

Comparación de alta frecuencia oscilatoria no invasiva y convencional en cerdo neonato con pulmón sano

Barranquet, Diva¹; Blanco, Eugenia¹; Calastretti, Romina¹; Castro, Leidy¹; Silva, Macarena¹; Suarez, Micaela¹.

Badía, Martín²; Blasina, Fernanda²; Cabral, Tamara²; Farías, Lucía²; Fernandez, Cecilia²; Gagliardi, Tatiana²; Vaamonde, Lucía².



Ciclo de Metodología Científica II-2021. Grupo 78

¹Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

² Departamento de Neonatología, Área Básica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Índice:

Resumen.....	4
Resumen en inglés.....	5
Introducción.....	6
Importancia de tema.....	6
Marco teórico.....	7
Objetivos: generales y específicos.....	13
Materiales y métodos.....	14
Resultados.....	16
Discusión.....	20
Conclusión y perspectivas.....	22
Agradecimientos.....	23
Bibliografía.....	23

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS:

Tabla 1.....	16
Figura 1.....	17
Figura 2.....	18
Figura 3.....	18
Tabla 2.....	19
Tabla 3.....	19

Resumen:

Introducción: Hoy en día existe una tendencia mundial a la búsqueda de modalidades ventilatorias alternativas no invasivas para el tratamiento de la patología cardio-pulmonar del neonato, con el objetivo de encontrar un modelo ventilatorio que induzca menor iatrogenia y requerimiento ventilatorio en la práctica clínica. En el presente estudio se realizó la 25 comparación de estrategias ventilatorias: asistencia ventilatoria mecánica convencional (AVMc) y ventilación de alta frecuencia oscilatoria no invasiva (CPAP-VAFO), en un modelo experimental de cerdo recién nacido (RN) con pulmón sano.

Metodología: Se utilizaron 30 cerdos RN anestesiados divididos en 6 grupos: con ventilación invasiva (AVMc) o no invasiva (CPAP-VAFO), con y sin volumen garantizado (VG) y con y sin toracotomía, durante 150 minutos de experimento con monitorización hemodinámica (presión arterial sistólica (PAS), frecuencia cardíaca (FC), ventilatoria (presión media de la vía aérea (PMVA), saturación de O₂ (satO₂), VG, fracción inspirada de O₂ (FiO₂) y metabólicos (pH, HCO₃, presión parcial de dióxido de carbono (paCO₂)) y lactato.

Resultados: Al comparar los parámetros ventilatorios no se obtuvieron diferencias significativas entre AVMc y VAFO al finalizar el experimento, con excepción del índice de oxigenación (IO) con valores de 2 para AVMc y 5 para el grupo de CPAP-VAFO tórax abierto con VG. Si bien CPAP-VAFO tiene mayores requerimientos en los parámetros FiO₂ y PMVA para lograr la adaptación, finalmente alcanza los valores basales de AVMc. No hubo diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos y metabólicos en los grupos estudiados.

Conclusión: CPAP- VAFO demostró ser una técnica que logra alcanzar los valores basales de los parámetros estudiados de forma no invasiva en comparación con AVMc. Su menor invasividad y eficacia para oxigenar y ventilar, permite pensar en elegirlo como estrategia terapéutica disponible para neonatos con dificultad respiratoria.

Palabras clave: Cerdo, recién nacido, pulmón sano, ventilación mecánica, CPAP, ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

Abstract:

Introduction: Today, the world trending in ventilatory strategies is to go to non-invasive ventilatory modes for treatment of cardiopulmonary pathology in the newborn, with the aim of decreasing iatrogenesis and ventilatory requirement in the clinical practice.

This work has been made to compare the models of ventilatory systems: conventional mechanical ventilatory assistance (AVMc) and non-invasive high frequency ventilation-continuous positive pressure of airway (HFOV-CPAP) in an experimental model of a newborn (RN) piglet with healthy lungs.

Methodology: 30 anesthetized newborn piglets were used and divided into six groups: with invasive (AVMc) or non-invasive ventilation (HFOV-CPAP), with and without guaranteed volume (VG) and with or without thoracotomy, during 150 minutes of experiment with hemodynamic (systolic pressure (PAS) and heart rate (FC), ventilatory (mean airway pressure (PMVA), oxygen saturation (satO_2), guaranteed volume (VG) and inspired fraction of oxygen (FiO_2)) and metabolic (pH, bicarbonate (HCO_3), partial pressure of carbon dioxide (paCO_2) and lactate) monitoring.

Results: when comparing ventilatory parameters there were not significant differences between AVMc and HFOV-CPAP in the last time assessed, with exception of the oxygenation index (IO) with values of 2 for AVMc and 5 for the group HFOV-CPAP open chest with VG. Although HFOV-CPAP has higher requirements in the parameters FiO_2 and PMVA to achieve the adaptation, finally reaches the initial values as AVMc, as it was the ventilatory mode more stable. There were not significant differences neither in hemodynamic nor metabolic parameters in the groups studied.

Conclusion: HFOV-CPAP proved to be a safe technique that achieves the same parameter values as AVMc but in a non invasive way.

Key words: pig, newborn,, healthy lung, mechanic ventilation, CPAP, high frequency oscillatory ventilation.

INTRODUCCIÓN:

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la mayoría de los decesos neonatales tienen lugar durante los primeros 7 días de vida, siendo de las principales causas de mortalidad la asfixia perinatal, luego de las infecciones y prematuridad. La asfixia perinatal es la falta de oxigenación o hipoxia a nivel de los tejidos, la progresión de esta conlleva mayores alteraciones respiratorias como es el caso de aspiración meconial intraútero secundaria, con una consecuente hipertensión pulmonar (HTP). Asimismo la prematuridad e infecciones implican patologías respiratorias en la etapa neonatal. Desde los años sesenta hasta la actualidad el tratamiento de estas patologías se basa en la oxigenoterapia y ventilación mecánica. Desde entonces se han desarrollado diferentes métodos ventilatorios que tienen como finalidad mejorar la eficacia del tratamiento y disminuir las complicaciones iatrogénicas asociadas. ⁽¹⁾

El Departamento de Neonatología del Hospital universitario del Uruguay, cuenta con un área básica, en donde a lo largo de estos años se ha trabajado en un modelo animal de HTP, centrado en los diferentes tratamientos aplicados a las patologías respiratorias del RN. En esta línea de trabajo de larga data, se propone valorar la eficacia del modo de CPAP-VAFO no invasivo en el modelo de cerdo RN sano frente a otros métodos de ventilación convencional. ⁽²⁾

La similitud anatómico fisiológica entre el humano y el modelo de cerdo lo hace ideal para la translocación de resultado. Ambas especies presentan pulmones lobulados, número similar de bronquios, mismo patrón de vascularización pulmonar, con diferencias en la vascularización sistémica. Cabe mencionar también que las membranas pleurales son abundantes en colágeno al igual que en la especie humana. El epitelio respiratorio del centro tiene cilias de diámetro igual que en los humanos. Estos hallazgos ofrecen ventajas frente a otros modelos animales de experimentación. ⁽³⁾

IMPORTANCIA DEL TEMA:

La AVMc se asocia a daño pulmonar iatrogénico en pulmones sanos, causando variadas alteraciones que van desde estructurales, como volutrauma, atelectrauma y barotrauma, hasta histológicas con liberación de mediadores inflamatorios, entre los que se destacan: prostaglandinas, leucotrienos, interleuquina 1, interleuquina 6. Todas estas lesiones son generadas como consecuencia del manejo ventilatorio, dado por el alto volumen corriente (VC) y la presión positiva utilizadas, lo que determina que a pesar de ser el pilar fundamental para el tratamiento, favoreciendo el daño pulmonar, generando paradójicamente “injuria pulmonar inducida por la ventilación” (IPIV).⁽⁴⁾

En consecuencia, uno de los grandes desafíos ha sido explorar nuevos métodos con menor iatrogenia asociada, con el objetivo de generar menor daño, mínima repercusión hemodinámica y buen intercambio gaseoso. Como alternativa a la AVMc se desarrolló el uso de VAFO, que utiliza altas frecuencias y mínimos volúmenes, por lo que disminuye el daño asociado a la AVMc. A su vez asocia notables beneficios en la patología pulmonar aguda con hipercapnia, dado que promueve la eliminación de dióxido de carbono (CO₂) en un menor tiempo en comparación a la AVMc. A pesar de lo mencionado, es una técnica administrada de forma invasiva, que no está exenta de daño. ⁽⁵⁾

MARCO TEÓRICO:

En condiciones fisiológicas es que ocurre el intercambio gaseoso (oxígeno (O₂) y CO₂) a nivel de los alvéolos, esto requiere de una variación de presión entre el interior y el exterior de la vía respiratoria generada por la mecánica ventilatoria. Está a su vez regulada por el centro respiratorio que varía en respuesta a parámetros como el equilibrio ácido-base y los requerimientos metabólicos.

Este proceso está determinado por los movimientos de la caja torácica, las propiedades pulmonares y los cambios en el volumen y presión. Se da en dos etapas, la inspiración (proceso activo) que se inicia con la contracción del diafragma, y a consecuencia de la presión negativa intraalveolar generada se produce el ingreso del aire; seguida por la espiración, salida del aire hacia el exterior con la relajación diafragmática (proceso pasivo).

Centrándonos en las propiedades mecánicas pulmonares, podemos hablar de la elasticidad, la tensión superficial, la viscosidad y la histéresis, y aquellas que se oponen al movimiento de la respiración, como la resistencia generada por la fricción del aire en la vía aérea (VA) y la resistencia tisular.

En este sentido un componente clave del funcionamiento pulmonar es el surfactante, sustancia tensioactiva, que se encuentra en los alvéolos y cumple un rol fundamental en la ventilación, brindándole estabilidad a los pulmones a través de la reducción de la tensión superficial. Cuando hay una alteración del surfactante, los pulmones se encuentran más rígidos y propensos a las atelectasias (colapso alveolar). Su déficit se denomina enfermedad de membrana hialina, otra de las complicaciones respiratorias más frecuentes de los RN principalmente en prematuros.

En cuanto a los volúmenes pulmonares es importante tener en cuenta dos conceptos: el espacio muerto anatómico (EMA) y el espacio muerto fisiológico (EMF). El EMA se refiere al espacio ocupado por el aire que ingresa al final de cada inspiración, que luego será expulsado

completamente y que no participa en el intercambio gaseoso, y el EMF es aquel que toma en cuenta todas las partes del árbol bronquial, incluso las no respiratorias. En el individuo sano donde el pulmón está bien perfundido, estos espacios son equivalentes. Cuando existe una mala perfusión de algún sector del pulmón decimos que el EMF es mayor que el EMA, así mismo este puede verse aumentado en mayor o menor medida con el uso de los artefactos utilizados en el tratamiento de las diferentes patologías respiratorias.

Sin embargo, existen situaciones donde la ventilación pulmonar y/o el intercambio gaseoso son ineficientes, es entonces cuando estamos frente a patologías respiratorias que comprometen la vida del neonato, requiriendo AVMc y oxigenoterapia.

Dentro de las patologías respiratorias es importante destacar la HTP neonatal en la cual se plantean como alternativas terapéuticas la oxigenoterapia con ventilación de alta frecuencia (VAF) no invasiva, a pesar de que la AVMc sigue siendo el tratamiento de primera línea. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

En cuanto a la HTP, un artículo publicado en 2007 por la Sociedad Uruguaya de Pediatría refiere una incidencia de un “0,43 a 6,8 cada 1.000 nacidos vivos. La destaca a su vez a esta patología como *“una de las situaciones clínicas de mayor gravedad en la etapa neonatal; a pesar de los avances en la terapia, con nuevas estrategias, nuevos modos de ventilación y la adecuación de la monitorización, mantiene una mortalidad entre el 10 al 20%, con una altísima morbilidad”* (Silvera et al., 2007).

En el feto en condiciones fisiológicas la resistencia arterial pulmonar es elevada, lo que permite la oxigenación y el intercambio de flujo con la circulación sistémica feto-materna. Al momento de nacer, el feto necesita realizar cambios en la circulación e invertir las resistencias vasculares, que le permitan el pasaje de circulación en paralelo a en serie. Estos cambios de adaptación a la vida extrauterina están dados por múltiples factores, que van desde la expansión de la VA con el inicio de la respiración, la liberación de sustancias vasodilatadoras y el estímulo propio del O₂ inhalado, generando la caída en la resistencia de la circulación pulmonar. Cuando estos cambios no se generan, se establece la HTP, donde la resistencia vascular pulmonar se mantiene elevada y las resistencias sistémicas bajas, comprometiendo el cierre del ductus arterioso y/o foramen oval, lo que genera las persistencias del shunt arteriovenoso y por ende, una mala oxigenación sistémica neonatal. ⁽⁹⁾

Es entonces cuando la oxigenoterapia y a la AVMc son pilares fundamentales en el tratamiento utilizado para la hipoxemia neonatal causada por estas patologías.

Para utilizar adecuadamente la oxigenoterapia se deben tomar en cuenta varios factores dentro de los que se encuentran la FiO₂, el gasto cardiaco (GC), capacidad de transporte de O₂,

edema o isquemia y el mecanismo de intercambio gaseoso. Por tanto, algunos de los parámetros a monitorizar en el paciente de forma constante son la SatO_2 , las presiones parciales de O_2 y CO_2 , valores iónicos y equilibrio ácido-base a través de la gasometría arterial.

La oxigenoterapia no está exenta de complicaciones. Algunas de ellas son: la toxicidad por O_2 producida por los radicales libres y por el estrés oxidativo, la retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar (DBP) y daño cerebral por lo tanto debe ser controlada evitando hiperoxia, así como hipoxia.

En cuanto a las modalidades ventilatorias pueden dividirse en principio en dos grandes grupos, los modos invasivos como son la AVMc, asistido/controlada (A/C), mandatoria intermitente (VMMI), VMMI sincronizada (VMMIS), presión soporte (PS), con objetivo por volumen (VOV), controlado por presión (VCP), y por otro lado los modos no invasivos como son el caso de cánula nasal de alto flujo, presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) y CPAP ciclado.

Detallaremos brevemente las modalidades utilizadas en los neonatos, centrándonos especialmente en la AVMc, CPAP y VAFO, por ser de los modos a comparar en este estudio. Destacamos que luego de numerosas investigaciones no se han logrado evidencias suficientes que demuestren una eficacia significativa entre un método ventilatorio y otro. Por esta razón, la VAFO a pesar de ser el método creado con la intención de sustituir la AVMc sigue siendo un método alternativo ventilatorio, indicado en situaciones especiales donde el paciente no puede ser tratado con los métodos de primera línea.

Comenzaremos hablando de la ventilación mecánica invasiva, la AVMc es la estrategia utilizada como soporte invasivo para lograr optimizar el intercambio gaseoso y de esta manera mejorar la insuficiencia respiratoria (concentración de O_2 por debajo de lo esperado para la edad) del paciente, que puede o no cursar con hipercapnia.

La AVMc tiene dos grandes objetivos con la ventilación, el barrido de CO_2 y la oxigenación. La concentración del CO_2 está determinada por el volumen minuto (VM), producto de la frecuencia respiratoria (FR) y el VC, donde cualquier modificación de estos parámetros determina el barrido o aumento de esta. Por otro lado, la oxigenación está determinada por la PMVA, la cual se modifica en base a las variaciones del tiempo inspiratorio, la amplitud (variación de presiones), por tanto, la presión positiva al final de la espiración (sigla en inglés PEEP) y la presión inspiratoria pico (PIP).⁽¹⁰⁾

A pesar de ser el método más utilizado genera complicaciones iatrogénicas, incluyen el desarrollo o exacerbación del daño pulmonar preexistente, por medio de la generación de volutrauma, barotrauma, atelectrauma, asociando un riesgo elevado de colonización e infección de las vías respiratorias luego de la intubación. Así como alteraciones en el flujo sanguíneo sistémico y cerebral, hemorragia pulmonar, fugas aéreas, complicaciones neurológicas y neumopatía asociada al ventilador.

En cuanto a las diferentes modalidades disponibles en la actualidad, la A/C es aquella que asiste todas las respiraciones del paciente, teniendo el ventilador la capacidad de responder de forma controlada en casos donde cae la FR espontánea. Mientras tanto en la VMMI el respirador funciona intercalando respiraciones mecánicas con las espontáneas del paciente a partir de una FE determinada. En el caso de la modalidad sincronizada, el tiempo con el que dispara va a depender de si el paciente presenta una respiración espontánea o no previa a la actividad del ventilador, si esto sucede se sincronizan los tiempos a ella.

Dentro de los modelos sincronizados, la ventilación con PS, como el nombre lo dice, es la presión aportada por el ventilador en cada respiración del paciente, donde el inicio, la duración y la FR son controladas por él mismo, cesando el soporte de presión por parte del ventilador cuando cae el flujo inspiratorio.⁽¹¹⁾

En las modalidades con VOV, la más utilizada y relevante para nuestro estudio es el VG. El VG es un modo ventilatorio que asegura que la ventilación se de a un VM relativamente constante que se ajusta en cada respiración del paciente, en base a la variación de presión del ciclo respiratorio. Para la utilización de este modo de forma óptima necesitamos conocer los parámetros determinantes del VM a controlar.

Uno de los parámetros ya mencionados a tener en cuenta es el VM, responsable del lavado de CO₂. Este parámetro está determinado por la FR y el VC. Cualquier variación en estos dos últimos nos generan un cambio en el VM, a su vez, podemos lograr cambios en la frecuencia, en base a la modificación de los tiempos de inspiración y espiración.

En cuanto al VC este está determinado por el tiempo inspiratorio, el gradiente de presión y la diferencia entre la PEEP y la PIP. Otro factor que entra en juego es la constante de tiempo, determinada por la resistencia y distensibilidad de la VA del paciente, que en este modo ventilatorio se ajusta de forma automática al trabajo respiratorio del neonato.

El VG es un modo ventilatorio capaz de ser combinado con cualquier método ventilatorio y que ofrece como principal beneficio evitar VC excesivos responsables de volutrauma.⁽¹²⁾

En el RN los modos ventilatorios más utilizados son de "*flujo continuo, ciclados por tiempo y limitados por presión*"(Ferrero col et al., 2008).⁽¹³⁾

Respecto a los modos no invasivos de ventilación: la CPAP se trata de una técnica ventilatoria con interfase nasal (cánulas nasales cortas o largas) sin requerir intubación orotraqueal (IOT). Es la administración de presión positiva continua mantenida durante todo el ciclo respiratorio, apoya la respiración espontánea del paciente, siendo la FR y VC parámetros determinados por el esfuerzo respiratorio del paciente.⁽¹⁴⁾

El CPAP disminuye la resistencia de la VA y aumenta la capacidad funcional residual, el cual evita el colapso alveolar manteniendo la VA permeable. Entre los beneficios del mismo se destacan la disminución de la realización de IOT en prematuros y RN de término, además, disminuye el riesgo de infección dada la menor invasividad ya que permite que los mecanismos de barrido y de secreción muchos de la VA alta se produzcan.

Las indicaciones de ésta técnica ventilatoria se reducen a tres situaciones, dadas por la disminución del volumen pulmonar (con la consecuente disminución de la capacidad residual funcional, como en la situación de distress respiratorio), cierre de la VA (por ejemplo, apneas) y otras situaciones como soporte ventilatorio post extubación, post quirúrgico, cardiopatías con hiperflujo pulmonar, entre otros.⁽¹⁵⁾

Como nombramos anteriormente a lo largo de estos años en busca de mejorar la eficacia y disminuir la iatrogenia asociada a la AVM, se han desarrollado diferentes modos ventilatorios alternativos, es acá donde juega un rol fundamental la VAF.

Cuando hablamos de VAF, nos referimos a un modelo ventilatorio que aplica altas frecuencias (suprafisiológicas, entre 150 y 3000 respiraciones por minuto (rpm)), y bajos VC.

En la VAF se puede actuar sobre 5 parámetros, FiO_2 , PMVA, FR, amplitud y flujo. Los parámetros de mayor implicancia son la PMVA y la FiO_2 , por ser determinantes de la oxigenación, y de menor variación la FR en este modo. La amplitud es la diferencia entre las presiones por lo tanto determinante del VC, cuanto mayor es la amplitud, mayor es el VC, y en consecuencia, aumentando el VM, aumenta la eliminación de CO_2 .

Existen diferentes tipos dentro de este modo ventilatorio: JET (VAF por chorro), VAF mediante interrupción de flujo y VAFO. Entre las diferencias se destaca el hecho de que el subtipo oscilatorio permite ajustar de forma directa la PMVA, con un atrapamiento aéreo mínimo, y ambos tiempos son activos (inspiración y espiración). En contraposición al subtipo JET e interruptor de flujo en los cuales el ajuste de la PMVA son variables indirectas, con un

atrapamiento aéreo mayor, aunque en el JET la espiración es pasiva. Todos se han utilizado en RN y la preferencia está dada sobre todo por la disponibilidad de equipos y el dominio que el equipo de salud tenga sobre cada uno de ellos.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Según DONN se refiere a este modo como “*una forma de ventilación mecánica de alta frecuencia y bajo volumen corriente. Utilizando una presión de distensión (presión media en la vía aérea) constante con oscilaciones de presión alrededor de la presión media.*” CITA⁽¹⁸⁾

La VAFO ofrece un flujo continuo oscilatorio, esto quiere decir, que el flujo se mueve hacia adelante y hacia atrás, facilitando la calefacción y humidificación. Esto ofrece beneficios como la disminución del riesgo de sobredistensión, atrapamiento aéreo, y obstrucción de la VA por secreciones, entre otros.

En la actualidad cada vez es más frecuente y más recomendado el uso de VAFO combinada con CPAP, es una forma de ventilar la VA con mayor presión media, pero con menor presión pico y menores oscilaciones en el volumen, mejorando la oxigenación y disminuyendo las complicaciones como el barotrauma, atelectrauma y volutrauma. Además, se asocia a menor toxicidad por O₂ dado que requiere una menor FiO₂.⁽¹⁹⁾

Esta combinación se realiza con el objetivo de reemplazar el uso de VAFO invasiva, logrando sus mismos beneficios, pero disminuyendo el daño pulmonar generado con la IOT. Pero como venimos viendo, todos los modelos ventilatorios en mayor o menor medida asocian numerosas complicaciones iatrogénicas. Por tanto en nuestro trabajo utilizando un modelo de cerdo experimental se pretende evaluar la eficacia y repercusión sistémica de los modos ventilatorios no invasivos de alta frecuencia (CPAP-VAFO), en comparación con los invasivos AVMc y VAFO con IOT, con la finalidad de encontrar el método ventilatorio que produzca menor iatrogenia que la asociadas a la utilización de AVMc, pero permita cumplir con los objetivos ventilatorios apropiados.

OBJETIVOS:

GENERAL:

Comparar diferentes modalidades ventilatorias en un modelo de cerdo RN con pulmón sano

ESPECÍFICOS:

- Evaluar la efectividad de diferentes estrategias ventilatorias (AVMc, CPAP-VAFO) en cerdos RN con pulmón sano.
- Comparar la repercusión de distintos métodos ventilatorios y sus respectivos efectos sobre la hemodinamia, componentes metabólicos y gasométricos, en la monitorización de oxigenación regional.
- Participar en el proceso de generación de conocimiento en proyecto del área básica del departamento de neonatología, que utiliza un modelo *in vivo* con monitorización y ventilación asistida.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se utilizó un modelo experimental *in vivo* utilizando cerdos RN con pulmón sano a término, entre 12 y 72 hs de vida (*Sus scrofa doméstica*), con un peso entre 1400 y 1900 g procedentes de “Granja la Familia”.

El presente estudio se basó siguiendo los principios éticos que regulan la experimentación animal determinados por la Declaración de Helsinki, la Sociedad Americana de Fisiología y la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA) de la Facultad de Medicina Udelar, mediante la aprobación del “Protocolo formulario 1291”. El trabajo propuesto se llevó a cabo en el Departamento de Neonatología, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

Los grupos fueron asignados de forma aleatorizada en 6 subgrupos de 5 cerdos cada uno (n: 30), referenciados como:

Grupo A	AVMc tórax cerrado sin VG
Grupo B	AVMc tórax cerrado con VG
Grupo C	CPAP-VAFO tórax abierto sin VG
Grupo D	CPAP-VAFO tórax abierto con VG
Grupo E	CPAP-VAFO tórax cerrado sin VG
Grupo F	CPAP-VAFO tórax cerrado con VG

Se realizó inducción anestésica con Ketamina 50 mg/kg im, Midazolam 0,3 mg/kg y Fentanyl 10 ug/kg iv, seguido de infusión continua iv de Ketamina, Midazolam y Fentanilo (MKF), para lograr el coma profundo. Aporte de fluidos para mantenimiento con suero glucosado al 5% 100 ml/kg/día iv. Se procedió a la colocación de pulsioxímetro en miembro inferior derecho para la monitorización continua de la SatO₂ y FC. La temperatura se mantuvo entre 38,5 y 39,5 °C mediante cuna térmica y calefactor con cobertor plástico cubriendo al animal por completo, monitorizado durante todo el procedimiento.

Posteriormente se procedió al acceso a la VA por traqueostomía o IOT para el inicio de la AVMc. Los parámetros ventilatorios iniciales propuestos son: FR: 18-20 rpm, PEEP 5 cmH₂O, presión inspiratoria máxima (PIM) 20 cmH₂O, FiO₂ de 0,21-0,3. Se colocó acceso con catéter por la arteria umbilical, en caso donde no se logró se procedió a colocar un catéter en la arteria femoral izquierda.

Una vez estabilizado el animal, se realiza un registro basal (T0) de los parámetros en AVMc, previos a la etapa de ventilación con el método a estudiar. Los parámetros hemodinámicos, metabólicos-gasométricos registrados fueron: FiO_2 , SaO_2 , FC, FR, PAS, PIM, PEEP, PMVA, parámetros gasométricos (pH, $paCO_2$, HCO_3 , lactato), y VG si correspondía.

En modelos de tórax abierto se realiza la apertura del tórax en cuarto espacio intercostal izquierdo, abriendo una ventana de 4 cm mediante incisión de piel, disección en músculos intercostales y apertura mediante separadores, para acceder a colocar catéter en arteria pulmonar por toracotomía, precedido de dosis única de Fentanyl 10 ug/kg iv. El procedimiento quirúrgico descrito previamente se completa usualmente en 60 minutos.

Una vez iniciado el método ventilatorio a estudiar se monitorizó los modelos durante 150 minutos con cada método, se registraron parámetros hemodinámicos, metabólicos-gasométricos cada 30 minutos, donde se estipulan 5 tiempos (de T1 a T5).

En la AVMc se estipularon los siguientes parámetros iniciales: PEEP 5cmH₂O, PIM para generar VC de 8-10 ml/kg. FR inicial 18-20 rpm al utilizar AVMc, con FiO_2 de 1. En situaciones en las que utilizamos VG (4-6 ml/kg), comenzamos con FR de 30 rpm.

Por otro lado, en el grupo correspondiente al CPAP-VAFO, los parámetros iniciales son: PMVA 10-12 cmH₂O, FR de 5-6 HZ, VG a 4-5 ml/kg, FiO_2 de 1.

Al finalizar la jornada experimental se llevó a cabo la eutanasia por medio de inyección iv de KCl 20 mEq y Tiopental, se registra el cese latidos cardíacos y verificación con caída de onda PAS. El material a descartar se coloca en bolsa de desechos hospitalarios y es llevado a freezer aislado para posterior retiro de residuos biológicos de experimentación.

Los datos obtenidos de este estudio experimental, son controles del proyecto “*Manejo hemodinámico respiratorio en patología hipóxica y aspirativa meconial del recién nacido, utilizando un modelo de cerdo*”. Mediante métodos estadísticos llevamos a cabo el análisis de los datos según nuestros objetivos.

La distribución de los parámetros evaluados durante el estudio es de tipo normal, por lo que se realizó el análisis de las variables cuantitativas por la aplicación del test estadístico ANOVA (análisis de varianza) one way y/o two way según corresponda, los resultados fueron expresados en medias con sus respectivos desvío estándar. El programa estadístico que se utilizó fue GraphPad PRISM 5 (GraphPad Software, San Diego, USA), para aplicación de los estadísticos. Se realizará estudio de la variabilidad por medio de la aplicación del coeficiente de variación. Se acepta como significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS:

Para garantizar la equivalencia del inicio de los diferentes grupos de animales, se verificó que los grupos en estudio fueran homogéneos, dado que al realizar el análisis de los parámetros ventilorespiratorios, metabólicos y hemodinámicos en T0 no presentaron diferencias significativas.

Un procedimiento altamente invasivo que podría haber generado desestabilización fisiológica fue la toracotomía, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la hemodinamia, aunque sí en la ventilación asociada a la paCO_2 .

En cuanto a la monitorización de los parámetros basales metabólicos (pH, HCO_3 , paCO_2 y lactato) y hemodinámicos (FC y PAS) no difirieron significativamente para todos los grupos en ninguno de los tiempos. Los valores de resumen y desvío de dichos parámetros, tomando juntos los datos de todos los grupos, se muestran en la tabla.

En Parámetros	Medias (SD) en T0	Medias (SD) en T5
PAS (mmHg)	68 +/- (13)	66 +/- (10)
FC (cpm)	142 +/- (23)	137 +/- (17)
Temperatura (°C)	39,1 +/- (1,0)	39,0 +/- (0,4)
pH	7,19 +/- (1,00)	7,4 +/- (0,10)
Sat O ₂ (%)	96 +/- (3)	95 +/- (2)
paCO ₂ (mmHg)	44 +/- (9)	43 +/- (12)
Lactato (mg/dL)	2,0 +/- (1,0)	1,3 +/- (1,0)
Bicarbonato (mEq/L)	28 +/- (3)	27 +/- (3)

Tabla 1. Media, desvío estándar generales en T0 y T5. En todos los parámetros se obtuvo valor $p > 0,05$ (no significativo).

Además se analizaron los diferentes parámetros ventilatorios a lo largo del experimento en los que se encontraron diferencias entre los grupos, obteniendo los siguientes resultados:

En la figura 1, se muestra que los grupos del C al F (todos grupos con CPAP) alcanzan niveles significativamente mayores de paCO_2 al inicio de la aplicación del método ventilatorio no invasivo, en comparación con los grupos A y B ($p < 0,05$). Sin embargo, se comprobó que todos los grupos llegan al final (T5) con valores similares de paCO_2 sin diferencias significativas entre ellos. Se realizó el análisis del comportamiento de la paCO_2 dentro de cada grupo, donde el único grupo que mostró diferir significativamente en función del tiempo fue el grupo F, mostrando una caída de sus valores de paCO_2 desde T1 a T5.

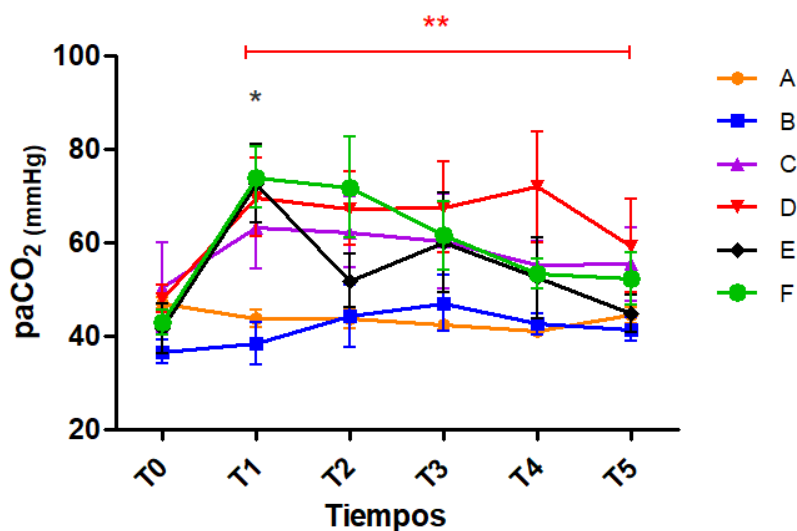


Figura 1. Comportamiento de la paCO_2 (mmHg) en función del tiempo. Las letras identifican a los grupos: A: AVM tórax cerrado sin VG, B: AVM tórax cerrado con VG, C: VAF-CPAP tórax abierto sin VG, D: VAF-CPAP tórax abierto con VG, E: VAF-CPAP tórax cerrado sin VG, F: VAF-CPAP tórax cerrado con VG. Se representa con * el tiempo en que difieren significativamente los grupos AVMc vs los grupos CPAP ($p < 0,05$). Con ** se indica las diferencias significativas dentro del grupo F. Se utilizaron medias y error estándar (EE).

Se analizaron las PVMA de cada grupo en función del tiempo, donde se encontraron diferencias significativas en todos los tiempos (a partir de T1): entre los grupos A y B contra todos los demás grupos. A su vez, entre los grupos C y E contra los D y F. En la siguiente gráfica se observa que la PMVA se eleva en todos los grupos en los que se aplicó CPAP (C a F), sin embargo, distinguimos que se diferencian según posean VG (D y F) requiriendo aquí la mayor PMVA a lo largo del experimento o no posean VG (C y E) en una PMVA intermedia, independientemente si tienen tórax abierto o cerrado.

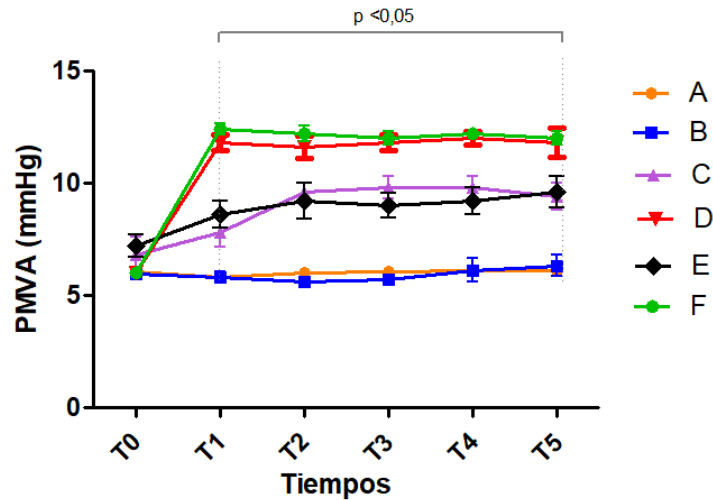


Figura 2. PMVA en función del tiempo. Las letras corresponden a los grupos a: A: AVM tórax cerrado sin VG, B: AVM tórax cerrado con VG, C: VAF-CPAP tórax abierto sin VG, D: VAF-CPAP tórax abierto con VG, E: VAF-CPAP tórax cerrado sin VG, F: VAF-CPAP tórax cerrado con VG. Se utilizaron medias y error estándar (EE).

Con respecto al IO, se reitera el hecho que fue menor en los grupos con AVMc ya que los grupos A y B mostraron diferencias significativas en todos los tiempos con el resto de los grupos, con excepción del T5 donde el único grupo que permaneció con valores significativamente elevados fue grupo D, el cual corresponde a CPAP con tórax abierto y VG, aunque se observa una tendencia a descender con el transcurso del experimento, como ocurre con todos los grupos en los que se aplicó CPAP.

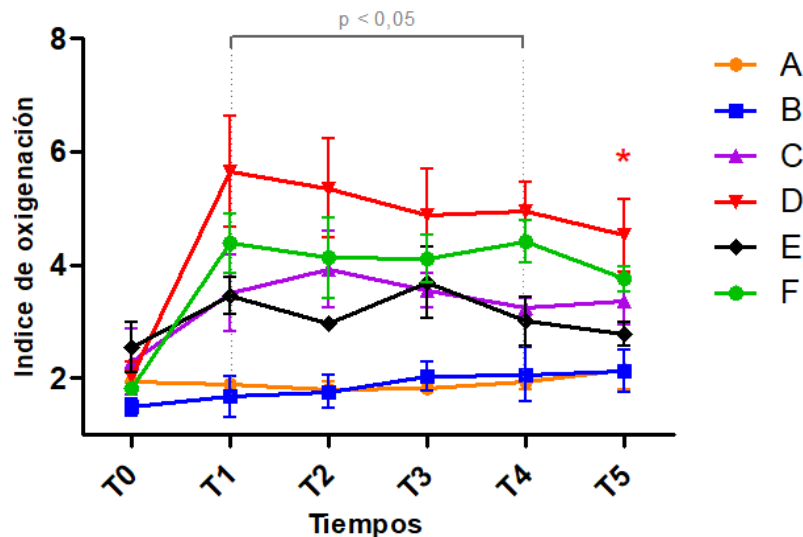


Figura 3. Índice de oxigenación en función del tiempo. Las letras identifican a los diferentes grupos de modos ventilatorios correspondiendo: A: AVM tórax cerrado sin VG, B: AVM tórax cerrado con VG, C: VAF-CPAP tórax abierto sin VG, D: VAF-CPAP tórax abierto con VG, E: VAF-CPAP tórax cerrado sin VG, F: VAF-CPAP tórax cerrado con VG. Se marca con * T5 ($p < 0,05$) para grupo D vs los grupos AVMc. Se utilizaron medias y error estándar (EE).

Se calculó el índice de variabilidad de los parámetros FiO_2 y VG en función del tiempo, para los diferentes modos de AVMc y CPAP-VAFO:

MODOS VENTILATORIOS	PORCENTAJE (%)
Grupo A	4.70%
Grupo B	6.51%
Grupo C	27.22%
Grupo D	10.65%
Grupo E	11.81%
Grupo F	23.05%

Tabla 2. Coeficiente de variación FiO_2 en función del tiempo.

MODOS VENTILATORIOS	PORCENTAJE (%)
Grupo B	0.00%
Grupo D	10.03%
Grupo F	10.36%

Tabla 3. Coeficiente de variación VG en función del tiempo.

Finalmente, el grupo de estudio recibió entrenamiento durante 4 a 6 horas semanales en un período de 4 meses en manejo de animales de experimentación, preparación del modelo, recolección de datos, colocación de vías, toracotomía, preparación y administración de fármacos. Así mismo, en el uso y lectura de los métodos y equipos de monitorización continua.

DISCUSIÓN:

El biomodelo porcino es comparable con la anatomía, histología y fisiología humana, sobre todo en lo que respecta a la fisiología cardiorrespiratoria. Esto hace que los resultados obtenidos tengan un valor traslacional a la práctica clínica. ⁽³⁾

Teniendo en cuenta la bibliografía internacional ⁽¹⁷⁾ donde se estudia el efecto del VAFO sobre el lavado del paCO_2 , se esperaba comprobar que dicho efecto en la combinación de modo CPAP-VAFO lave más CO_2 que AVMc de forma no invasiva, y por tanto, se mantuvieran con parámetros menores de paCO_2 a lo largo del estudio. Sin embargo, se observó un ascenso abrupto de la paCO_2 en la transición de AVMc al método ventilatorio CPAP-VAFO llegando incluso a valores de hipercapnia. Se asume que esta respuesta está dada como consecuencia directa de la manipulación durante la extubación y a la disminución del espacio muerto instrumental dado por los cambios de la estrategia ventilatoria. A su vez, tras la modificación de los parámetros (FR y VC) implicados en el lavado de paCO_2 para apoyar la adaptación al cambio, en un animal con características anatómicas nasofaríngeas diferentes al humano, se logra generar un descenso progresivo en los niveles paCO_2 para CPAP-VAFO, concordando, a lo largo del experimento, con lo reportado en la bibliografía ⁽²⁰⁾ esto es adjudicado al efecto positivo de la alta frecuencia en su alta capacidad de lavar la paCO_2 .

La situación al final del experimento, en los animales que pertenecían a grupos de CPAP, puede ser considerada una hipercapnia permisiva ($\text{pH} > 7,2$) y finalmente obteniendo resultados similares con AVMc⁽²¹⁾. A su vez la combinación con el modo CPAP nos permitió lograrlo sin la invasividad de la IOT, disminuyendo los riesgos de volutrauma implicados en el uso de la AVMc, coincidiendo con la bibliografía al respecto ⁽¹⁴⁾.

Nuestros resultados coinciden con la bibliografía en estudios previos ⁽²²⁾ en modelos animales, donde el animal logra una completa estabilidad al llegar a un nuevo equilibrio sin asociar la invasividad, si bien se evaluó en conejos, la respuesta asociada a VAFO en contraposición con AVMc tiene el mismo comportamiento. La VAFO, es un método ventilatorio que utiliza frecuencias suprafisiológicas, por ende, mayores que las de la AVMc. A su vez, moviliza VC menores que está última, encontrando diferencias en la relación de ambos parámetros, siendo en la VAFO el VC inversamente proporcional a la frecuencia, mientras que en la AVMc son directamente proporcionales. La VAFO permite oxigenar al neonato de forma efectiva, debido a una mezcla eficaz de gases administrados por el ventilador y exhalados por las vías respiratorias, en contraposición a la ventilación mecánica. La eficacia de la VAFO se explica por la administración de VC pequeños, a FR suprafisiológicas, que permite una oxigenación eficaz a expensas de un menor daño pulmonar. ⁽²³⁾

En el análisis del IO se observó que al colocar CPAP-VAFO se generó un aumento abrupto del mismo en contraposición con los AVMc, que luego se mantuvo constante hasta T4. Sin embargo al llegar a T5 se logran asemejar, a excepción del grupo D correspondiente a CPAP-VAFO tórax abierto con VG, que mantuvo diferencias significativas con todos los grupos AVMc (A y B). En estos resultados pueden estar interviniendo tanto la toracotomía como el VG. Asociamos que la demora del grupo D en alcanzar los valores finales de los grupos AVMc, estaría relacionada con la presencia del tórax abierto, dado que es lo que difiere con el grupo F, con quien no tuvo diferencias en el comportamiento y, sin embargo, logra alcanzar valores similares a AVMc en T5. Lo cual para verificar lo antes mencionado se necesitaría extender el tiempo de experimentación y comprobar que al continuar con la tendencia que venía mostrado logre finalmente igualarse a los valores obtenidos en los demás grupos. A su vez, se plantea que el VG sea quien favoreció aún más esta demora, ya que a la hora de valorar el comportamiento de los grupos CPAP-VAFO, las diferencias significativas observadas en el IO se dan entre los grupos C y E contra los D y F. Se observa que estos últimos son los que corresponden a los grupos con VG, que presentan un mayor IO, lo que de alguna forma los aleja más de los valores alcanzados en T5 por todos los demás grupos.⁽²⁴⁾

Se plantea que el mayor IO en los grupos con VG se podrían deber a que la capacidad de entrega constante de volúmenes con el VG asociado a los bajos volúmenes utilizados por el VAFO, obligue al equipo a ajustar otros parámetros para asegurar una buena oxigenación, es aquí donde entra en juego la variación de las presiones en cada ventilación, lo que conlleva mayores requerimientos en la PMVA, el principal determinante del IO.

A su vez, se encontró que CPAP-VAFO con respecto a AVMc requiere mayores niveles de PMVA y de FiO_2 dado por el modo utilizado, esto puede deberse a las diferencias en el sitio en que se aplica cada modo ventilatorio, en el que el CPAP-VAFO implica tolerar mayores fugas de presión (nasofaríngeas) en comparación con la AVMc que aplica a nivel traqueal la modalidad ventilatoria y se mantiene en circuito de presión cerrado. Así mismo CPAP-VAFO tiene alta variabilidad de la FiO_2 en respuesta a estos cambios, pudiendo los mismos motivos anatómicos que conducen a una mayor mezcla del gas del ventilador con el aire ambiente respecto a la AVMc. Observamos que AVMc nos permite tener un mayor control de los parámetros ventilatorios con respecto a CPAP-VAFO, en este sentido un elemento de valor que nos ayuda a comprender la variabilidad es el análisis de los coeficientes de variabilidad de FiO_2 y VG obtenidos, siendo este último un reflejo de la necesidad de regulación del mismo por parte del investigador a lo largo del estudio, esto se asemeja a lo obtenido en estudios similares⁽²⁵⁾ donde la variabilidad de dichos parámetros es parte de la estabilización del modelo, obteniendo la misma oxigenación para ambos modelos al finalizar la ventilación.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVA:

A partir de estos resultados obtenidos destacamos que se trabajó con un modelo experimental que en condiciones basales comparables permitió aplicar y evaluar diferentes estrategias ventilatorias, con tórax abierto o tórax cerrado, y en las que se estabilizaron al final de experimento los valores más relevantes de la ventilación, siendo similares a los parámetros basales, en pulmón sano.

A la luz de la evidencia actual y de nuestros resultados, al comparar CPAP-VAFO con AVMc y a pesar de que el CPAP-VAFO presenta al inicio mayores requerimientos ventilorrespiratorios, después de 150 minutos logra los mismos valores basales que AVMc. La combinación con CPAP evita indiscutiblemente la invasividad de la IOT, disminuyendo la iatrogenia generada por la misma y el riesgo de daño respiratorio asociado al uso de AVMc. Por lo tanto, podemos afirmar que es una técnica segura que permite el manejo del RN bajo modelo experimental tanto con la alta frecuencia como con el CPAP y en la combinación de ambos.

Si bien excede los objetivos de este estudio, se sugiere el análisis de muestras extraídas de cerebro, corazón y pulmón de los cerdos utilizados, para evaluar los marcadores inflamatorios, cambios estructurales e histológicos después de cada estrategia ventilatoria.

En el mundo se tiende a una menor invasividad y esta técnica aún novedosa y poco extendida, podría ser evaluada en pulmón dañado como elemento de evidencia para su potencial aplicación clínica en neonatos.

Finalmente, la formación de equipos de investigadores en el trabajo con animales de experimentación y este tipo de modelos animales, requiere de una larga curva de aprendizaje para poder contemplar diferentes aspectos relacionados a la generación de conocimiento a partir del mismo. La mayoría de estos aspectos, debido a la similitud fisiológica y anatómica del modelo de cerdo con el neonato humano, tienen una relación directa con el manejo que se realiza en la clínica, en pacientes que requieren cuidados especializados. ⁽³⁾ En este sentido los estudiantes que llevaron adelante el presente trabajo, recibieron un entrenamiento básico en el manejo experimental, y complementaron su formación clínica, pudiendo analizar las situaciones de cada experimento, fortaleciéndose con este modelo que es de utilidad en la simulación de situaciones clínicas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos: Al Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas “Doctor Manuel Quintela”, a los docentes y posgrados del Departamento de Neonatología y a la Granja “La familia”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yllescas Medrano col, E., Yllescas Medrano, E., Rosa María Aguilar Monroy, S., Alberto Fernández Carrocera, L., Ángel Guzmán Reyes, L., & Salinas Ramírez, V. (2002). Complicaciones ventilatorias en neonatos de pretérmino tratados con dos modos de ventilación asistida. In *Perinatol Reprod Hum* (Vol. 16).
2. Suárez Quinde, C., Suárez Lima, G. J., & Suárez Bastidas, J. S. (2019). Asistencia ventilatoria mecánica invasiva y su influencia en la morbimortalidad neonatal. *Ciencia Digital*, 3(3), 83–97. <https://doi.org/10.33262/cienciadigital.v3i3.614>
3. Fernández, L., Velázquez, M., Sua, L. F., Cujíño, I., Giraldo, M., Medina, D., Burbano, M., Torres, G., Muñoz-Zuluaga, C., & Gutiérrez-Martínez, L. (2019). The porcine biomodel in translational medical research: From biomodel to human lung transplantation. *Biomedica*, 39(2). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.3820>
4. AK AK, Anjum F. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI). 2021 Jun 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 33085391.
5. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N, Belik J, Santos M, Tendillo F. New Ventilator Strategies: High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Volume Guarantee. *Am J Perinatol*. 2018 May;35(6):545-548. doi: 10.1055/s-0038-1637763. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29694993.
6. Vinod K. Bhutani. Cap 4: Respiración espontánea. Steven M. Donn-Sunil K. Sinha.. *Manual de asistencia respiratoria en Neonatología*. 2da edición. 2008. Pág: 35-41.
7. Win Tin. Cap 6: Oxigenoterapia. Steven M. Donn-Sunil K. Sinha.. *Manual de asistencia respiratoria en Neonatología*.. 2da edición. 2008. Pág: 48-51.
8. Anton H. L. C. Van Kaam. Vinod K. Bhutani. Cap 8: Mecánica y características energéticas pulmonares. Steven M. Donn-Sunil K. Sinha.. *Manual de asistencia respiratoria en Neonatología*. 2da edición. 2008. Pág: 56-65.
9. Martínez Jaraíz J. Adaptación respiratoria y circulatoria a la vida extrauterina [Respiratory and circulatory adaptation to extrauterine life]. *Rev Clin Inst Matern Lisb*. 1965 Jul-Dec;16(62):5-22. Portuguese. PMID: 5326992.
10. GUTIERREZ MUNOZ, Fernando. Ventilación mecánica. *Acta méd. peruana* [online]. 2011, vol.28, n.2 [citado 2021-11-20], pp.87-104. Disponible en:

- <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000200006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1728-5917.
11. Colm P. Travers, Waldemar A. Carlo, Namasivayam Ambalavanan, Robert L. Chatburn. Cap 9: Principios básicos de la ventilación mecánica. Steven M. Donn-Sunil K. Sinha.. Manual de asistencia respiratoria en Neonatología. 2da edición. 2008. Pág: 66-75.
 12. Martin Keszler. Cap 39: Ventilación con volumen garantizado. Steven M. Donn-Sunil K. Sinha.. Manual de asistencia respiratoria en Neonatología. 2da edición. 2008. Pág: 243-247.
 13. FERRERO R, GERARDO. XII. Modos ventilatorios en ventilación no invasiva. Rev. chil. enferm. respir. [online]. 2008, vol.24, n.3 [citado 2021-11-20], pp.240-250. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482008000300012&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0717-7348. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482008000300012>.
 14. Elorza, D., Sánchez, A. M., & Pérez, J. (2009). Ventilación mecánica neonatal. Anales de Pediatría Continuada, 7(1), 8–15. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(09\)70445-7](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(09)70445-7)
 15. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A. CPAP review. Eur J Pediatr. 2012 Oct;171(10):1441-8. doi: 10.1007/s00431-011-1648-6. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22173399.
 16. Tartabull Poutriel Kiopper, Rodríguez López Aquiles, Nicolau Pestana Elizabeth, González Martínez Francisco. Ventilación de alta frecuencia: una opción terapéutica del Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto. AMC [Internet]. 2010 Abr [citado 2021 Nov 12] ; 14(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000200019&lng=es.
 17. Mukerji A, Dunn M. High-Frequency Ventilation as a Mode of Noninvasive Respiratory Support. Clin Perinatol. 2016 Dec;43(4):725-740. doi: 10.1016/j.clp.2016.07.008. PMID: 27837755.
 18. Reese H. Clark. Cap 43: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria. Steven M. Donn-Sunil K. Sinha.. Manual de asistencia respiratoria en Neonatología. 2da edición. 2008. Pág: 270-276.
 19. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. Dtsch Arztebl Int. 2019 Mar 8;116(11):177-183. doi: 10.3238/arztebl.2019.0177. PMID: 31014448; PMCID: PMC6503172.
 20. Arias, D., Vásquez, P., León, A., Ruales, C., & Pérez, J. (2016). Ventilación de alta frecuencia oscilatoria en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Hospital de San

- José, Bogotá DC, Colombia. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 25(3), 151–155.
<https://doi.org/10.1016/j.reper.2016.02.015>
21. Contreras, M., Hassett, P., & Laffey, J. G. (2010). Is Permissive Hypercapnia Helpful or Harmful? In *Evidence-Based Practice of Critical Care* (pp. 100–105). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5476-4.00016-X>
 22. Piva, D. J., Chatrkaw, P., Choong, K., Frndova, H., & Cox, P. (2000). Ventilación de alta frecuencia por oscilación comparada a la ventilación mecánica convencional asociada a reposición de surfactante en conejos. In *J Pediatr (Rio J)* (Vol. 76, Issue 5).
 23. Pillow, J. (2016). *High-Frequency Oscillatory Ventilation: Theory and Practical Applications*.
 24. DONOSO F., Alejandro et al. Uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria en pacientes pediátricos. *Rev. chil. pediatr.* [online]. 2002, vol.73, n.5 [citado 2021-11-21], pp.461-470. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000500003&lng=es&nrm=iso. ISSN 0370-4106. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000500003>.
 25. Belenguer-Muncharaz A, Mateu-Campos L, González-Luís R, Vidal-Tegedor B, Ferrándiz-Sellés A, Árguedas-Cervera J, Altaba-Tena S, Casero-Roig P, Moreno-Clarí E. Non-Invasive Mechanical Ventilation Versus Continuous Positive Airway Pressure Relating to Cardiogenic Pulmonary Edema in an Intensive Care Unit. *Arch Bronconeumol.* 2017 Oct;53(10):561-567. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.005. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28689679.