de catéter venoso central dedicado para TTDN. Sistema utilizado: Lungpacer Diaphragm Pacing Therapy System, Lungpacer Medical, Inc, que incluía un catéter estimulador intravenoso de electrodos múltiples insertado en la vena subclavia izquierda. El grupo control fue tratado con un protocolo estándar.	<ul style="list-style-type: none"> • Destete exitoso: Grupo tratamiento (82 %); Grupo control (74 %). • Las diferencias en los cambios de PiMax desde el inicio hasta la última medición disponible fueron estadísticamente significativas: Grupo tratamiento: +16,6 cm H2O; Grupo control: +4,8 cm H2O. 	La TTDN no aumentó la proporción de destete exitoso de la ventilación mecánica, pero sí se asoció con un aumento significativo en la PiMax, lo que sugiere una reversión del curso de la disfunción del diafragma.
Neuroestimulación del diafragma en pacientes ventilados mecánicamente con y sin traqueostomía (1)	Dellweg y col. (2022)	Evaluar los efectos de los cambios temporales de TTDN en pacientes con dificultades de destetar en VM a través del abordaje endotraqueal versus traqueostomía.	No. total, de pacientes: (n=98) <ul style="list-style-type: none"> • No. de pacientes con tubo endotraqueal: (n=46). • No. de pacientes con traqueostomía: (n=52). • Tiempo promedio en VM de los pacientes con ET antes de la inscripción en el estudio: $15,1 \pm 8$ días. • Tiempo promedio en VM de los pacientes con traqueostomía antes de la 	Fue utilizado un catéter venoso central estimulante con múltiples electrodos (Lungpacer Diaphragm Pacing Therapy System) en pacientes con VM durante >96 horas.	<ul style="list-style-type: none"> • La PiMax mejoró en los pacientes con ET con TTDN ($-14,8 \pm 17$) en comparación a los que recibieron atención estándar (SoC) ($-9,14 \pm 16$). • En los pacientes con traqueostomía, las diferencias fueron más pronunciadas ($-18,5 \pm 17$ TTDN). • Éxito en el destete: Mejorando en los pacientes ET con TTDN: 82 % frente a los que tenían traqueostomía: 80 %. 	TTDN es factible y seguro en pacientes con dificultades de destetar en VM con ET o traqueostomía.

Continued in pag. 1108...

...continuación del Cuadro 1. Características generales de los estudios

Título	Autor/A	Objetivo	Muestra	Intervención	Resultados	Conclusiones
Evaluación inicial del sistema de estimulación eléctrica percutánea del nervio frénico en pacientes con ventilación mecánica (14)	O'Rourke y col. (2020)	Evaluar la seguridad y viabilidad de la estimulación eléctrica percutánea temporal del nervio frénico en respiraciones inspiratorias especificadas por el usuario mientras se encuentra en ventilación mecánica.	No. de pacientes: (n=12). Edad media: 61,9. Tiempo medio en VM: 11 días.	Inserción de catéter lado izquierdo: (n=2). Inserción de catéter bilateral: (n=10). Se utilizó estimulación eléctrica percutánea del nervio frénico Tiempo de estimulación: 6 sesiones de 2 horas a intervalos de 8 horas durante 48 horas.	Los pacientes estimulados experimentaron: • Aumento del grosor del diafragma: 7,8 % a las 24 horas en comparación con el valor inicial. • Aumento del grosor del diafragma: 15 % a las 48 horas.	Demostró que es viable de usar para sincronizar la estimulación eléctrica con la inspiración mientras se mantiene el WOB dentro de límites definidos.

n: número de pacientes incluidos en el estudio; TTDN: Temporary Transvenous Diaphragmatic Neurostimulation (Neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal); VM: Ventilación Mecánica; PiMax: Presión Inspiratoria Máxima; ET: Tubo endotraqueal, WOB: Trabajo Respiratorio.
Fuente: Elaboración propia

cabo en los estudios clínicos de Ataya y col. (8), Dres y col. (6) y Dellweg y col. (1) en 30 días, y solamente en el de O'Rourke y col. (14) la duración del programa fue de 48 horas con un mayor número de sesiones de electroestimulación por día (Cuadro 2).

Con referencia a la intensidad utilizada para llevar a cabo la electroestimulación del diafragma el estudio de Dres y col. (6) utilizó ≤ 13.5 miliamperios (mA), y el estudio de O'Rourke y col. (14) reportó usar voltajes y corrientes de estimulación que oscilaron entre 0,5 y 10,5 voltios y 0,5 y 12 mA, los otros estudios incluidos en esta revisión no reportaron las medidas eléctricas utilizadas en la terapia. Respecto al volumen de entrenamiento por sesión, Ataya y col. (8) y Dres y col. (6) reportaron un total de 4 a 6 series por 10 repeticiones (Cuadro 2). En relación con el número de intervenciones realizadas por día, Ataya y col. (8) y Dres. y col. (6) efectuaron de 2 a 3 sesiones y un total de 72 a 120 estimulaciones por día, mientras que Dellweg y col. (1) reportó 120 estimulaciones por día sin especificar el número de sesiones. Por su parte, O'Rourke y col. (14) realizaron 3 sesiones por día con estimulación continua por 2 horas y a intervalos de 8 horas entre cada sesión hasta completar 6 sesiones en las 48 horas que duró el estudio (Cuadro 2).

Efectos clínicos respiratorios de la TTDN

En relación con los efectos clínicos de la TTDN se encontraron hallazgos relacionados con cambios en la presión inspiratoria máxima (PiMax) en los estudios clínicos de Ataya y col. (8), Dres y col. (6) y Dellweg y col. (1). En promedio, en los tres estudios la PiMax antes de llevar a cabo el entrenamiento fue de 12,9 cmH₂O y después de recibir la terapia alcanzó un promedio de 20,7 cmH₂O, lo que evidenció un incremento promedio de 7,8 cmH₂O en la fuerza de los músculos inspiratorios al recibir TTDN, cuyo promedio de porcentaje de mejora fue de 79,09% (Cuadro 3).

En cuanto al porcentaje de mejoría en el grosor del diafragma, se encontró que en el 50 % de los estudios clínicos (6,14) los pacientes que fueron estimulados tuvieron un aumento del porcentaje de engrosamiento del diafragma en promedio del 15,8 %, evidenciando la eficacia de la TTDN al

Cuadro 2. Prescripción de la TTDN

Autor/ Año	Sistema utilizado	Duración del programa	Intensidad	S e r i e s / repeticiones	Intervenciones por día	Total, estimulaciones por día
Alf Ataya y col. (2020)	System, Lungpacer Medical Inc	30 días	No reporta	4 de 10	3 por día	No reporta
Martín Dres y col. (2022)	System, Lungpacer Medical Inc	30 días	≤13,5 miliamperios	4 ± 6 de 10	2 a 3 sesiones	72 a 120 estimulaciones por día
D o m i n i c Dellwe, y col. (2022)	Lungpacer Diaphragm Pacing Therapy System	30 días	No reporta	No reporta	No reporta	120 estimulaciones por día
J a m e s O'Rourke y col. (2020)	Consola personalizada de estimulación eléctrica percutánea del nervio frénico PEPNS y los cables pdSTIM	48 horas	0,5 - 12 miliamperios y 0,5 - 10,5 voltios	No reporta	3 sesiones por días	Estimulación continua por 2 horas a intervalos de 8 horas

Fuente: Elaboración propia.

evitar la disminución de las fibras del diafragma (Cuadro 3).

Respecto a los días de soporte ventilatorio invasivo que recibieron los pacientes antes y después de recibir la neuroestimulación,

se encontró que antes de iniciar la terapia los pacientes permanecieron bajo VMI un tiempo medio de 23,5 días y posterior a la neuroestimulación estuvieron en promedio 13,2 días, demostrando que la TTDN ayuda a disminuir los días de VMI (Cuadro 3).

Cuadro 3. Efectos clínicos de la TTDN.

Autor	PiMax (cmH ₂ O)			Porcentaje de mejoría en el grosor del diafragma (TTDN)	No. de días con soporte ventilatorio invasivo			% Efectividad en el destete ventilatorio	Cambios ventilatorios					Cambios gasométricos PaO ₂ y PaCO ₂
	Antes del entrenamiento	Después del entrenamiento	% de mejoría		Antes del entrenamiento	Después de iniciar entrenamiento	Total, de días en VM		Vt	FRE	RSB	PEEP	PS	
Alf Ataya y col. (2020)	13,9 (± 20,6)	19,7 (± 17,9)	105 %	N/A	19,7 (± 17,9)	16,7 (± 5,4)	36,4 (± 23,3)	77,8 %	Aumento	N/A	Mejóro en un 44 %	N/A	N/A	N/A
Martín Dres y col. (2022)	10,7	15,2	42,06 %	16,6 %	26 (± 22)	12,4 (± 11,3)	37,3 (± 34,4)	82 %	N/A	N/A	-40,9 (± 72,8) respiraciones/ min/L	N/A	N/A	N/A
Dominic Dellweg y col. (2022)	14,3	27,2	90,21 %	N/A	30,2 (± 11,5)	11,4 (± 9,4)	41,6 (± 20,9)	82 %	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
James O'Rourke y col. (2020)	N/A	N/A	N/A	15 %	18,4 (± 7,4)	12,6 (± 8,3)	31 (± 15,7)	N/A	Aumentó un 34,6 % (± 16,9 %)	20,1 rpm	N/A	N/A	N/A	N/A
Promedio*	12,9	20,7	79,09 %	15,8 %	23,5	13,2	36,5	80,6 %						

*Valores generados de acuerdo con los datos obtenidos en los estudios..

N/A: No se reportan datos en el estudio.

Fuente: Elaboración propia.

La efectividad del destete ventilatorio reportó una mejoría promedio del 80,6 % en los estudios clínicos de Ataya y col. (8), Dres y col. (6) y Dellweg y col. (1), evidenciando uno de los hallazgos más importantes de esta revisión de alcance, dado que existe una estrecha relación entre la aplicación de la TTDN y la fuerza muscular respiratoria para llevar a cabo la respiración espontánea y facilitar la desconexión de la VMI (Cuadro 3).

De acuerdo con los cambios ventilatorios, el estudio de O'Rourke y col. (14) documenta un aumento del volumen corriente (V_t) de 34,6 % \pm 16,9 %, con una frecuencia respiratoria espontánea de 20,1 respiraciones por minuto. Asimismo, Ataya y col. (8) y Dres y col. (6) reportaron cambios en el índice de respiración rápida y superficial (RSBI), el primero con una mejoría del 44% y el segundo con $-40,9 \pm 72,8$ respiraciones/min/L. No fue posible analizar otras variables debido a su heterogeneidad en las medidas y a la exclusión de parámetros como la presión positiva al final de la espiración (PEEP), la presión de soporte (PS) y los cambios gasométricos.

DISCUSIÓN

La estrategia de neuroestimulación diafragmática transvenosa temporal (TTDN) data desde 1948 (17), sin embargo, gran parte de la evidencia científica está documentada en animales y solo en la última década se han realizado estudios clínicos en humanos, de hecho un estudio realizado por Dres y col. (6), reveló que a la fecha solo existían tres investigaciones de evaluación de la disfunción del diafragma en el momento del intento de liberación de la ventilación mecánica utilizando la técnica estándar de oro, la estimulación de los nervios frénicos (13).

Existen pocos estudios acerca de este tema, puesto que en los últimos años solo se han realizado cuatro ensayos clínicos (1,6,8,14) para evidenciar los efectos de la TTDN en humanos, con muestras poblacionales pequeñas y diseños metodológicos que no cumplen con el postulado de *doble ciego*, lo que puede generar resultados no muy exactos y con mayor riesgo de sesgo a pesar

del importante impacto a la salud al implementar esta estrategia.

Teniendo en cuenta que la VIDD es uno de los factores que limita el éxito del destete en pacientes con ventilación mecánica prolongada (18,19), la evidencia científica reconoce la necesidad de establecer en estos pacientes estrategias de entrenamiento muscular respiratorio (EMI) que contribuyan a disminuirla, mejorar la PiMax y facilitar el destete (20-24). En este sentido, la revisión sistemática realizada por Elkins (25) documentó que en los pacientes con ventilación mecánica invasiva que recibieron EMI con dispositivos de umbral o ajuste de sensibilidad, mostraron una mejoría significativa de la PiMax con una diferencia media de 7 cmH_2O (25), sin embargo, la *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* reportó que la TTDN, puede promover un aumento de la PiMax hasta de 16,6 cmH_2O (26). Por su parte, Dellweg y col. (1) evidenció un aumento de 12,9 cmH_2O en la PiMax con el uso de la TTDN, mientras que en el estudio clínico controlado aleatorizado de Martin y col. (28) la PiMax aumentó $9,7 \pm 0,6 \text{ cmH}_2\text{O}$, lo que permite reconocer cierto nivel de superioridad al usar la TTDN respecto al IMT (*Inspiratory Muscle Training*) en un esfuerzo por promover el éxito del destete ventilatorio en los pacientes con soporte invasivo prolongado (27,28). Ahora bien, otra de las ventajas de la TTDN respecto a los IMT en el entrenamiento muscular respiratorio, es que los IMT requieren un estado de alerta adecuado y cooperación por parte del paciente para alcanzar el nivel de presión titulado, abrir la válvula unidireccional y permitir el flujo inspiratorio (29), lo que significa que en los pacientes con debilidad marcada o alteraciones neurológicas no podrían participar activamente de esta forma de entrenamiento, mientras que la TTDN se puede aplicar en todo tipo de pacientes, ya que no se requiere de la cooperación, ni la motivación del paciente (9).

Por otra parte, la valoración de los efectos clínicos respiratorios durante la aplicación de diferentes estrategias de intervención en los pacientes con soporte ventilatorio invasivo involucran la evaluación de aspectos relacionados con la función ventilatoria y de oxigenación, por ello, Sakr y col. (30,31) recomienda la medición de variables como, el volumen tidal (V_t), la presión positiva al final de la espiración (PEEP),

la frecuencia respiratoria, el flujo inspiratorio, la presión pico (Ppeak), la presión meseta (Pplat), los valores séricos de sodio y potasio, la medición del anión gap, la presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono (30,31). En ese sentido, esta revisión de alcance propuso el seguimiento de los cambios en la PiMax antes y después de la TTDN, el grosor del diafragma, días de implementación de la VMI, efectividad del destete ventilatorio, medición de los cambios ventilatorios y gasométricos, pero no fue posible un análisis completo de los últimos dos mencionados, ya que la información reportada fue escasa y heterogénea.

La neuroestimulación diafragmática tiene un impacto significativo en la mejora de la función respiratoria al influir positivamente en la presión transpulmonar. Al fortalecer el diafragma, esta intervención no solo mejora la capacidad del músculo para generar una presión inspiratoria efectiva, sino que también optimiza la distribución del aire en los pulmones, facilitando así el intercambio gaseoso, este incremento en la presión transpulmonar resulta en una mayor eficiencia ventilatoria, lo cual es crucial para pacientes en ventilación mecánica, ya que promueve una mejor oxigenación y reduce el esfuerzo respiratorio. Además, la neuroestimulación contribuye al reacondicionamiento muscular, incrementando la fuerza del diafragma y permitiendo una desconexión más segura y efectiva de la ventilación mecánica. Estos efectos combinados apoyan la recuperación respiratoria y destacan la importancia de la presión transpulmonar como un mediador clave en los beneficios clínicos observados con la neuroestimulación diafragmática (6,11,14).

En relación con las formas de aplicación de la TTDN, se ha reportado su utilización por medio de catéteres y diferentes dispositivos, entre los cuales se destaca el sistema Lungpacer, autorizado a partir del 2020 por la FDA (*Food and Drug Administration*) para ayudar en el destete ventilatorio de los pacientes con alto riesgo de falla de la desconexión de la VMI durante la pandemia de COVID-19 (32). En consecuencia, esta revisión permitió identificar que el sistema más frecuentado para llevar a cabo la estimulación del diafragma es el catéter System Lungpacer, sin embargo, es necesario considerar que hay más dispositivos para la aplicación de la TTDN,

aunque actualmente se encuentran en fase de experimentación.

La intensidad y series de la estimulación usadas en los ensayos clínicos se formularon de acuerdo con la configuración implementada en los estudios realizados en animales (33) o fueron programados hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. En modelos preclínicos en cerdos donde se aplicó la estimulación diafragmática invasiva utilizando las mismas especificaciones para hacer el procedimiento de inserción y ubicación del catéter y con el objetivo proteger el diafragma, los pulsos de estimulación utilizados oscilaron entre $0,5 \text{ mA} \times 65 \mu\text{s}$ y $2,9 \text{ mA} \times 299 \mu\text{s}$ (34,35). Lo anterior, difiere de los hallazgos de esta revisión puesto que las intensidades utilizadas fueron $\leq 13,5$ miliamperios (mA), significativamente más altas que las usadas en cerdos, lo que pueda deberse al estado basal de los cerdos incluidos en los modelos preclínicos (previamente sanos) y con niveles de sedación óptimos, considerando además la importante diferencia estructural entre estos y los humanos.

En cuanto a las series prescritas, en un estudio de TTDN en pacientes con COVID-19 se realizaron de 1 a 2 sesiones por día, y cada una de 60 estimulaciones, para un total aproximado de 120 estimulaciones diarias (36), lo que se asemeja a las medidas implementadas en los estudios evaluados (6,8) en los que se reportaron la aplicación de 4 ± 6 series por 10 repeticiones diarias. Así mismo, se ha demostrado que el uso de la neuroestimulación diafragmática invasiva aumenta el éxito del destete de la VMI, debido a que promueve la activación de las fibras del diafragma y propone una opción terapéutica para los pacientes con soporte invasivo prolongado y disfunción diafragmática asociada, considerando que la *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* reportó una media de hasta 13 días para el destete en pacientes con disfunción diafragmática, e incluso 28 días en los casos de disfunción diafragmática bilateral (37).

Por otra parte, comparando la TTDN con otras terapias de estimulación eléctrica, se encontró que la estimulación eléctrica funcional abdominal (FES, por sus siglas en inglés), la cual aplica impulsos eléctricos pequeños a músculos paralizados para restaurar o mejorar su función, puede ayudar al destete del ventilador en enfermedades críticas, promoviendo un destete

menos prolongado con una media de tiempo desde el inicio de la respiración progresiva sin ventilador hasta la extubación de 9,5 días (38). La Fes suele usarse para el ejercicio, pero también para asistir con la respiración, la presión, la transferencia, con ponerse de pie y caminar. Del mismo modo, se evidenció que después de iniciar la TTDN el promedio de días de VMI fue de 10,3 días, documentando también una disminución significativa de los días bajo soporte ventilatorio invasivo, pero con menos complicaciones graves que las reportadas con el uso de la FES (38).

Finalmente, un estudio de serie de casos retrospectivo realizado por Duarte y col. (39) en el cual aplicaron estimulación diafragmática eléctrica transcutánea (TEDS) en pacientes con lesión medular cervical (LME) demostró que puede influir en la duración de la VMI así como en la duración de la estancia en UCI. Sin embargo, se justifica la realización de ensayos clínicos aleatorios para respaldar esta suposición, dado que el costo inicial de estas intervenciones es alto, la cirugía de implante tiene riesgos inherentes y el manejo de los estimuladores nerviosos requiere un entrenamiento específico.

Se considera importante resaltar los desenlaces clínicos respiratorios del uso de la TTDN y se sugiere fortalecer las investigaciones clínicas en humanos y ampliar los estudios en relación con los factores costo-efectivos, protocolos de tratamiento, y disponibilidad del equipo biomédico.

CONCLUSIÓN

Los efectos clínicos de la TTDN indican que esta estrategia es efectiva para prevenir la atrofia muscular, evitar la disfunción diafragmática inducida por el ventilador (VIDD), mejorar el grosor del diafragma y reducir el tiempo de soporte ventilatorio, facilitando así el destete. Además, la TTDN ha demostrado ser superior a otros tipos de entrenamiento muscular inspiratorio (EMI), especialmente en pacientes con capacidad limitada de colaboración o con alteraciones neurológicas, debido a su facilidad de uso y aplicabilidad. No obstante, la evidencia sobre la neuroestimulación transvenosa temporal

en humanos sigue siendo limitada, ya que es un campo relativamente nuevo y hay una escasa disponibilidad del equipo biomédico necesario, lo que restringe su uso y conocimiento para facilitar el destete ventilatorio.

Adicionalmente, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han incluido la evaluación de variables clave como la presión esofágica, gases arteriales, electromiografía o ecografía diafragmática, que son esenciales para un análisis más detallado de esta intervención. Tampoco se han reportado otros desenlaces clínicos relevantes relacionados con los parámetros y la mecánica ventilatoria, lo que limita la comprensión completa de la función respiratoria durante el proceso de entrenamiento. A pesar de estas limitaciones, este campo ofrece una oportunidad valiosa para continuar con investigaciones que incorporen estas variables, con el objetivo de mejorar la evaluación funcional respiratoria en pacientes críticos.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Santiago de Cali.

Financiamiento: No se recibió apoyo financiero.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Dellweg D, Dres M, Abreu MG de, Similowski T. 1098: Diaphragm neurostimulation in mechanically ventilated patients with and without tracheostomy. *Crit Care Med.* 2022;50(1):547-547.
2. Martinelli B, Santos IP dos, Barrile SR, Iwamoto HCT, Gimenes C, Rosa DMC. Estimulação elétrica transcutânea diafragmática pela corrente russa em portadores de DPOC. *Fisioter Pesqui.* 2016;23(4):345-351.
3. Barnada JR, Pombo-Fernández M, Pamies XB, Sánchez BR. La electroestimulación: Entrenamiento y periodización (Color). *PAIDOTRIBO* – 9788499102160. 2012.

4. De la Cámara Serrano MÁ, Pardos Sevilla AI. Revisión de los beneficios físicos de la electroestimulación integral. *Apuntes Educ Fís Esports*. 2016;(123):28-33.
5. Herrero J, García O, Morante J, García J. Parámetros del entrenamiento con electroestimulación y efectos crónicos sobre la función muscular, volumen (XXIII). *Archivos de Medicina del Deporte, Federación Española de Medicina del Deporte*. 2006. Recuperado de https://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/Revision_Parametros_455_116.pdf
6. Dres M, de Abreu MG, Merdji H, Müller-Redetzky H, Dellweg D, Randerath WJ, et al. Randomized clinical study of temporary transvenous phrenic nerve stimulation in difficult-to-wean patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(10):1169-1178.
7. Lungpacer Medical Inc. Colocación temporal percutánea de un estimulador del nervio frénico para la estimulación diafragmática. 2020. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT03096639>
8. Ataya A, Silverman EP, Bagchi A, Sarwal A, Criner GJ, McDonagh DL. Temporary transvenous diaphragmatic neurostimulation in prolonged mechanically ventilated patients: A feasibility trial (RESCUE 1). *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0106.
9. Evans D, Shure D, Clark L, Criner GJ, Dres M, de Abreu MG, et al. Temporary transvenous diaphragm pacing vs. standard of care for weaning from mechanical ventilation: Study protocol for a randomized trial. *Trials*. 2019;20(1):60.
10. Ahn B, Beaver T, Martin T, Hess P, Brumback BA, Ahmed S, et al. Phrenic nerve stimulation increases human diaphragm fiber force after cardiothoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):837-839.
11. Dot I, Pérez-Teran P, Samper M-A, Masclans J-R. Disfunción diafragmática: una realidad en el paciente ventilado mecánicamente. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):150-156.
12. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet J-P, Rabuel C, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):364-371.
13. Dres M, Goligher EC, Dubé B-P, Morawiec E, Dangers L, Reuter D, et al. Diaphragm function and weaning from mechanical ventilation: an ultrasound and phrenic nerve stimulation clinical study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):53.
14. O'Rourke J, Soták M, Curley GF, Doolan A, Henlín T, Mullins G, et al. Initial assessment of the percutaneous electrical phrenic nerve stimulation system in patients on mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2020;48(5):e362-370.
14. Lungpacer. Lungpacer. 2021. Disponible en: <https://lungpacer.com/>
16. Forcillo M, Picon S, Destefanis C, Gaggioli M, Distefano E, Botto M, et al. Electroestimulación en el paciente crítico. *Rev Am Med Respir*. 2018;18:272-279.
17. Sarnoff SJ, Hardenbergh E, Whittenberger JL. Electrophrenic respiration. *Science*. 1948;108(2809):482-482.
18. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:19-25.
19. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand M-C, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2007-2015.
20. Moodie L, Reeve J, Elkins M. Inspiratory muscle training increases inspiratory muscle strength in patients weaning from mechanical ventilation: A systematic review. *J Physiother*. 2011;57(4):213-221.
21. Patsaki I, Papadopoulos E, Sidiras G, Christakou A, Kouvarakos A, Markaki V. The effectiveness of inspiratory muscle training in weaning critically ill patients from mechanical ventilation. *Hosp Chron*. 2013;8(2):86-90.
22. Cader SA, Vale RG, Castro JC, Bacelar SC, Biehl C, Gomes MC, Cabrer WE, et al. Inspiratory muscle training improves maximal inspiratory pressure and may assist weaning in older intubated patients: A randomised trial. *J Physiother*. 2010;56(3):171-177.
23. Condessa RL, Brauner JS, Saul AL, Baptista M, Silva AC, Vieira SR. Inspiratory muscle training did not accelerate weaning from mechanical ventilation but did improve tidal volume and maximal respiratory pressures: a randomised trial. *J Physiother*. 2013;59(2):101-107.
24. Bissett B, Leditschke IA, Green M. Specific inspiratory muscle training is safe in selected patients who are ventilator-dependent: A case series. *Intensive Crit Care Nurs*. 2012;28(2):98-104.
25. Elkins M, Dentice R. Inspiratory muscle training facilitates weaning from mechanical ventilation among patients in the intensive care unit: a systematic review. *J Physiother*. 2015;61(3):125-134.
26. Dres M, Gama De Abreu M, Similowski T. Late Breaking Abstract - Temporary Transvenous Diaphragm Neurostimulation in difficult-to-wean mechanically ventilated patients - Results of the RESCUE 2 randomized controlled trial. En: *Acute critical care*. Eur Respir Soc; 2020.
27. Sorani D, Jani HS, Dave Y. Effectiveness of Inspiratory muscle training on Patients in Weaning

- from Mechanical ventilation: A Review. *IJRAR*. 2021;8(3):89-94.
28. Martin AD, Smith BK, Davenport PD, Harman E, Gonzalez-Rothi RJ, Baz M, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care*. 2011;15(2):R84.
 29. Bissett B, Leditschke IA, Green M, Marzano V, Collins S, Van Haren F. Inspiratory muscle training for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. *Aust Crit Care*. 2019;32(3):249-255.
 30. Jia Y, Kaul C, Lawton T, Murray-Smith R, Habli I. Prediction of weaning from mechanical ventilation using Convolutional Neural Networks. *Artif Intell Med*. 2021;117(102087):102087.
 31. Sakr Y, Midega T, Antoniazzi J, Solé-Violán J, Bauer PR, Ostermann M, et al. Do ventilatory parameters influence outcome in patients with severe acute respiratory infection? Secondary analysis of an international, multicentre 14-day inception cohort study. *J Crit Care*. 2021;66:78-85.
 32. Developer E. Lungpacer Medical, Inc. Announces FDA approval of Emergency Use Authorization of the Lungpacer Diaphragm Pacing Therapy System to help address COVID-19 pandemic. Lungpacer. 2020. Disponible en: <https://lungpacer.com/lungpacer-medical-inc-announces-fda-approval-of-emergency-use-authorization-of-the-lungpacer-diaphragm-pacing-therapy-system-to-help-address-covid-19-pandemic/>
 33. Masmoudi H, Coirault C, Demoule A, Mayaux J, Beuvin M, Romero N, et al. Can phrenic stimulation protect the diaphragm from mechanical ventilation-induced damage? *Eur Respir J*. 2013;42(1):280-283.
 34. Reynolds SC, Meyyappan R, Nolette M, Sadarangani G, Thakkar V, Tran B, et al. Novel transvenous phrenic nerve pacing system prevents diaphragm atrophy during mechanical ventilation: Pre-clinical validation in a porcine model [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191: A3900.
 35. Reynolds SC, Meyyappan R, Thakkar V, Tran BD, Nolette M-A, Sadarangani G, et al. Mitigation of ventilator-induced diaphragm atrophy by transvenous phrenic nerve stimulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):339-348.
 36. Khasawneh M, Silverman E, Tornatore M, Trillo-Alvarez C, Ataya A. Transvenous diaphragmatic neurostimulator to assist ventilator weaning in hospitalized patients with COVID-19. *Chest*. 2021;160(4):A1041.
 37. Barchuk A, Barchuk SA, Roebken CK, Ahn J. Prevalence of diaphragmatic dysfunction in the long-term acute care setting and its effects on ventilator weaning outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022;101(6):555-560.
 38. McCaughey EJ, Jonkman AH, Boswell-Ruys CL, McBain RA, Bye EA, Hudson AL, et al. Abdominal functional electrical stimulation to assist ventilator weaning in critical illness: a double-blinded, randomised, sham-controlled pilot study. *Crit Care*. 2019;23(1):261.
 39. Duarte GL, Bethiol AL, Ratti L dos SR, Franco G, Moreno R, Tonella RM, et al. Transcutaneous electrical diaphragmatic stimulation reduces the duration of invasive mechanical ventilation in patients with cervical spinal cord injury: Retrospective case series. *Spinal Cord Ser Cases*. 2021;7(1).