

Ciclo de Metodología Científica II-2023

Valoración de la respuesta hemodinámica en un modelo de cerdo recién nacido, utilizando software CONTINE®.

Investigadores: Farez Betina¹, Pereyra Josefina ¹, Rivero Cecilia¹, Rodríguez Melissa¹, Rojas Victoria ¹, Scorza Lucio ¹.

Orientadores: Dra. Abella Pilar², Dr. Badía Martín ², Dra. Blasina Fernanda ², Dra. Cabral Tamara², Dra. Farías Lucía², Lic. Fernández Cecilia², Dr. Moraes Leandro³, MSc. Vaamonde Lucía ², Ing. Yelichich Bernardo³.

Filiaciones:

1. Ciclo de Metodología Científica II 2023-Facultad de Medicina Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
2. Unidad Académica de Neonatología, Hospital de Clínicas.
3. Unidad Académica de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas.

Instituciones participantes: Unidad Académica de Neonatología, Hospital de Clínicas.

Número de grupo: 64

Índice contenidos

Resumen..... 2

Objetivos.....8

Metodología.....9

Resultados.....12

Discusión.....19

Conclusiones y perspectivas..... 21

Referencias Bibliográficas..... 23

Agradecimientos..... 25

Anexos..... 26

Resumen

Introducción: La asfixia perinatal es una de las principales causas de morbilidad en los recién nacidos. En vista a mejorar el tratamiento y supervivencia de los pacientes que padecen este evento se utilizan modelos experimentales en animales que simulan esta patología. La extensión del uso de herramientas de monitorización multimodal que se emplean en la clínica al área de investigación resulta útil para aumentar el poder de interpretación y análisis de los datos obtenidos.

Objetivos: Valorar de manera integrada y sincronizada, a través del uso de CONTINE[®], diferentes variables de la circulación sistémica, pulmonar y cerebral que permitan analizar el impacto del daño pulmonar y las diferentes estrategias ventilatorias en un modelo de cerdo recién nacido.

Metodología: 22 cerdos recién nacidos fueron incluidos en el estudio. Se anestesiaron, ventilaron y prepararon quirúrgicamente. A 6 cerdos se les indujo daño pulmonar combinando aspiración de meconio y ácido oleico sistémico. Posteriormente fueron asignados a uno de los siguientes grupos: control asistencia ventilatoria mecánica (AVMc), ventilación de alta frecuencia oscilatoria (HFO) con y sin volumen garantizado. Cada técnica se aplicó durante 2 horas y 30 minutos realizando comparando parámetros ventilo-respiratorios, hemodinámicos y metabólicos. Se utilizó la aplicación CONTINE[®] para la adquisición de las variables hemodinámicas (50 datos/segundo) de manera continua. Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa RStudio[®], el análisis estadístico se realizó con GraphPad PRISM 8.02.

Resultados y Conclusiones: La utilización de la herramienta CONTINE[®] permitió la mejora y enriquecimiento en la adquisición, procesamiento y análisis de variables hemodinámicas fundamentales. Así como el cálculo de diferentes índices de manera continua. Las diferentes modalidades ventilatorias fueron exitosas en mantener la oxigenación en situación de animales sanos o con patología respiratoria, así como el lavado de CO₂, y mostraron el comportamiento de los parámetros hemodinámicos fundamentales como FC, presiones sistémica y pulmonar. Asimismo nos permitió analizar la autorregulación cerebral a lo largo del experimento.

Palabras clave: Ventilación no invasiva; Recién nacido; modelo experimental animal; Hipertensión pulmonar; Plataforma de monitoreo multimodal; Alta frecuencia ventilatoria.

Abstract

Introduction: Perinatal asphyxia is one of the leading causes of morbidity and mortality in newborns. In an effort to improve the treatment and survival of patients experiencing this event, experimental animal models simulating this pathology are employed. Extending the use of multimodal monitoring tools from clinical settings to research proves useful in enhancing the interpretation and analysis of collected data.

Objectives: To comprehensively and synchronously assess, using CONTINE®, different variables of systemic, pulmonary, and cerebral circulation, enabling the analysis of the impact of lung damage and various ventilatory strategies in a newborn pig model.

Methodology: 22 newborn pigs were included in the study. They were anesthetized, ventilated, and surgically prepared. Lung damage was induced in 6 pigs through a combination of meconium aspiration and systemic oleic acid administration. Subsequently, they were assigned to one of the following groups: mechanical ventilatory support (MV), high-frequency oscillatory ventilation (HFO) with and without guaranteed volume. Each technique was applied for 2 hours and 30 minutes, comparing ventilatory, hemodynamic, and metabolic parameters. CONTINE® was used for continuous acquisition of hemodynamic variables (50 data/second). RStudio® was employed for data processing, and statistical analysis was performed using GraphPad PRISM 8.02.

Results and Conclusions: The use of CONTINE® facilitated improvement and enrichment in the acquisition, processing, and analysis of fundamental hemodynamic variables, along with continuous calculation of different indices. Various ventilatory modalities were successful in maintaining oxygenation in situations involving healthy or respiratory-compromised animals, as well as CO₂ clearance, revealing the behavior of key hemodynamic parameters such as heart rate, systemic, and pulmonary pressures. Additionally, it allowed for the analysis of cerebral autoregulation throughout the experiment.

Key words: Noninvasive ventilation; Infant, newborn; animal model, experimental; Pulmonary hypertension; Multimodal monitoring platform; High-frequency ventilation.

Introducción

La asfixia perinatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de los recién nacidos a nivel mundial (1). Actualmente existe una tasa de mortalidad infantil por asfixia de 6,3/1000 nacidos vivos (2). Este evento puede ocasionar aspiración de meconio en la vía aérea, lo cual desencadena un proceso fisiopatológico complejo conocido como síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (por sus siglas SALAM)(3).

El SALAM es una patología que genera repercusión sistémica, con compromiso hemodinámico y respiratorio. Dicha dificultad, está dada por los componentes que posee el meconio, entre los cuales se destacan bilis, lanugo, enzimas pancreáticas, líquido amniótico, moco, entre otros. El meconio se encuentra en el tracto gastrointestinal del feto a partir de las 16 semanas de gestación, pero recién llega al colon a las 34 semanas, por lo cual, es poco probable que se observe meconio en el líquido amniótico de fetos menores a 37 semanas. Cuando ocurre sufrimiento fetal agudo se produce una ola peristáltica con la posterior relajación del esfínter anal, resultando en pasaje de meconio al líquido amniótico y en algunos casos, la posible aspiración a la vía aérea fetal.

El meconio genera un efecto deletéreo en el tejido pulmonar, ya que la combinación de sus componentes resulta un potente activador de la cascada inflamatoria que inicialmente tendrá como objetivo la reparación tisular, pero dada su perpetuación y severidad determinan injuria epitelial (4,5). Además, tiene un pH ácido aproximado a 7.1 que contribuye a la neumonitis química e inactivación del surfactante, pudiendo producir insuficiencia ventilatoria aguda y obstrucción parcial, que deriva en atrapamiento aéreo (4,6). En el análisis del estado del arte, se ha evidenciado que, el evento principal en el SALAM es el proceso inflamatorio a nivel pulmonar, el cual está relacionado a hiperreactividad del epitelio alveolar debido a la presencia de meconio (6). A nivel celular, el meconio y sus componentes, interactúan con el epitelio alveolar activando el sistema inmunitario, estimulando la producción de especies reactivas del oxígeno y por ende la apoptosis celular (7).

El SALAM puede además generar hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)(4). Este es un trastorno en el cual existe vasoconstricción persistente del lecho sanguíneo pulmonar, manteniendo elevada la resistencia vascular pulmonar (RVP) luego del nacimiento y generando un desequilibrio ventilación/perfusión (V/Q) que determina un grado variable de shunt de derecha a izquierda a través de canales fetales persistentes, como el foramen oval y el conducto arterioso, produciendo así hipoxemia severa (4). La RVP se encuentra elevada debido a un “estado patológico subyacente” de hipoxia alveolar, como

consecuencia de la vasoconstricción pulmonar causada por la cascada inflamatoria generada por el contacto del meconio en el parénquima pulmonar (6). Además de los efectos deletéreos sobre la oxigenación, la alteración en el intercambio gaseoso también genera alteraciones en la ventilación pulmonar con la consecuente hipercapnia.

El tratamiento de este estado fisiopatológico se basa en el soporte adecuado de las funciones hemodinámicas y ventilo-respiratorias del recién nacido. En este sentido uno de los pilares terapéuticos es la asistencia ventilatoria mecánica (AVM), existiendo diferentes modalidades en las cuales se debe balancear el riesgo de daño pulmonar (protectiva vs no protectiva) y la eficacia de cada una de ellas (6). Las necesidades ventilatorias de un paciente dependen en gran medida de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y del tipo de anomalía establecida en el intercambio gaseoso (6). La AVM tiene como finalidad mejorar la oxigenación y ventilación del neonato (6).

Las estrategias de ventilación mecánica incluyen diferentes modalidades ventilatorias, que permiten modificar los diferentes parámetros determinantes de la oxigenación (presión arterial parcial de oxígeno (pO_2)) y ventilación (presión arterial parcial de CO_2 (pCO_2))(6). Cuando se aplica la AVM convencional, se pueden modificar parámetros como la presión media de la vía aérea (PMVA), fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), presión inspiratoria máxima (PIM), presión positiva al final de la espiración (PEEP), tiempo inspiratorio (Ti), frecuencia respiratoria (FR) y volumen corriente (VC)(6). Destacamos dentro de ellos la ventaja de modificar los valores de PEEP, parámetro fundamental para mejorar la insuflación pulmonar ya que mantiene el pulmón reclutado y favorece el intercambio gaseoso (6). Si bien la AVM convencional es una herramienta muy utilizada en la clínica para el manejo de esta patología presenta algunas desventajas, destacándose diversos mecanismos de daño pulmonar:

- Barotrauma: lesión provocada por una presión excesiva en la vía aérea (6).
- Volutrauma: lesión pulmonar generada por un gran volumen entregado por el ventilador para ser soportado por las estructuras pulmonares (6,8).
- Atelectrauma: lesión dada por el colapso y expansión de los alvéolos (6,8).
- Reotrauma: lesión de la vía aérea causada por las fuerzas tangenciales a altas velocidades de flujo aéreo (6).
- Biotrauma: lesión bioquímica y biofísica causada por la liberación de mediadores y células inflamatorias (6).

Otra modalidad más reciente y con una física que se diferencia sustancialmente de la AVM convencional es la ventilación de alta frecuencia, que consiste en la administración de pequeños volúmenes de aire a alta frecuencia (mayor a 1 Hz), con la finalidad de disminuir el daño pulmonar inducido por la AVM convencional con elevada eficiencia en la eliminación del CO₂ (9). Esta modalidad ventilatoria emplea una menor presión transpulmonar y VC menores, reduciendo el riesgo de barotrauma y volutrauma, respectivamente (6). En los últimos años se han descrito nuevos agentes que sumados a esta terapia ventilatoria podrían tener además un efecto terapéutico sobre la HPPRN (citrulina, receptores antagonistas, antagonistas de endotelina)(10). Si bien estas estrategias minimizan la iatrogenia inducida por la AVM convencional no están exentas de ésta en su totalidad. El principal riesgo es la hiperventilación, con consecuente hipocapnia y el potencial daño por vasoconstricción cerebral (4). Asimismo, la ventilación de alta frecuencia puede ser deletérea por la hiperinsuflación pulmonar, generando atrapamiento aéreo y aumento en las presiones intratorácicas, que terminan condicionando la disminución del retorno venoso. Una de las estrategias utilizadas dentro de ésta, es la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (HFO, del inglés high frequency oscillatory ventilation)) (6). La misma consiste en una presión de distensión constante (presión media en la vía aérea respiratorias (PAM)) con variaciones de presión que oscilan alrededor de la PAM a velocidades muy altas (hasta 900 ciclos por minuto), generado a partir de un diafragma que mueve el aire a alta frecuencia. Esto crea pequeños VC, a menudo menores que el espacio muerto con el fin de mejorar el intercambio gaseoso, previniendo oscilaciones de la pared alveolar y promoviendo el reclutamiento pulmonar.

Todos los modos ventilatorios mencionados anteriormente pueden aplicarse en modalidad de volumen garantizado (VG) que consiste en controlar el VC entregado en cada ventilación independientemente de la presión que se requiera para llegar a ese volumen establecido (6).

A su vez las diferentes modalidades ventilatorias, pueden administrarse con distintas interfaces, se destacan la intubación orotraqueal (método invasivo, asociado a diferentes tipos de daño) y el dispositivo de administración de CPAP (método no invasivo) en el cual se aplica la modalidad ventilatoria a través de la una interfase nasal. En los últimos años se ha reportado el uso ventilación de alta frecuencia administrado por interfase nasal (HFO-CPAP). En la bibliografía nacional e internacional se ha descrito que ésta es una modalidad ventilatoria prometedora en el tratamiento de la HPPRN e hipercapnia, concluyendo que la ventilación no invasiva presenta ciertas ventajas en comparación a otras técnicas, debido a la menor injuria

pulmonar inducida, pero aún necesita más investigación (3,11,12). Como ventaja adicional se ha descrito que el uso de esta modalidad disminuye la necesidad de AVM convencional (13,14). El cuidado de los recién nacidos con necesidad de AVM, en cualquiera de sus modalidades, ya sea invasiva o no invasiva, requiere monitorizar de la forma más exacta posible los niveles de oxigenación, las presiones circulatorias, el intercambio gaseoso, obteniendo información acerca del impacto que cada terapéutica ventilatoria genera sobre la perfusión hacia los órganos de toda la economía. Una herramienta valiosa durante la monitorización del recién nacido crítico es la espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS, del inglés near infrared spectroscopy). Este es un método de monitorización de la saturación de oxígeno regional ($rSaO_2$), no invasivo, que brinda información sobre flujo sanguíneo cerebral, la carga de Hemoglobina, el nivel de extracción de oxígeno por parte del tejido, resultando útil tanto en adultos como en recién nacidos (15). Dentro de las ventajas en su uso además de su no invasividad, es de fácil manejo, de monitorización continua y en tiempo real. Es útil también para estimar las variaciones de la pCO_2 en la circulación cerebral durante la ventilación (15).

Para valorar el equilibrio regional entre el suministro de oxígeno y el consumo tisular del mismo, se utiliza la fracción de extracción de oxígeno tisular (FTOE), obtenida a partir de la relación entre la saturación de oxígeno obtenida por pulsioximetría y la $rSaO_2$ cerebral (15).

Para investigar la variabilidad de las respuestas hemodinámicas, así como el impacto de las diferentes terapias ventilatorias en el SALAM, se utilizan diferentes modelos experimentales.

A nivel nacional el grupo de investigación del Área Básica de Neonatología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, ha desarrollado experiencia en el uso de un modelo experimental de cerdo recién nacido, siendo una de sus líneas de investigación la reproducción *in vivo* del daño pulmonar inducido por SALAM para generar HPPRN (15). El modelo porcino es ampliamente utilizado a nivel mundial en el área de la investigación dada su similitud con el humano en cuanto a su anatomía y fisiología cardiorrespiratoria (15,16).

Por otra parte, en las últimas décadas se produjo un aumento creciente en el desarrollo y uso de herramientas informáticas que facilitan el desempeño dentro del área médica y de investigación. En 2005 se desarrolló una aplicación nacional denominada CONTINE® (software y hardware) de monitoreo cerebral y sistémico multiparamétrico desarrollado por ingenieros y médicos uruguayos que consiste en un sistema de adquisición, administración y procesamiento (offline) de señales vitales de pacientes (12). Mediante el mismo es posible exportar las señales adquiridas a una plataforma de manejo de datos para realizar un análisis individual y/o integrado de las variables en estudio (12,13). La capacidad de análisis de eventos de manera

sincronizada, en un paciente a lo largo del tiempo ha sido una enorme ventaja en pacientes neurocríticos, desarrollado por el grupo de Neuromonitoreo de Medicina Crítica del Hospital de Clínicas (17,18). En este trabajo, se ha incorporado esta tecnología al ámbito de la investigación en modelos *in vivo* por primera vez. La finalidad de realizar este trabajo empleando la aplicación CONTINE® y basándonos en la evidencia encontrada, será profundizar sobre el conocimiento de la hemodinamia y la autorregulación cerebral en un modelo experimental *in vivo* en cerdos neonatos con diferentes modalidades ventilatorias aplicadas. Este software mejora la capacidad analítica de la monitorización de las señales hemodinámicas permitiendo la sincronización de las mismas, calculando algunos índices que son de interés para la adecuada interpretación de la hemodinamia (19).

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

- Valorar de manera integrada y sincronizada, a través del uso de CONTINE®, diferentes variables de la circulación sistémica, pulmonar y cerebral que permitan analizar el impacto del daño pulmonar y las diferentes estrategias ventilatorias en un modelo de cerdo recién nacido.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Analizar y evaluar los datos obtenidos mediante el uso de CONTINE®, realizando un análisis integral de las variables en estudio.
- Extender el uso de CONTINE® al universo de la experimentación animal, desarrollando parámetros de monitoreo requeridos por este nuevo campo de investigación.
- Adquirir herramientas de abordaje práctico en el trabajo experimental *in vivo* en un modelo animal.
- Promover la investigación clínico - básica integrada en el Hospital de Clínicas así como la colaboración entre diferentes servicios.

Metodología

MODELO EXPERIMENTAL

Se utilizaron cerdos recién nacidos machos de 48 hs de vida (*Sus scrofa domestica*) y peso entre 1200 y 2000 g obtenidos de un criadero local (Granja “La Familia”).

Para el inicio del experimento, se realizó la inducción anestésica con Ketamina i/m 30 mg/kg. A continuación, se inició monitorización continua de saturación de oxígeno (SatO₂) y registro de frecuencia cardíaca (FC) y temperatura central. Se procedió a la realización de cateterismo arterial para medición de presión arterial sistémica y toma de muestras para gasometrías, y venoso para administración de fluidos. Luego se continuó con la inducción anestésica profunda con dilución preestablecida de Midazolam, Ketamina y Fentanilo. Se administraron antibióticos: Cefradina 100 mg/kg y Gentamicina 4 mg/kg.

Posteriormente, se procedió a la intubación orotraqueal y ventilación con parámetros iniciales del ventilador: frecuencia respiratoria (FR) 20 rpm, PEEP 5 cmH₂O, PIM entre 18 y 20 cmH₂O y FiO₂ 0,21. Luego de alcanzada la estabilización hemodinámica, respiratoria, térmica y ventilo-respiratoria, se realizó toracotomía izquierda con colocación de catéter en el tronco de arteria pulmonar mediante punción a través de la pared del ventrículo derecho, para el registro de la presión arterial pulmonar.

Como resultado de la monitorización invasiva de ambas presiones, sistémica y pulmonar, se obtienen las curvas respectivas, extrayendo el valor sistólico y diastólico de cada una de ellas. A los efectos operativos, se analizó y graficó el valor sistólico, denominándose PAS en el caso de presión arterial sistémica sistólica, y PPS en el caso de presión arterial pulmonar sistólica. Esto es debido a que la presencia de catéteres en la luz arterial, tiene más posibilidades de interferencia en la diástole, por lo que el valor de presión en sístole resulta más confiable.

Para establecer el daño pulmonar se administró por vía endotraqueal una solución de meconio al 5% diluido en líquido amniótico y suero fisiológico, en cuatro alícuotas. Se admitió una dosis adicional en caso de no establecerse daño e HPPRN (ver criterios más adelante). Luego se administraron 200 µL/Kg de la dilución de ácido oleico al 50% en etanol 95% i/v en dos tiempos: inicialmente 2/3 del total y a la hora el 1/3 restante. Se consideraron como criterios de HPPRN cuando la presión pulmonar media alcanzó más del 50% de valor basal previo a la administración de meconio o un aumento de PPS que supere el 80% de la PAS. Se consideró como criterio de daño pulmonar, a un aumento de la pCO₂ mayor a 50 mmHg.

Para evaluar las terapias ventilatorias se adjudicó cada animal, de forma aleatoria, en uno de los seis siguientes grupos de estudio:

A. Grupos **con** daño pulmonar:

A1) Ventilación con AVM convencional administrado por intubación orotraqueal (n=3).

A2) Ventilación de HFO administrado a través de tubo endotraqueal (n=3).

B. Grupos controles (**sin** daño pulmonar):

B1) Ventilación con AVMc invasiva, sin volumen garantizado (AVM sVG) (n=3).

B2) Ventilación con AVMc invasiva, con volumen garantizado (AVM cVG) (n=5)

B3) Ventilación con HFO, sin volumen garantizado (HFO sVG) (n=4)

B4) Ventilación con HFO, con volumen garantizado (HFO cVG) (n=4)

El tiempo de ventilación en cada una de las estrategias ventilatorias, una vez estabilizado el modelo inicialmente, fue de dos horas y media. Por ese motivo, los datos procesados y analizados comienzan 10 minutos antes del ingreso a la estrategia ventilatoria, y posteriormente coinciden con ese período de ventilación específica.

En todos los casos, el objetivo gasométrico fue lograr un $\text{pH} > 7.25$ con una $\text{pCO}_2 \leq 60$ mmHg y una $\text{pO}_2 \geq 40$ mmHg.

Durante el experimento se monitorizaron de manera continua las siguientes variables: presiones arteriales sistémica y pulmonar, SatO_2 , FC, rSatO_2 cerebral (rSatO_{2c}) y rSatO_2 somática (rSatO_{2s}). Todas estas variables fueron adquiridas y almacenadas mediante CONTINE® de forma sincronizada de forma offline, y luego se realizó el análisis individualizado o integrado de estos parámetros y de la FTOE ($(\text{SatO}_2 - \text{rSatO}_{2c}) / \text{SatO}_2$). El estado de la autorregulación cerebral (AC) se valora en función del índice Tox (tissue oxygen reactivity index), que es determinado a partir de rSatO_{2c} (como indicador de flujo sanguíneo cerebral) y presión arterial media (como indicador de presión de perfusión cerebral). Se tomó como valor crítico para este trabajo 0,3, por encima del cual se evidenciará una mala AC (20).

En la Figura 1 se observa un esquema del equipamiento utilizado durante los experimentos (a) y una imagen tomada del Laboratorio (b).

Al finalizar el experimento, se procedió a la eutanasia de los animales con inyección intravenosa de tiopental sódico 200 mg/kg y KCl supra fisiológico (10ml).

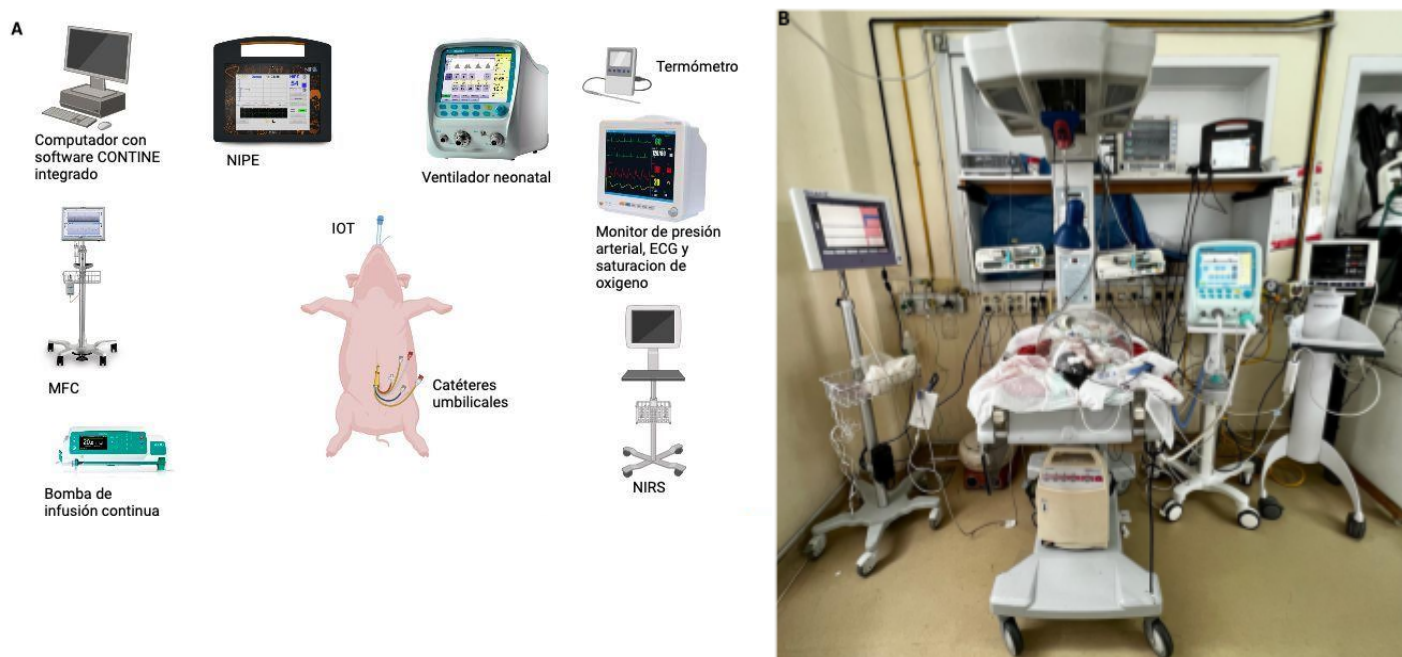


Figura 1: Modelo experimental de cerdo recién nacido. A) Principales equipos utilizados en los experimentos. B) Fotografía del laboratorio experimental.

Fuente: Elaboración propia.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Para el procesamiento inicial de los datos se utilizó RStudio que permite trabajar con una gran volumen de datos. Esto fue necesario debido a que el CONTINE® registra 50 datos por segundo, haciendo que un experimento contenga aproximadamente 1 millón de datos, lo cual torna imposible el uso de otras herramientas de procesamiento. En este sentido se realizaron una serie de scripts (secuencia de comandos) para el análisis y extracción de datos. En primera instancia, se realizó un script para levantar los datos, posteriormente se realizó otro en donde se definió el intervalo del tiempo de la estrategia ventilatoria para cada cerdo, comenzando 10 minutos antes del inicio de la misma, para finalmente sacar artefactos y crear una media móvil para cada parámetro (separando los datos cada 10 seg).

Una vez depurados los datos y obtenidos los valores definitivos de cada parámetro, se procedió al cálculo del FTOE ($(\text{SatO}_2 - r\text{SatO}_{2c}) / \text{SatO}_2$) y Tox (coeficiente de correlación móvil calculado a partir de las variables $r\text{SatO}_{2c}$ y presión arterial sistémica media).

Por último, se generó un data frame, que se trata de un panel bidimensional compuesto por filas y columnas, que permite destacar relaciones entre distintas variables de una serie de datos, del lenguaje de programación Python. Estos datos fueron exportados a excel, en donde

se revisaron y examinaron los datos, eliminando aquellos que no tenían concordancia con el curso de los resultados experimentales, y podrían corresponder a datos adquiridos de manera errónea u otro tipo de artefactos, dado que los monitores pueden tener pérdidas o períodos de mala calidad de señal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa GraphPad PRISM 8.02 (GraphPad Software, San Diego, USA) para análisis de variables y la confección de gráficas. Se realizaron análisis estadísticos para evaluar la existencia de diferencias entre los grupos control en las diferentes variables a analizar, y posteriormente con los grupos de daño pulmonar, mediante ANOVA y test de t Student (datos paramétricos). Se utilizaron test paramétricos y nivel de significación alfa menor a 0,05.

NORMAS ÉTICAS

El estudio se realizó siguiendo los principios éticos que regulan la experimentación animal determinados por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA), la Declaración de Helsinki y la Sociedad Americana de Fisiología. El protocolo experimental fue aprobado por el Consejo de Facultad de Medicina (Exp.070151-000041-22).

Resultados

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL MODELO:

En el estudio se utilizaron 30 cerdos recién nacidos de menos de 48 hs de vida. En 8 de ellos no se obtuvieron la totalidad de los datos debido a que no se completó el tiempo de registro CONTINE® por dificultades de funcionamiento de la herramienta por lo que fueron excluidos tal como puede verse en el flujograma (Figura 2). El peso promedio de los animales utilizados fue 1774 ± 201 g.

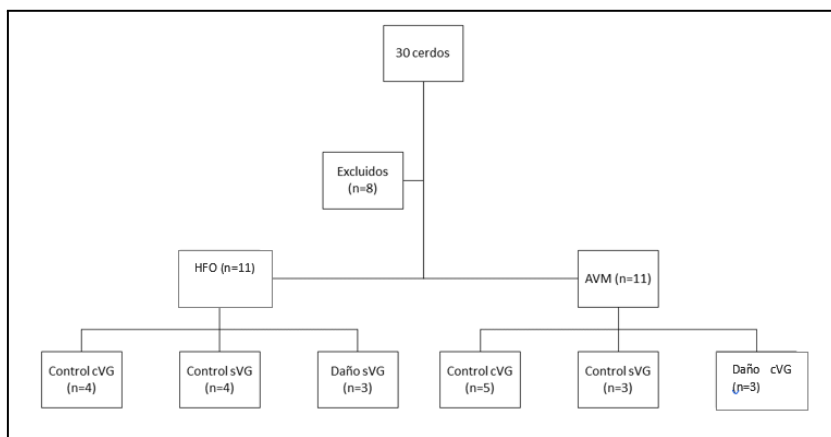


Figura 2: Flujograma de utilización de animales de experimentación.

Fuente: Elaboración propia.

Grupos control

ANÁLISIS HEMODINÁMICO:

En todos los grupos con pulmón sano (control) puede observarse cierta estabilidad de las variables hemodinámicas analizadas durante el tiempo de experimentación. La FC fue el parámetro con mayor variación luego del inicio de la técnica ventilatoria (Figura 3, 4A). Por otro lado, esta se mantuvo durante casi todo el experimento con valores por debajo de 150 lpm en tres de los grupos. Sin embargo, en el grupo HFO control sVG se observa una tendencia al aumento de la misma (por encima de 150 lpm) a lo largo del tiempo (Figura 3C), mientras que en las otras estrategias la FC tiende a volver a los valores basales (Figura 3A,B,D). Con respecto al VG, en los grupos en los que se aplicó el mismo, la FC se mantuvo más estable en relación a los grupos sin VG, siendo la AVM la que mostró mayor estabilidad (Figura 3B).

La PAS, la PPS y la SatO₂ se mantuvieron estables a lo largo de las diferentes estrategias ventilatorias aplicadas (Figura 3).

Al analizar la variabilidad de los datos independientemente del tiempo, en cada uno de los modos ventilatorios, la FC es una variable de elevada variación (Figura 4A), así como la PAS (excepto para HFO control cVG) como se observa en la Figura 4B. La PPS se mantiene en promedio igual o por debajo de 40 mmHg, independientemente de la existencia de daño pulmonar o no (Figura 4C)

AUTORREGULACIÓN CEREBRAL:

La oxigenación regional cerebral evidenciada por NIRSc mostró estabilidad en los cuatro grupos. El valor promedio de NIRSc fue 50%, siendo muy poco variable en la mayoría de los modos ventilatorios, observando algo de variabilidad en el HFO sVG que no resultó en diferencias significativas comparado con los otros modos ventilatorios (Figura 3C). Si bien se observa que HFO control cVG mantuvo un valor promedio más elevado, el análisis estadístico no reveló diferencias significativas.

Por otro lado, el NIRSc se presenta con mayor variabilidad que el NIRSc (Figura 4D y E), al observar la dispersión de los datos independientemente de la dimensión temporal.

Como se explicó anteriormente se utilizaron dos índices con el fin de analizar la autorregulación cerebral. El índice Tox mostró gran variabilidad en todos los grupos, aunque en la mayoría del tiempo de ventilación se mantuvo por debajo de 0.3 punto de corte establecido como normal (Figura 3). En la Figura 4 H se observa, además de la gran variabilidad de los datos

al analizar con independencia del tiempo, que la mayoría de los puntos son negativos, o menores de 0,3, expresando autorregulación normal.

Por otro lado, el FTOE se mostró marcadamente estable en un valor de 0.5. a lo largo del experimento en los diferentes modos ventilatorios (Figura 3), al observar el parámetro con independencia del tiempo puede verse que existe una menor variabilidad global respecto del Tox (Figura 4G) siendo el modo HFO daño sVG el grupo que mayor variabilidad presenta en este parámetro.

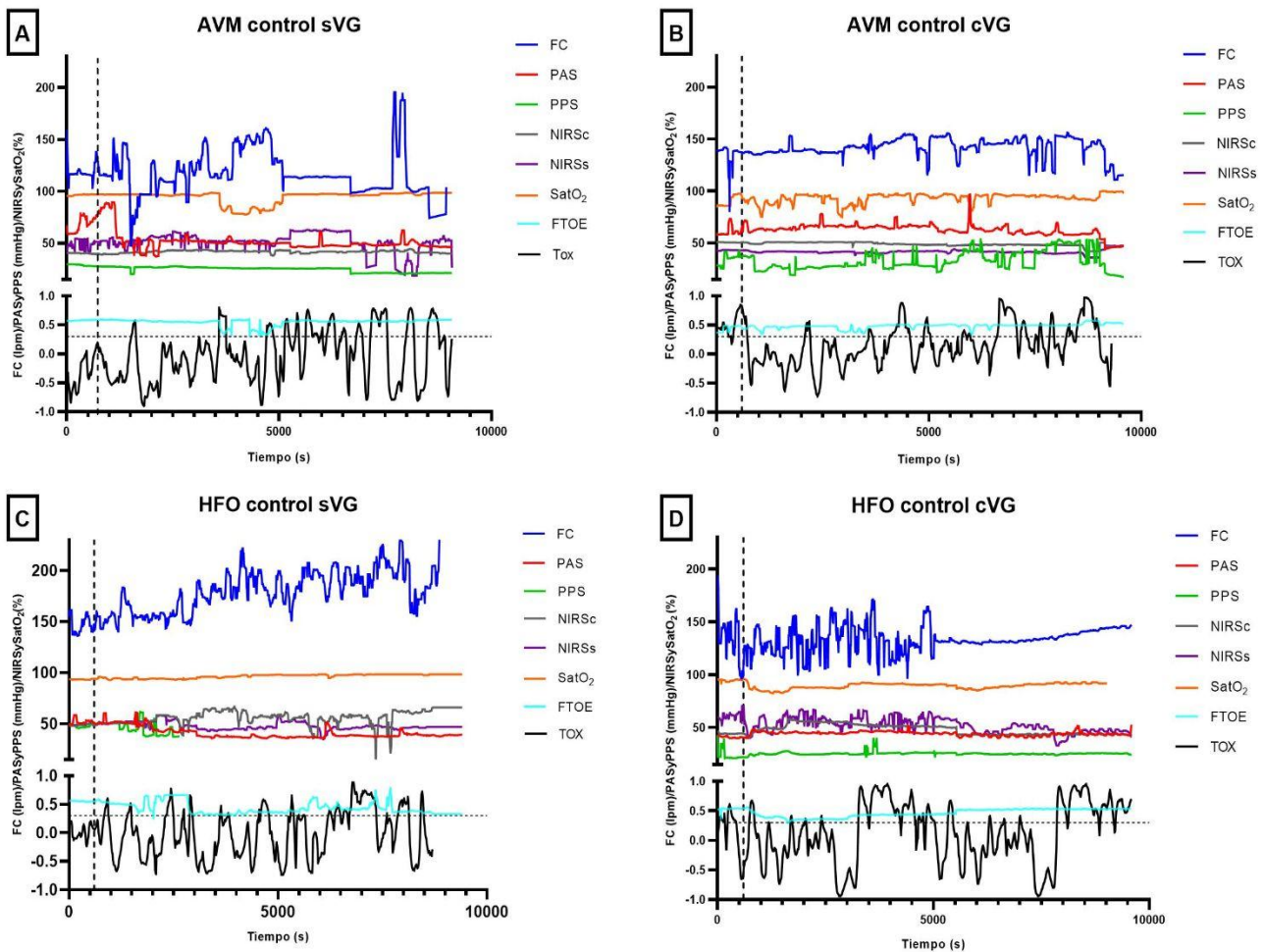


Figura 3: Se muestran los diferentes parámetros evaluados en relación al tiempo para los diferentes grupos control. A) AVM control sVG, B) AVM control cVG, C) HFO control sVG, D) HFO control cVG. Línea punteada vertical: inicio de ventilación.

Fuente: Elaboración propia.

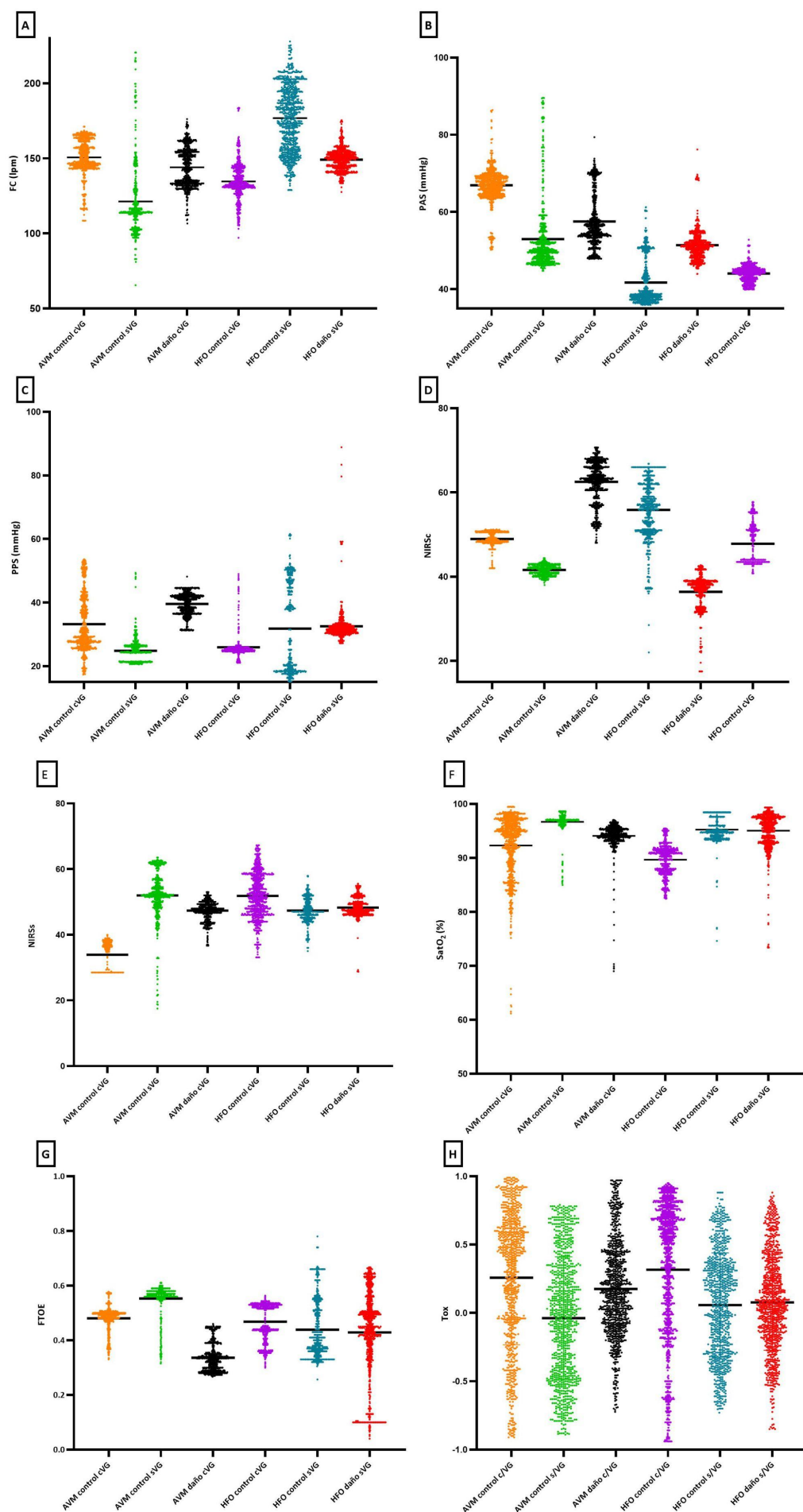


Figura 4: Dispersión de parámetros hemodinámicos para cada grupo A)FC B)PAS C)PPS D)NIRSc E)NIRScs F)SatO₂ G)FTOE H)Tox. Promedio destacado en negro en cada modo ventilatorio.

Fuente: Elaboración propia.

Grupos daño:

ANÁLISIS HEMODINÁMICO:

En los animales con daño se observa que la FC se mantiene por encima de 150 lpm a lo largo del tiempo. En el grupo AVM cVG la FC aumenta al inicio de la ventilación acompañado de un aumento de la PAS (Figura 5A). La SatO₂ cayó transitoriamente en ambos grupos, con una caída más pronunciada en el grupo AVM cVG al iniciar la estrategia ventilatoria, estabilizándose rápidamente. La PPS, que presenta valores similares en ambas modalidades de daños pulmonar, se muestra estable a lo largo del experimento, a pesar de las variaciones observadas en los parámetros FC y PAS (Figura 5A y B).

AUTORREGULACIÓN CEREBRAL:

El NIRSc aumentó en el grupo AVM daño cVG al comenzar la estrategia, mientras se mantuvo estable en el grupo HFO daño sVG. El FTOE se mantuvo constante en aproximadamente 0.5, mostrando estabilidad en AVM daño cVG mientras que en HFO daño sVG varió en torno a este valor a lo largo del tiempo (Figura 5). El Tox presenta elevada variabilidad. En el caso de AVM daño cVG presenta una tendencia a elevarse a lo largo del experimento (Figura 5A), lo cual no se observa en el caso de HFO daño sVG (Figura 5B).

La dispersión de los datos de cada una de las variables en los diferentes modos ventilatorios, independientemente del curso temporal del experimento, fue analizada previamente y se muestra en la Figura 4.

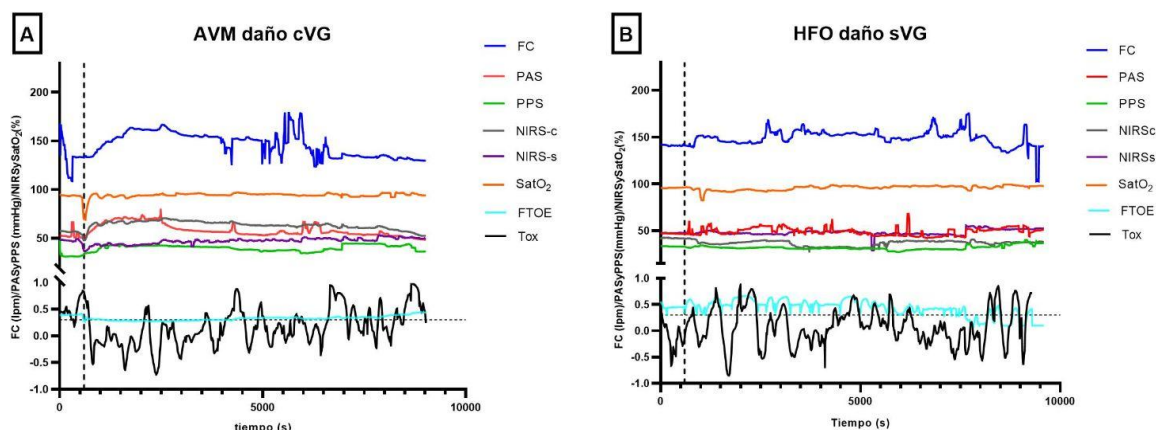


Figura 5: Se muestran los diferentes parámetros evaluados en relación al tiempo para los diferentes grupos de daño.

A) AVM daño cVG B) HFO daño sVG. Línea punteada vertical: inicio de ventilación.

Fuente: Elaboración propia.

NIRS:

Al analizar el NIRS para las diferentes modalidades ventilatorias, en el grupo de AVM daño cVG al inicio de la ventilación, se evidenció un aumento de la variable en estudio por encima de 60%, manteniendo una notoria estabilidad durante los 9.400 segundos de ventilación programada (equivalente a 2 horas, 30 minutos) (Figura 6A). Tanto para los grupos de AVM control cVG y AVM control sVG, los valores de NIRS se mantuvieron estables durante todo el tiempo de registro con valores entre 40 y 50%. Para el grupo de HFO control sVG, se observa que hasta los 2.500 segundos aproximadamente mantuvo una estabilidad del registro, que se modificó en el transcurso del tiempo, presentando oscilaciones muy marcadas entre el 15 y 75 % (Figura 6A). Este grupo fue el que presentó mayor variabilidad en el registro (Figura 4D).

En el grupo HFO control cVG, a partir del inicio de la ventilación, el valor de NIRS sube cercano al 60%, luego se estabiliza hasta los 5.000 segundos, y posteriormente presenta una caída aproximada al 40%. En último lugar, el grupo HFO daño sVG, luego del inicio de la estrategia presentó un descenso menor a 40 %, destacando 3 marcados descensos a valores entre 15 y 30%.

En el caso del NIRSs, en el grupo HFO control cVG a partir del inicio de la estrategia ventilatoria, se observaron oscilaciones de valores de NIRSs muy marcados entre 40 y 70% hasta los 7.500 segundos, observándose luego un descenso brusco con valores de hasta 30% que luego

revierte. Asimismo, el grupo AVM control sVG se comporta de forma similar, pero con caídas menores al 20%. Para el grupo HFO control sVG, se constató una variabilidad de los registros entre 40 y 50%. Los grupos de daño se mantuvieron durante gran parte del registro entre 40 y 50%, mostrando sobre el final de la ventilación ascensos cercanos al 60%. Finalmente, para el grupo AVM control cVG se observan valores de NIRScs estables de entre 30-40% a lo largo del experimento, siendo el grupo que exhibe menos oscilaciones (Figura 6B). El análisis estadístico reveló que existen diferencias significativas entre todos los grupos ($p < 0,05$).

A grandes rasgos, los trazados de la Figura 6A que corresponden a los distintos grupos ya mencionados, presentaron valores de NIRScs menos variables a lo largo de la ventilación en comparación a los de la Figura 6B, evidenciando fluctuaciones marcadas para registros de NIRScs durante todo el período de ventilación experimental.

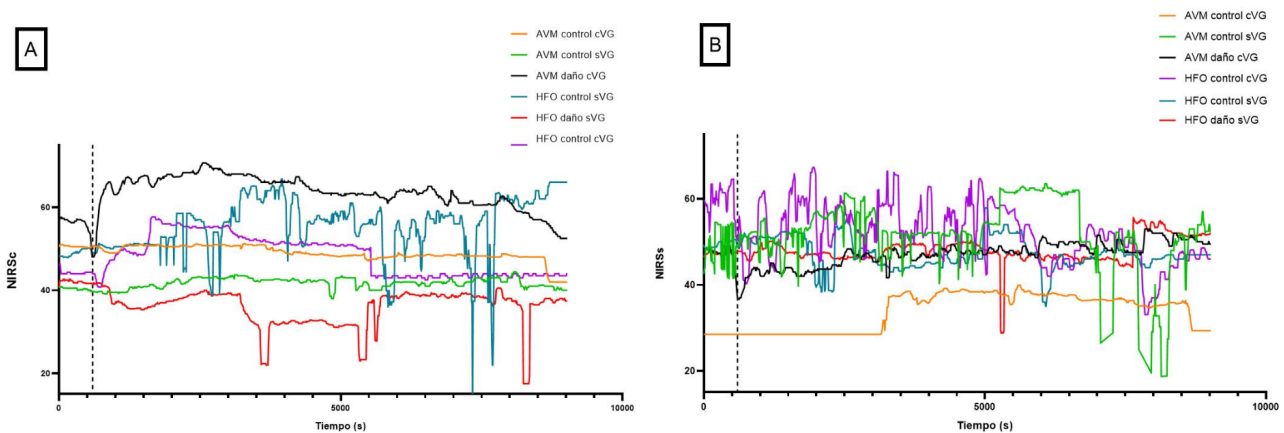


Figura 6. Registro de saturación regional cerebral y somática para los diferentes grupos evaluados a lo largo del experimento. A) NIRSc cerebral (NIRSc). B) NIRScs somático (NIRScs). Línea punteada vertical: inicio de ventilación.

Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS DE VARIABLES GASOMÉTRICAS:

Se analizaron los parámetros gasométricos pH, pO_2 y pCO_2 (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas cuando se analizó el comportamiento de las variables a lo largo del tiempo (intragrupo). No se encontraron diferencias significativas de los valores de pH, pO_2 y pCO_2 entre los grupos al comparar el tiempo basal y final ($p > 0,05$).

Cuando se realizó el análisis estadístico entre los distintos grupos, se observaron diferencias entre el valor basal y el inicio de la estrategia ventilatoria en cuanto a pH y pCO_2 , con posterior estabilización de los mismos. En todos los grupos la pO_2 se mantuvo constante a lo largo del

tiempo (datos no mostrados), concordante con la estabilidad evidenciada por la pulsioximetría en los diferentes modos ventilatorios (Figura 3).

	pH		pO ₂ (mmhg)		pCO ₂ (mmhg)	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
AVM control C/VG	7,47 ± 0,04	7,38 ± 0,09	74 ± 20	69 ± 9	48 ± 10	54 ± 8
AVM control S/VG	7,41 ± 0,03	7,39 ± 0,07	71 ± 8	77 ± 19	50,7 ± 1,5	46,3 ± 7
AVM daño C/VG	7,35 ± 0,06	7,27 ± 0,12	75 ± 27	78 ± 16	53,1 ± 12,5	66,2 ± 25,6
HFO control C/VG	7,48 ± 0,04	7,38 ± 0,09	53 ± 14	75 ± 15	55,6 ± 19	46,6 ± 6,9
HFO control S/VG	7,35 ± 0,04	7,5 ± 0,04	68 ± 9	59 ± 5	55,2 ± 4,5	36,3 ± 2,3
HFO daño S/VG	7,39 ± 0,08	7,45 ± 0,1	70 ± 15	74 ± 15	47,8 ± 8,4	42,3 ± 8,8

Tabla 1: Parámetros gasométricos: se describen media y desvío estándar.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Diferentes técnicas ventilatorias aplicadas en animales con pulmón sano revelan la labilidad de la respuesta hemodinámica en el recién nacido. La técnica más frecuentemente disponible y utilizada en nuestro medio es la AVM sVG que induce un cierto grado de inestabilidad a lo largo del experimento expresada por la FC y algunas modificaciones de la PAS. Los datos temporalmente sincronizados permiten ver que ante una caída de la FC, puede verse una caída de la PAS, lo mismo ante la recuperación de ambas. Esta es una expresión de la necesidad del organismo de equilibrar el GC consiguiendo mantener la PPS en rango estable por el resto del experimento. La PPS se mantiene estable lo cual es esperable para un grupo de animales sanos (21). Cuando se pasa a modalidad de AVM cVG, donde se garantiza el volumen de cada ciclo respiratorio, se observa una respuesta hemodinámica más estable desde el ingreso a este modo, sin cambios relevantes en la PPS, la PAS ni la FC. En el caso del grupo de animales ventilados con HFO cVG, se observa una primera fase de variaciones en la FC y la PPS con estabilidad en la PAS durante todo el experimento.

En todos los modos ventilatorios aplicados, la SatO₂ se mantuvo en rangos superiores a 95% por lo que la oxigenación sistémica así como la oxigenación regional, consiguiendo mantenerse sin grandes variaciones. Sin embargo, el NIRSc presentó mayor estabilidad comparado con el NIRs, situación habitual debido a la autorregulación cerebral (22).

A través del análisis de las variables de manera sincronizada en cada una de las modalidades de ventilación, podemos contar con índices que nos ayudan a interpretar cómo se mantuvo el flujo de sangre hacia los órganos y en particular en el cerebro y así conocer si la autorregulación cerebral funciona adecuadamente. Si bien el primer elemento es la estabilidad del NIRSc, en segundo lugar contamos con el FTOE el cual se mostró sumamente estable durante el experimento para todos los modos ventilatorios, lo que demuestra el equilibrio entre flujo sanguíneo y extracción del tejido cerebral (3). A su vez el Tox se encuentra la mayor parte del tiempo por debajo de 0,3, punto de corte considerado máximo normal en adultos y aún pobremente explorado en los neonatos, siendo este modelo una oportunidad de conocer el comportamiento de dicho índice (23). Un Tox por encima de 0,3 podría ser normal en neonatos dado las controversias en relación al punto de corte (ya que la literatura se basa en estudios en adultos), o encontrarse alterado dado que en neonatos la autorregulación cerebral puede no ser óptima durante cambios hemodinámicas como ocurre durante la experimentación (la cual incluye un nivel de invasividad elevado: cirugía, ventilación invasiva)(18).

El equipo de investigadores recibió entrenamiento básico en técnicas de trabajo en un laboratorio de experimentación animal con modelo *in vivo*, abordando la secuencia de trabajo y muy especialmente en la monitorización, adquisición, procesamiento y análisis integral de datos.

La situación habitual en la monitorización de pacientes implica la observación de los diferentes monitores, dificultando la interpretación de los distintos eventos que se presentan durante la asistencia, omitiendo muchas veces información relevante que permite evaluar los procesos patológicos, limitando la capacidad diagnóstica así como el impacto de las estrategias terapéuticas. La implementación de herramientas informáticas de monitorización e integración de datos en tiempo real, no sólo facilitan el análisis integral sino que colaboran en impedir la pérdida de datos, con el potencial de mejorar la seguridad del paciente mediante la disminución de los errores (24). En este caso se consiguieron integrar sincrónicamente 8 variables, pudiendo observar el comportamiento promedio en 6 grupos de animales de experimentación *in vivo* en condición de pulmón sano y patológico. Esto permitió contar con una imagen con información sobre diferentes aspectos de la fisiología y fisiopatología en cada una de las situaciones mencionadas, incluyendo no sólo aspectos hemodinámicos, sino específicamente generando información fundamental sobre el estado de oxigenación, perfusión y autorregulación cerebral. En este sentido, fue observado que las variables

hemodinámicas que más inciden sobre el gasto cardíaco son FC y PAS, las cuales se fueron modificando a lo largo del experimento, tanto en animales con daño como con pulmón sano, consiguiendo estabilizar la presión del circuito pulmonar, punto clave en lograr la oxigenación sistémica y regional (4). La oxigenación valorada a través de la pulsioximetría así como mediante NIRS y los índices calculados, permitieron observar cómo el organismo consigue priorizar este aspecto, a pesar de la aplicación de diferentes formas de ventilación, ya sea con pulmones sanos o con una grave afectación como SALAM. Todas las modalidades ventilatorias fueron eficientes logrando valores de $p\text{CO}_2$ y $p\text{O}_2$ dentro de parámetros fisiológicos. Un aspecto fundamental de este tipo de monitorización y análisis continuo, es que se puede prolongar la adquisición de datos y relacionar a diferentes eventos según la necesidad experimental o en el caso de los pacientes.

Durante el desarrollo del presente proyecto se estableció un trabajo colaborativo entre diferentes unidades académicas del Hospital de Clínicas, incorporando por primera vez la herramienta CONTINE® a la analítica de datos en el laboratorio de experimentación con modelo de cerdo recién nacido, enriqueciendo y potenciando el trabajo de docentes y estudiantes.

Las limitaciones de este estudio se relacionan a que existieron pérdidas de datos debido a la calidad de los registros, interrupción de la adquisición de las señales, por tratarse de una herramienta novedosa fue para el equipo de investigadores un proceso de aprendizaje que pudo dificultar el manejo de datos.

Conclusiones y perspectivas

Durante el desarrollo del presente proyecto se incorporó la utilización de la herramienta CONTINE® para la adquisición, procesamiento y análisis de variables hemodinámicas fundamentales, así como el procesamiento de los datos obtenidos para el análisis estadístico y la presentación de los resultados mediante RStudio® y GraphPad PRISM 8.02.

Las diferentes modalidades ventilatorias fueron exitosas en mantener la oxigenación en situación de animales sanos o con patología respiratoria, así como el lavado de CO_2 , y mostraron el comportamiento de los parámetros hemodinámicos fundamentales como FC, presiones sistémica y pulmonar. Asimismo nos permitió analizar la autorregulación cerebral a lo largo del experimento.

El grupo de estudiantes trabajó de manera integrada con docentes de la unidad académica de Medicina Intensiva y de Neonatología, en el abordaje de un modelo recién nacido, generando un estudio colaborativo y enriqueciendo el aprendizaje y trabajo llevado adelante por los estudiantes.

Como perspectivas de este trabajo se plantea explorar el comportamiento de las variables en otras modalidades ventilatorias, incorporar algunos animales a los grupos para robustecer los resultados y consolidar la colaboración entre los servicios favoreciendo el avance del trabajo dado que cada uno de los integrantes fue clave en el desarrollo del presente proyecto.

Referencias Bibliográficas

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet Lond Engl*. 5 de marzo de 2005;365(9462):891-900.
2. Santos JP, Pileggi-Castro C, Camelo JS, Silva AA, Duran P, Serruya SJ, et al. Neonatal near miss: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 1 de diciembre de 2015;15:320.
3. Silvera FE, Blasina MF, Vaamonde L, Tellechea S, Godoy C, Zabala S, et al. Sildenafil prevents the increase of extravascular lung water and pulmonary hypertension after meconium aspiration in newborn piglets. *Braz J Med Biol Res*. agosto de 2011;44:778-85.
4. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev*. octubre de 2014;35(10):417-28; quiz 429.
5. Haakonsen Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium Aspiration Syndrome: Possible Pathophysiological Mechanisms and Future Potential Therapies. *Neonatology*. 14 de febrero de 2015;107(3):225-30.
6. Manual de asistencia respiratoria en Neonatología Ed.4º por Donn, Steven M. - 9789874922144 - Journal [Internet]. [citado 28 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9789874922144/Manual+De+Asistencia+Respiratoria+En+Neonatalog%C3%ADa+Ed+4%C2%BA>
7. Mota-Rojas D, Villanueva-García D, Mota-Reyes A, Orihuela A, Hernández-Ávalos I, Domínguez-Oliva A, et al. Meconium Aspiration Syndrome in Animal Models: Inflammatory Process, Apoptosis, and Surfactant Inactivation. *Animals*. enero de 2022;12(23):3310.
8. Güldner A, Braune A, Ball L, Silva PL, Samary C, Insorsi A, et al. Comparative Effects of Volutrauma and Atelectrauma on Lung Inflammation in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. septiembre de 2016;44(9):e854-865.
9. Nof E, Heller-Algazi M, Coletti F, Waisman D, Sznitman J. Ventilation-induced jet suggests biotrauma in reconstructed airways of the intubated neonate. *J R Soc Interface*. 8 de enero de 2020;17(162):20190516.
10. Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto D. Meconium Aspiration Syndrome: A Narrative Review. *Children*. marzo de 2021;8(3):230.
11. Vista de Comparación de técnicas ventilatorias ante el daño pulmonar inducido en modelo de cerdo recién nacido [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/332/328>
12. Zhu X, Qi H, Feng Z, Shi Y, De Luca D, Nasal Oscillation Post-Extubation (NASONE) Study Group. Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation vs Nasal Continuous Positive

- Airway Pressure vs Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation as Postextubation Support for Preterm Neonates in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 1 de junio de 2022;176(6):551-9.
13. Barranquet D, Blanco E, Calastretti R, Castro L, Silva M, Suarez M. Comparación de alta frecuencia oscilatoria no invasiva y convencional en cerdo neonato con pulmón sano. 2021 [citado 28 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/34423>
 14. Menchaca DA, Mercado S, Alberti M. Aplicación de ventilación no invasiva en el niño.
 15. Silvera F, Gagliardi T, Vollono P, Fernández C, García-Bayce A, Berardi A, et al. Study of the relationship between regional cerebral saturation and pCO₂ changes during mechanical ventilation to evaluate modifications in cerebral perfusion in a newborn piglet model. *Braz J Med Biol Res.* 2022;55:e11543.
 16. Lunney JK, Van Goor A, Walker KE, Hailstock T, Franklin J, Dai C. Importance of the pig as a human biomedical model. *Sci Transl Med.* 24 de noviembre de 2021;13(621):eabd5758.
 17. Puppo C, Camacho J, Varsos GV, Yelicich B, Gómez H, Moraes L, et al. Cerebral Critical Closing Pressure: Is the Multiparameter Model Better Suited to Estimate Physiology of Cerebral Hemodynamics? *Neurocrit Care.* diciembre de 2016;25(3):446-54.
 18. Gomez H, Camacho J, Yelicich B, Moraes L, Biestro A, Puppo C. Development of a multimodal monitoring platform for medical research. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf.* 2010;2010:2358-61.
 19. CONTINE_resumen_2020.pdf [Internet]. [citado 28 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.cti.hc.edu.uy/images/CONTINE_resumen_2020.pdf
 20. Bentancor C, Bentancor M, Castillo A, Cigarán M, Clavijo AM, Di Cenzo K. Valoración de la Autorregulación Cerebral Continua en pacientes en Diálisis. Hospital de Clínicas, Montevideo, 2018. 2018 [citado 15 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/33319>
 21. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol.* 1 de abril de 2016;40(3):174-88.
 22. Marin T, Moore J. Understanding near-infrared spectroscopy. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* diciembre de 2011;11(6):382-8.
 23. Kooi EMW, Verhagen EA, Elting JWW, Czosnyka M, Austin T, Wong FY, et al. Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy: an

- overview of the literature. Expert Rev Neurother. 3 de agosto de 2017;17(8):801-18.
24. Soleymani S, Borzage M, Noori S, Seri I. Neonatal hemodynamics: Monitoring, data acquisition and analysis. Expert Rev Med Devices. 1 de septiembre de 2012;9:501-11.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros tutores: Fernanda Blasina, Lucía Vaamonde, Cecilia Fernández, Lucía Farías, Pilar Abella, Martín Badia, Tamara Cabral, Bernardo Yelichich, Leandro Moraes, Bernardo Yelichich, por su disposición, dedicación y calidez desde el primer momento. Como también a la granja “La familia” y José Barreto.

Anexos

VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Estrategia de medición
Presión arterial sistémica sistólica (PAS) (mmHg)	Cuantitativa continua	A través de cateterismo arterial umbilical en circuito con transducer con Monitor "Masimo Omheda Ennguard CM4®".
Presión pulmonar sistólica (PPS) (mmHg)	Cuantitativa continua	A través de colocación de catéter en arteria pulmonar conectada a transducer al Monitor "Masimo Omheda Enguard CM4®".
Saturación regional cerebral y somática de oxígeno (NIRS)	Cuantitativa continua	Se colocarán dos sensores: ubicados en logia cerebral y esplénica.
Pulsioximetría (SatO2%)	Cuantitativa continua	A través de un saturómetro de pulso "Monitor Masimo Omheda®"
Frecuencia cardíaca (lat/min)	Cuantitativa discreta	Se mide a través de saturometría de pulso "Monitor Masimo Omheda®"
Índice de extracción tisular.	Cuantitativa continua	Cálculo lo realiza CONTINE®