

Comparación de técnicas ventilatorias ante el daño pulmonar inducido en modelo de cerdo recién nacido

Integrantes

Abella, Pilar	Badía, Martín	Beltrán, María Belén
Cabral, Tamara	Farías, Lucía	Rico, María Agustina

Tutores

Prof Agda. Dra. Fernanda Blasina

Prof Adj. Msc Lucía Vaamonde

Asistente Lic. Cecilia Fernández

Departamento Básico de Neonatología, Hospital de Clínicas

Ciclo de Metodología Científica II-2019

Grupo 69

Índice

Resumen.....	3
Summary	4
Introducción	4
❑ Circulación fetal	5
❑ Patología en la transición: hipertensión pulmonar	6
❑ Tratamiento de la hipertensión pulmonar	7
Objetivos.....	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos	12
Materiales y métodos	12
Análisis estadístico.....	16
Normas éticas	17
Resultados.....	17
1. Características generales del modelo	17
2. Establecimiento del modelo de daño pulmonar	19
3. Evaluación de las estrategias ventilatorias.....	20
Discusión	24
Conclusiones y perspectivas.....	26
Agradecimientos	27
Referencias bibliográficas	28
Anexos	31

Resumen

Las estrategias ventilatorias durante patologías de la transición como la hipertensión pulmonar (HTP) aún requieren mejorar los resultados para disminuir morbilidad neonatal.

Objetivos: Comparar la efectividad de terapias ventilatorias (invasivas/no invasiva) en el tratamiento de HTP e hipercapnia del recién nacido secundaria a daño pulmonar utilizando como modelo animal cerdos recién nacidos.

Materiales y métodos: 31 cerdos recién nacidos fueron anestesiados, ventilados y quirúrgicamente preparados para inducir daño pulmonar combinando aspiración de meconio y ácido oleico sistémico, y, posteriormente, fueron asignados a uno de los siguientes grupos: control, asistencia ventilatoria mecánica (AVM), ventilación de alta frecuencia (VAF), VAF-presión continua de la vía aérea por vía nasal (VAF-CPAP). Cada técnica se aplicó durante 2 horas y 30 minutos comparando parámetros ventilo-respiratorios, hemodinámicos y metabólicos. Se realizó análisis estadístico de los datos obtenidos mediante test de Mann Whitney, Kruskal Wallis o ANOVA.

Resultados: El desarrollo del modelo indujo HTP e hipercapnia con una situación hemodinámica sistémica estable. Su tratamiento con cualquiera de las estrategias ventilatorias presentó similar efectividad evidenciada por su disminución significativa en $p\text{CO}_2$ (AVM: $42,4 \pm 4,3$ mmHg, VAF: $71,5 \pm 15,5$ mmHg, VAF-CPAP: $71,4 \pm 14,6$ mmHg). Todos los modos ventilatorios llegaron a una presión pulmonar sistólica (PPS) similar a la basal al final del período de ventilación comparativa, alcanzando antes los valores basales la AVM (PPS de AVM: $39,5 \pm 1,6$ mmHg, VAF: $47,0 \pm 4,3$ mmHg, VAF-CPAP: $38,0 \pm 7,8$ mmHg).

Conclusión: Todas las estrategias ventilatorias son eficaces en el tratamiento de daño pulmonar en cerdos recién nacidos, sin embargo la no invasiva resulta muy atractiva, si bien es aún menos utilizada en la clínica, presenta una potencial ventaja en inducir menor injuria pulmonar iatrogénica. La mayor velocidad en actuar de la AVM, puede ser ventajosa ante la gravedad, aunque el riesgo de mayor daño pulmonar inducido podría asociarse a esta modalidad.

Keywords: non-invasive ventilation, lung injury, pulmonary hypertension of the newborn, high-frequency oscillatory ventilation, piglet.

Summary

Ventilatory strategies for the treatment of neonatal transition pathologies such as pulmonary hypertension (PHT) need to be deeply explored in order to improve results to decrease newborn mortality and morbidity.

Objectives: Compare the ventilatory effectiveness (invasive and non invasive) of different ventilatory strategies to treat PHT and hypercapnia after lung injury in a newborn piglet model.

Material and methods: 31 piglets were anesthetized, ventilated and surgically prepared to induce lung injury combining meconium aspiration and systemic oleic acid. They were randomized assigned in 4 groups: control, mechanical ventilatory assistance (MVA), high frequency ventilation (HFV), HFV with nasal continuous positive airway pressure (HFV-CPAP). Each method was applied for 2 hours and 30 minutes comparing respiratory, ventilatory, hemodynamic and metabolic parameters. Statistical analyses were performed by Mann Whitney, Kruskal Wallis test or ANOVA.

Results: The lung injury model induced PHT and hypercapnia with a stable hemodynamic situation. All ventilatory strategies demonstrated a similar efficiency by a significant decrease in pCO₂ (AVM: 42,4±4,3 mmHg, VAF: 71,5±15,5 mmHg, VAF-cPAP: 71,4±14,6 mmHg). Every ventilatory method led to a similar basal systolic pulmonary pressure (PPS) at the end of the treatment. However, MVA reached the basal values before the other techniques (PPS de AVM: 39,5±1,6 mmHg, VAF: 47,0±4,3 mmHg, VAF-cPAP: 38,0±7,8 mmHg).

Conclusion: All the ventilatory strategies were effective in the treatment of the main parameters affected after lung injury in piglets. The non-invasive strategy is more attractive; although it is less used in clinic, it has the potential advantage of inducing less iatrogenic lung injury. In a severely affected patients the higher speed action of MVA may be advantageous, even though this method could induce more iatrogenic injury.

Introducción

La asfixia perinatal es una de las principales causas de morbilidad neonatal y una de sus temibles consecuencias es la aspiración de meconio generando daño pulmonar secundario con el consiguiente riesgo de inducir hipertensión pulmonar (HTP). Esta patología, que condiciona la falla en el intercambio gaseoso, implica el ingreso a la Unidad de cuidados intensivos neonatales

(UCIN) debido a que repercute en la función respiratoria, ventilatoria y hemodinámica del recién nacido.

La terapia ventilatoria es uno de los pilares fundamentales para el tratamiento pero no está exenta de daño iatrogénico, por lo que la búsqueda de estrategias con alta efectividad en el intercambio gaseoso y mínima inducción de lesión pulmonar es un desafío permanente en la asistencia al recién nacido (1)

La asistencia ventilatoria mecánica convencional (AVM) es la terapia ventilatoria de primera línea en el tratamiento de esta patología. Sin embargo, el daño pulmonar generado por la aspiración meconial se potencia por la lesión de la vía aérea originada por la sonda endotraqueal y por los altos niveles de volumen y presión empleados por el ventilador que pueden generar daño (2)(3)

En las últimas décadas, muchos han sido los estudios sobre técnicas ventilatorias que buscan disminuir los problemas generados por la AVM (4). En los años 90, surge la ventilación de alta frecuencia (VAF) que disminuye el volumen corriente empleado, uno de los determinantes del daño pulmonar en pacientes con AVM. Si bien brinda otros beneficios en la ventilación, no es inocuo y no ha demostrado ser superior a la AVM (4). Por otro lado la combinación de este modo ventilatorio con modos de administración no invasivos han demostrado disminución del daño iatrogénico, pero su eficiencia en la hematoxis debe ser aún más investigada, tanto en modelos animales como en pacientes con patología pulmonar grave como HTP (5)(6)(7).

□ Circulación fetal

Durante la vida intrauterina, el intercambio gaseoso ocurre en la placenta. La circulación fetal está caracterizada por baja resistencia vascular sistémica (RVS) y elevada resistencia vascular pulmonar (RVP) (1)

Son diversos los factores que mantienen elevada la RVP en la vida intrauterina (8): baja presión de oxígeno, falta de la interfase líquido-gas, vasoconstrictores como endotelina-1, mayor composición de la capa muscular media de las arterias precapilares pulmonares, que en comparación con la vida extrauterina, son más reactivas a los cambios del microambiente, etc. (9). Sumado a la RVP, el ductus arterioso (que permite el shunt de flujo sanguíneo directamente desde la arteria pulmonar hacia la arteria aorta) y el foramen oval (que admite la comunicación del atrio cardíaco derecho con el izquierdo), obvian el paso de flujo sanguíneo por la circulación pulmonar, favoreciendo así a la formación de dos circuitos “en paralelo” (10). En consecuencia,

el circuito pulmonar fetal recibe sólo el 8-10% del gasto cardíaco total (2). Esto cambia sustancialmente en el momento del nacimiento, donde la RVP cae drásticamente y por lo tanto el flujo sanguíneo pulmonar aumenta 8 a 10 veces (2). Diversos estímulos hacen que esto sea posible:

- Aumento de la presión parcial de oxígeno durante la primera inspiración (O_2 vasodilatador)
- Absorción del líquido pulmonar fetal
- Distensión pulmonar
- Aumento de la producción de vasodilatadores endógenos como óxido nítrico y prostaglandina 2
- Disminución de vasoconstrictores.

Concomitantemente, la RVS aumenta, se produce el cierre funcional del foramen oval y del ductus arterioso, siendo ahora la circulación sistémica y pulmonar, dos circuitos “en serie” (8).

❑ Patología en la transición: hipertensión pulmonar

Por diversos motivos, 1 o 2 de 1000 recién nacidos vivos mantiene la RVP aumentada al nacimiento (2). Este evento se define como HTP persistente del recién nacido, un síndrome caracterizado por la elevación de las RVP que genera shunt derecha-izquierda por el ductus arterioso y foramen oval provocando hipoxemia severa. En consecuencia, se producen cambios en la función respiratoria, ventilatoria y hemodinámica del recién nacido.

Esta patología tiene diferentes causas y se puede clasificar en:

1. HTP con descenso del número de arterias pulmonares (por ejemplo: hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática congénita).
2. HTP con número de arterias pulmonares normales pero muscularización aumentada (Por ejemplo: en recién nacido con restricción de crecimiento intrauterino durante su gestación).
3. HTP con número y muscularización de arterias pulmonares normales (por ejemplo asfixia, síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM), neumonía). Destacándose esta última por su frecuencia, el SALAM asociado o no a asfixia perinatal forma parte de más de la mitad de los casos de HTP. (11)

En el caso de que el feto sufra asfixia intraútero, infección o acidosis se puede generar una relajación de esfínter anal con la consecuente expulsión del meconio. Este se diluye en el líquido

amniótico y es aspirado por el feto habitualmente antes o durante el parto. Son distintos los mecanismos por los cuales el meconio genera lesión pulmonar:

- Liberación de citoquinas que producen respuesta inflamatoria y cardiovascular generando neumonitis química.
- Obstrucción mecánica de vía respiratoria (ya sea de forma completa generando atelectasias, o incompleta generando efecto válvula)
- Cambios en la musculatura vascular pulmonar

Así, la aspiración de meconio puede generar HTP que perpetúa la hipoxia y asfixia teniendo consecuencias en la función ventilo-respiratoria y hemodinámica del recién nacido. (10)

□ Tratamiento de la hipertensión pulmonar

El tratamiento de la HTP se basa en cuatro pilares fundamentales, que cobrarán importancia según el grado de complejidad y las repercusiones del trastorno establecido.

En primer lugar debemos resaltar la importancia de las medidas generales de sostén: tendrán como objetivo corregir todos aquellos factores que contribuyen a la vasoconstricción pulmonar (12). Entre ellos se deberá mantener una temperatura corporal adecuada (en rangos fisiológicos) y mantener el balance hidroelectrolítico y metabólico (glucemia, iones séricos, etc.) y particularmente la acidosis (8). El apoyo y control del estado hemodinámico es fundamental para que la perfusión sea óptima, manteniendo niveles aceptables de volemia, hematocrito y presión arterial sistémica (13).

En cuanto a la terapia farmacológica de elección, destinada a disminuir la RVP, a lo largo del tiempo se han probado gran cantidad de drogas, pero muchas de ellas por no ser selectivas para la circulación pulmonar, o por incurrir en costos muy elevados que no pueden ser cubiertos por todos los centros de salud, poseen limitada disponibilidad. Actualmente los más usados son el óxido nítrico inhalado (ONi) y el Sildenafil. (14)

Otro pilar terapéutico fundamental en esta patología es la terapia ventilatoria, cuyo objetivo será el mantener volúmenes pulmonares óptimos para garantizar una correcta oxigenación y ventilación, así como alcanzar valores de pH y gases en sangre cercanos a los fisiológicos (presión arterial de oxígeno (paO₂) entre 40 y 80 mmHg y presión arterial de dióxido de carbono (pCO₂) entre 45 y 60 mmHg). Es aquí donde surge el concepto de "hipercapnia permisiva", un abordaje que permite valores de pCO₂ mayores a 60 mmHg, siempre y cuando el pH sea mayor a 7,20,

debido a los efectos indeseados de la hipocapnia sobre el flujo sanguíneo cerebral (disminución) y los efectos que esto tiene a largo plazo en el desarrollo neurológico del paciente (1).

Existen distintos tipos de estrategias ventilatorias y es en este aspecto que profundizaremos durante el desarrollo del presente trabajo. A continuación se desarrollaran AVM, VAF y VAF por vía intranasal (VAF-cPAP):

AVM: la ventilación mecánica se basa en ciertos principios básicos de la mecánica pulmonar. Estas propiedades determinan la interacción entre el ventilador y el paciente. Entre esas propiedades fundamentales están:

- **Compliance:** es la capacidad de distensión que tiene el pulmón, determinada directamente por la diferencia de volumen, y relacionada inversamente con la diferencia de presión pulmonar.
- **Resistencia de la vía aérea:** es la fuerza que se opone al pasaje de aire por la misma.
- **Constante de tiempo:** definida como la medida de tiempo expresada en segundos necesarios para que la presión, volumen o flujo alcancen un 63% de su valor en estado estable. Tiene implicancias directas en la correcta elección de los tiempos inspiratorio y espiratorio, que equivalen de 3 a 5 constantes de tiempo. (3)

Con la AVM se pueden perseguir dos objetivos gasométricos. Por un lado, mejorar la oxigenación y por otro la disminución del dióxido de carbono que está estrechamente vinculado al control del pH del organismo. Los parámetros que afectan directamente la oxigenación son la presión media de la vía aérea (PMVA) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2). A su vez la PMVA se ve influida por la presión inspiratoria máxima (PIM), la presión al final de la espiración (PEEP), el tiempo inspiratorio (parámetros controlables mediante el ventilador) (3). La pCO_2 es dependiente de la ventilación minuto que es el producto del volumen corriente (V_c) y la frecuencia respiratoria (FR).

A) Ventilación controlada por presión: es la ventilación estándar en neonatos. Consiste en generar una presión positiva intermitente en la vía aérea, ciclada por tiempo (tiempo hasta el comienzo de la espiración) y limitada por presión. Su gran desventaja es que el V_c que se entrega no está controlado y varía según la presión inspiratoria y la compliance pulmonar. (2)

B) Ventilación controlada por volumen o con objetivo de volumen: en este modo ventilatorio se entrega un volumen corriente preestablecido en cada respiración generando la presión que sea necesaria para lograr el objetivo. Se puede controlar un tope de presión como medida de seguridad (12). La ventilación con volumen garantizado es una de las modalidades de la ventilación con

objetivo de volumen basada en microprocesadores que le da la capacidad de combinar las ventajas de la ventilación controlada por presión con un volumen constante (3).

Si bien la terapia ventilatoria es imprescindible en el tratamiento de la HTP no está exenta de la posibilidad de generar daño pulmonar. Las lesiones provocadas por la ventilación mecánica son:

- **Barotrauma:** lesión provocada por una presión excesiva en la vía aérea.
- **Volutrauma:** lesión pulmonar secundaria a un volumen entregado por el ventilador demasiado grande para ser soportado por las estructuras pulmonares.
- **Atelectrauma:** lesión pulmonar provocada por el colapso y expansión sucesiva de los alvéolos.
- **Reotrauma:** lesión de la vía aérea causada por las fuerzas tangenciales a altas velocidades de flujo aéreo (3).
- **Biotrauma:** lesión por liberación de células y mediadores inflamatorios en el pulmón (3)

Ventilación alta frecuencia (VAF): con el objetivo de evitar las complicaciones observadas en AVM se desarrollaron nuevas terapias. La VAF parecería ser una alternativa ya que asegura el intercambio gaseoso trabajando con menor amplitud de presión. Este tipo de ventilación tiene fundamento en el aumento de la convección del flujo de aire, generando un flujo masivo, y en la mayor difusión de los gases. En las inspiraciones de alta frecuencia, la columna de aire con cierta FiO_2 que ingresa a la vía aérea, empuja al espirado de la vía aérea superior. Esto mejora el intercambio gaseoso y ayuda a eliminar la carga de CO_2 alveolar, por tanto facilita la difusión de los gases. Por otro lado existe un fenómeno de “frecuencia de resonancia” (3), que logra la entrada de aire a menor presión, dado que solo se debe vencer la resistencia de la vía aérea. Existen diferentes modalidades de VAF, parecidas en algunos aspectos, con diferencias en sus propiedades físicas en la forma que administran los gases. Nos centramos en este trabajo en la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO). En esta modalidad el flujo de aire que ingresa es de tipo laminar parabólico y las expiraciones que son activas poseen un perfil turbulento. El efecto neto de varios ciclos es el aire fresco que avanza adyacente a las paredes de los alvéolos por el centro de la vía aérea, mientras que el gas exhalado sale adyacente a las paredes (*figura 1*). Tanto la PMVA como la amplitud de presión son regulables.

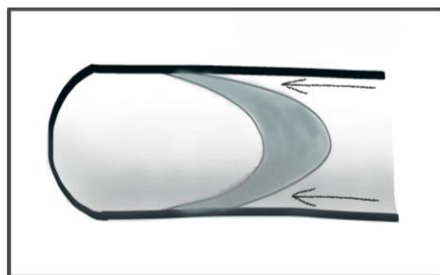


Figura 1. El bolo de aire que ingresa a la vía aérea (representado como semiluna gris) ingresa describiendo un flujo parabólico. Mientras que el gas expulsado en la espiración sale adyacente a la pared (flechas).

Los beneficios de la modalidad de alta frecuencia son: permitir la combinación con otras técnicas ventilatorias (CPAP, AVM, etc), disminuir eventos adversos asociados al manejo de presión y volumen, mejorar la ventilación, facilidad en el manejo de los niveles de PMVA y capacidad de utilizar una PEEP elevada de manera segura (que ayuda a mejorar el flujo sanguíneo), reclutamiento y mantenimiento efectivo del volumen pulmonar, no altera el retorno venoso sistémico (lo cual mejora la hemodinamia) y por último menor riesgo de displasia broncopulmonar (DBP) (4). Esta modalidad actualmente se utiliza como tratamiento de rescate tardío en aquellos casos de insuficiencia respiratoria que no responde a la ventilación convencional, así como en el tratamiento de rescate temprano en el síndrome de dificultad respiratoria moderado o grave. Actualmente existen estudios multicéntricos que demuestran su eficacia en el uso profiláctico de la DBP en pacientes ventilados (3). Pero a pesar de las ventajas que muestra esta modalidad frente a la AVM, debemos tener presente las complicaciones que se pueden presentar. El principal riesgo de la VAF es la hiperventilación y el potencial daño cerebral. Existen estudios que muestran controversia entre la asociación de la VAF con la hemorragia intracraneal (HIC) grave o leucomalacia periventricular (LPV). Se cree que los posibles mecanismos en esta asociación incluyen la expansión pulmonar excesiva y el aumento de la presión intratorácica, que generan congestión venosa cerebral así como hipocapnia (4). Por último, cabe destacar el riesgo secundario de atelectrauma o de hiperinsuflación pulmonar en este modo ventilatorio por el manejo inadecuado de la PMVA. Todas las formas de ventilación mecánica pueden desencadenar biotrauma. Este evento complejiza el manejo del paciente, perpetuando el daño y los requerimientos de oxigenación. Se ha visto menor biotrauma con formas sutiles de respiración asistida, tales como la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)(3)

VAF-CPAP: En las últimas décadas, la tendencia a la utilización de técnicas ventilatorias no invasivas ha ido incrementando con la finalidad de reducir la injuria pulmonar generada por la ventilación mecánica endotraqueal (5). Para poder disminuir este daño, surgió la ventilación de

alta frecuencia nasal que si bien presenta resultados prometedores, aún no hay suficiente evidencia científica en neonatos que pueda sustentarlo. (5)

Dicha técnica ventilatoria consiste en la aplicación de flujo aéreo generando una presión positiva oscilatoria continua superpuesta a las respiraciones espontáneas del paciente, a una alta frecuencia constante y con una fase espiratoria activa. (6) Su ventaja es que une la VAF (no requiere de sincronización y posee buena eficacia para el lavado de CO_2) con CPAP (técnica no invasiva que incrementa la capacidad funcional residual permitiendo aumentar la oxigenación), potenciando las ventajas de ambas técnicas ventilatorias en una sola (6). Además, se ha demostrado que es un modo que ayuda a prevenir y demorar la intubación endotraqueal. (5)

En VAF-CPAP, las oscilaciones entregan un pequeño volumen de aire, siendo la base para la remoción del CO_2 , llevándose a cabo principalmente en el espacio muerto de la vía aérea alta. A su vez se ha visto que tanto el volumen producto de las respiraciones espontáneas, como el volumen oscilatorio proporcionado, contribuyen al intercambio gaseoso, ya que lo hacen por mecanismos diferentes, observándose sinergismo entre ambos en la remoción del CO_2 (6). Otro punto importante a tomar en cuenta a la hora de utilización de VAF-CPAP, es el material de la interfase requerida para tal fin. Se considera que las oscilaciones generadas por el ventilador son mejor transmitidas a través de estructuras rígidas; sin embargo, las estructuras blandas a pesar de disminuir las oscilaciones generan mayor confort al paciente. La elección de la interfase debe tomar en cuenta dos aspectos: por un lado, debe alcanzar un confort satisfactorio, y por otro debe reducir la amortiguación de la oscilación y la pérdida de presión. (6) La transmisión real de las oscilaciones a los alvéolos es probable que sea mínima debido a fugas inevitables y al uso de una interfase blanda. Además, las oscilaciones visibles del tórax son probablemente innecesarias para lograr una ventilación adecuada en la mayoría de los casos, ya que el VAF-CPAP elimina el CO_2 principalmente del espacio muerto de la vía aérea superior (6). El diámetro de las piezas nasales, es también uno de los determinantes fundamentales para la ventilación durante VAF-CPAP. Se prefiere mayor diámetro de las mismas, o en su defecto, un aumento en el gradiente de presión (ΔP) para obtener una correcta ventilación, aunque éste aumento puede generar lesiones a nivel del parénquima. (6)

Por lo antedicho, se sabe que VAF-CPAP es un método no invasivo, eficaz en el lavado del CO_2 , que, a través de un método oscilatorio, trabaja a mayores presiones que el CPAP, a frecuencia constante y con fase espiratoria activa, logrando principalmente la ventilación del espacio muerto de la vía aérea alta. Aun así, la evidencia es escasa y se requieren mayores estudios para poder evidenciar su utilidad en la clínica.

La pregunta a responder durante el desarrollo de este trabajo fue si el VAF-CPAP es una alternativa a las terapias convencionales, igualmente efectiva, ya que tendría la ventaja potencial de generar menor daño iatrogénico al pulmón.

Objetivos

Objetivo General

- Comparar la efectividad de las diferentes terapias ventilatorias en el tratamiento de hipertensión pulmonar e hipercapnia del recién nacido secundaria a daño pulmonar por la aspiración de meconio y administración sistémica de ácido oleico, utilizando como modelo animal cerdos de 48 horas de vida.

Objetivos Específicos

- Analizar el comportamiento de las variables hemodinámicas (PAS y PPS) entre las diferentes terapias ventilatorias.
- Monitorizar la evolución de las variables gasométricas entre las diferentes terapias ventilatorias.
- Contrastar la efectividad de la ventilación de alta frecuencia con una técnica no invasiva (transnasal) y los modos ventilatorios invasivos más utilizados, como son la ventilación mecánica convencional y la ventilación de alta frecuencia, en el tratamiento de la HTP.

Materiales y métodos

Población:

Se realizó un modelo experimental con cerdos recién nacidos de menos de 48 horas de vida (Sus scrofa doméstica) y peso entre 1200 y 2000 g obtenidos de un criadero local (Granja "La Familia").

Materiales:

- Cuna térmica servocontrolada.
- Calentador de aire Thermacare.
- Balón de Oxígeno, balón de aire.
- Monitor de cuatro canales para registro de frecuencia cardíaca (FC), presión arterial invasiva, presión pulmonar (PP), saturación de oxígeno (SatO₂) por oximetría de pulso y sensores.
- Ordenador COMPAQ Presario 1200 con programa Windaq/life/pro/prot. Waveform recording software (análisis de 16 variables en forma simultánea).
- Amplificador transducer Model PA. 931.
- Monitor para valorar funcionalidad respiratoria y gráficas de función respiratoria. Newport Bacon Graphics Monitor.
- NIRS (Near Infrared Spectroscopy) (Invos Medtronic).
- Bombas de infusión de fluidos.
- Sistema de aspiración portátil, y sondas.
- Balanza.
- Termómetro.
- Drogas: sedantes (midazolam), anestésicos (ketamina, propofol), analgésicos (fentanyl), inotrópicos (dopamina, adrenalina, milrinona).
- Fluidos para hidratación parenteral y aporte de iones y glucosa.
- Bandeja de reanimación.
- Gasómetro.
- Vestimenta y guantes estériles.
- Instrumental de pequeña cirugía.
- Ventilador Sechrist IV 200 ciclado por presión, flujo continuo.
- Ventilador de alta frecuencia Fabian HFO acutronic.
- Pool de meconio y ácido oleico.
- Sonda de alimentación para administrar meconio.
- Etanol al 95 %
- Jeringas Heparinizadas 1 cc.
- Jeringas de 20, 10 y 5 cc.
- Set de 2.0, 3.0 y 3.5 mm.
- Bipieza de CPAP adaptada para la nasofaringe del cerdo

Procedimiento:

Anestesia: Se realiza inducción anestésica con ketamina i/m 50 mg/kg. Al obtener vía venosa periférica se administra midazolam 0,3 mg/kg iv y fentanyl 10 µg/kg iv y luego se mantiene en

infusión continua ketamina, midazolam y fentanilo (MKF) para inducir coma profundo. Se realiza aporte i/v de fluidos para mantenimiento, con suero glucosado al 5% 100 ml/kg/día.

Monitorización y generación de daño pulmonar:

Posteriormente a la inducción anestésica se inicia monitorización continua de SatO_2 por oximetría de pulso y registro de FC con pulsioxímetro Massimo SET®. A continuación se realiza intubación por traqueostomía en los grupos AVM y VAF o por IOT en los grupos VAF-CPAP y se procede al inicio de ventilación mecánica. En el grupo VAF-CPAP se coloca sonda orogástrica para degravitación del estómago.

Los parámetros iniciales del ventilador fueron: FR 20 rpm, PEEP 5 cmH_2O , PIM entre 18 cmH_2O y 20 cmH_2O y fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) 0,21. La FiO_2 fue el parámetro modificable hasta el inicio de la recolección de datos post ácido oleico.

Se colocó termómetro esofágico para medición continua de temperatura central para mantener la temperatura fisiológica del cerdo. Se introdujo un catéter en la arteria umbilical para registro de presión arterial sistémica invasiva y extracción de muestras sanguíneas monitorización gasométrica (de no ser posible se realiza por vía femoral). Se colocó además acceso venoso por vena umbilical para administración de fármacos. Se administraron antibióticos: 100 mg/kg de cefradina y 4 mg/kg de gentamicina con el fin de evitar un shock séptico por el alto inóculo bacteriano.

Una vez alcanzada la estabilización hemodinámica, respiratoria, térmica y ventilatoria, se procedió a la obtención de datos basales. Se realizó toracotomía para visualizar ventana mediastinal. Se colocó aguja número 20 a través del ventrículo derecho dirigida hacia la luz del tronco de la arteria pulmonar y se introdujo un catéter hacia la misma. Se realizó fijación de la vía a la pared torácica y conexión a transducer para la medición de la presión arterial pulmonar.

Se administró vía endotraqueal el preparado de 6ml/kg de meconio que cada 100 mL de volumen final compuesto por 5 g de meconio fresco, 35 mL líquido amniótico ,ambos obtenidos de varios pools, y 60 mL suero fisiológico (SF). Se mezclaron las partes, se filtró con gasa simple para sacar los grumos más grandes. Se pasó fraccionado en cuatro alícuotas, admitiendo una dosis adicional en caso de no establecerse daño e HTP (ver criterios más adelante). Se minimizaron las desconexiones del ventilador y se aseguró la ventilación en ambos pulmones. Se aguardó un mínimo de 5 minutos entre cada alícuota o lo que requiriera el animal para alcanzar una satO_2 mayor al 90%.

Posteriormente se realizó la administración de ácido oleico (AO) intravenoso (i/v) con la finalidad de generar daño endógeno capilar y por consiguiente limitación de la difusión de CO₂. El AO se encontraba freezeado a una temperatura de -20°C en alícuotas en eppendorfs. Se preparó según el peso del animal, diluyéndose al 50% con etanol al 95%. Se pasaron 200μL/Kg de la dilución en dos tiempos: en primer lugar se administraron 2/3 del total y a la hora se administró el 1/3 restante.

Se consideró como tiempo inicial (Ti) del experimento, el momento de la administración de la primera alícuota de ácido oleico. Luego de la administración de la última alícuota de ácido oleico se esperaron 30 minutos para que instale hipercapnia y luego se continuó con el modo ventilatorio de elección.

En este modelo de daño pulmonar mixto se buscó generar hipercapnia e hipertensión pulmonar. Como criterio para lesión pulmonar aguda se tomó como punto de corte una pCO₂ >50mmHg. Se considera como criterios de hipertensión pulmonar (HTP) cuando la presión pulmonar media (PPM) alcance más del 50% de valor basal previo a la administración de meconio o un aumento de la presión pulmonar sistólica (PPS) que supere el 80% de la presión arterial sistémica sistólica (PAS).

En todos los casos el objetivo gasométrico será lograr un pH > 7.25 con una pCO₂ ≤ 60 mmHg y una pO₂ ≥ 40 mmHg.

Para evaluar las terapias ventilatorias se dividió aleatoriamente a la población en 4 grupos de estudio:

Grupo A) Modelo sin daño pulmonar y AVM (grupo control).

Grupo B) Modelo con generación de daño pulmonar, conectado a AVM.

Grupo C) Daño pulmonar, VAF administrada en forma invasiva.

Grupo D) Daño pulmonar, VAF-CPAP.

- **Grupo A:** Este grupo se mantuvo ventilado con AVM durante todo el experimento. No se realizó inducción de daño pulmonar.
- **Grupo B:** Se mantuvo AVM con los siguientes parámetros iniciales: PEEP de 5cmH₂O y una PIM que logaran un Vc de 8 a 10 mL/Kg, la FR inicial es de 20 rpm y la FiO₂ de 1. Se admitió la modificación de todos los parámetros del ventilador.
 - Criterios para corrección de parámetros ventilatorios en AVM:

- Si $p\text{CO}_2 > 55$ mmHg: se aumentó la PIM entre 2 y 5 mmHg y FR entre 5 y 10 rpm.
- Si $\text{SatO}_2 < 88\%$: se aumentó FiO_2 de a 10%. Se admitió modificación de PIM.
- Si SatO_2 se mantenía estable $> 95\%$: descenso de FiO_2 de a 10%.
- **Grupo C y D:** En caso de administración de VAF, se inició con 2 puntos más del valor de PMVA alcanzado en la AVM y se modificó el Vc para corregir la $p\text{CO}_2$ según objetivos gasométricos previamente establecidos. Se realizó el cambio de AVM a VAF con los siguientes parámetros iniciales: PMVA de 8 cmH₂O (+2 cmH₂O de AVM basal), FR de 10 a 15 Hz, Flujo 6 L/m, amplitud máxima 90 cmH₂O, Vc de 2 mL/Kg, FiO_2 de 1.

Criterios para corrección de parámetros ventilatorios en VAF:

- Si $p\text{CO}_2 > 55$ mmHg: Se aumentó de Vc hasta 4 ml /kg y/o disminución de FR hasta 6 Hz.
- Si $\text{SatO}_2 < 88\%$: Se aumentó de FiO_2 de a 10%, se admite modificación del Vc y PMVA.
- Si SatO_2 se mantenía estable $> 95\%$: descenso de FiO_2 de a 10%.

Cada 15 minutos se recolectaron datos: hemodinámicos (FC, SatO_2 , datos de PAS, PAD y PAM de P1 y P2) y ventilatorios (FR, PEEP, PIM, FiO_2 , PMVA). Para VAF, se recolectó además: Vc, amplitud VAF, fuga, DCO_2 . Cada 30 minutos se evaluaron: Ionograma: (sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}), gasometría: (pH, paO_2 , $p\text{CO}_2$, base excess (BE), bicarbonato (HCO_3^-), hemograma: hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto).

Luego de pasadas 4 horas desde la primera alícuota de ácido oleico, se evaluó el animal, se volvió a los parámetros iniciales del ventilador convencional y se observó si se generaba hipercapnia e hipertensión pulmonar nuevamente, con el objetivo de valorar que el curso de la enfermedad varió por la implementación de la estrategia ventilatoria y no de forma aleatoria.

Por último se realizó la eutanasia con KCl.

Análisis estadístico

El programa estadístico que se utilizó fue GraphPad PRISM 5 (GraphPad Software, San Diego, USA). Los datos fueron expresados en medias y error estándar. Para la comparación entre variables independientes se utilizó el Mann-Whitney test y Kruskal-Wallis así como ANOVA

para variables paramétricas con distribución normal. Para variables dependientes se utilizó el test de Friedman y Wilcoxon. Se toma un valor p menor a 0,05 como significativo en todos los casos.

Normas éticas

El estudio se realizará siguiendo los principios éticos que regulan la experimentación animal determinados por la CHEA, la Declaración de Helsinki y la Sociedad Americana de Fisiología. El protocolo experimental fue aprobado por el Consejo de Facultad de Medicina (Exp. N° 070153-0000432-000432-19).

Resultados

1. Características generales del modelo

En el estudio se utilizaron 31 cerdos recién nacidos, 11 de ellos no completaron la totalidad de los experimentos debido a diversas razones. En 2 casos no cumplieron con los requerimientos de daño preestablecidos. Uno sufrió un deterioro clínico previo al inicio del experimento (fue interpretado como enfermo desde la granja que los provee). Los 8 restantes sufrieron rotura de gran vaso con la consiguiente generación de shock hipovolémico o deterioro pulmonar rápido y significativo que impidió la aplicación de las estrategias ventilatorias debido a un deceso precoz (*ver figura 2*). El peso promedio de los animales utilizados para este proyecto fue $1622,50 \pm 67,98$ g.

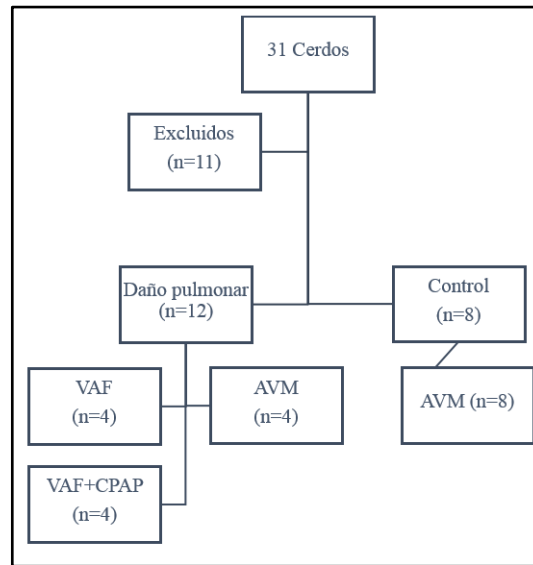


Figura 2. Flujograma de utilización de animales.

En cuanto a los parámetros basales de cada grupo, no hubo diferencias significativas entre ellos hasta el inicio del modelo de daño (*Tabla 1*).

Parámetro (unidad, promedio $\pm$ SE)	Medias Basales (T0)				Kruskal-Wallis
	AVM	VAF	CPAP	CONTROL	p value
PaCO₂ (mmhg)	42,80 $\pm$ 2,54	51,90 $\pm$ 4,40	40,30 $\pm$ 3,09	43,70 $\pm$ 2,80	0,1378
PaO₂ (mmhg)	75,07 $\pm$ 12,60	63,68 $\pm$ 5,35	61,13 $\pm$ 9,95	65,60 $\pm$ 8,33	0,795
Sat O₂ (%)	94,00 $\pm$ 1,35	94,00 $\pm$ 0,91	97,75 $\pm$ 0,48	93,50 $\pm$ 1,71	0,0812
FiO₂	0,22 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,00	0,39 $\pm$ 0,20	0,425
PAS (mmhg)	75,00 $\pm$ 5,00	75,50 $\pm$ 3,86	80,00 $\pm$ 13,60	74,75 $\pm$ 6,91	0,9302
PPS (mmhg)	41,50 $\pm$ 2,50	40,00 $\pm$ 1,53	26,33 $\pm$ 7,26	36,67 $\pm$ 4,06	0,1769
PMVA (cmH₂O)	6,10 $\pm$ 0,10	6,05 $\pm$ 0,05	5,93 $\pm$ 0,05	6,26 $\pm$ 0,76	0,2643
pH	7,35 $\pm$ 0,09	7,35 $\pm$ 0,04	7,43 $\pm$ 0,02	7,36 $\pm$ 0,02	0,3822
Lactato	1,03 $\pm$ 0,09	1,75 $\pm$ 0,46	2,60 $\pm$ 0,77	2,44 $\pm$ 0,54	0,2154
Hb (g/dL)	6,13 $\pm$ 1,86	7,65 $\pm$ 0,17	6,83 $\pm$ 0,76	6,62 $\pm$ 1,36	0,799
FC (lat/min)	131,25 $\pm$ 4,82	131,00 $\pm$ 14,70	135,50 $\pm$ 14,70	169,50 $\pm$ 16,40	0,182
IO	0,02 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,00	0,13 $\pm$ 0,11	0,02 $\pm$ 0,01	0,338
IV	0,96 $\pm$ 0,03	1,15 $\pm$ 0,07	0,891 $\pm$ 0,07	0,99 $\pm$ 0,01	0,0632
Temperatura (°C)	39,00 $\pm$ 0,06	38,63 $\pm$ 0,42	38,23 $\pm$ 0,21	38,80 $\pm$ 0,20	0,1454
NIRS	45,00 $\pm$ 1,00	48,00 $\pm$ 4,00	56,67 $\pm$ 12,20	43,40 $\pm$ 4,95	0,7924

Tabla 1. Valores basales de los principales parámetros fisiológicos (hemodinámicos, metabólicos y ventilatorios) en cada grupo estudiado: Medias $\pm$ error estándar (SE) para cada grupo en tiempo basal.

Algunos parámetros se mantuvieron dentro de valores fisiológicos durante todo el experimento, como la temperatura (38,7°C $\pm$ 0,16), Hb (6,8 g/dL $\pm$ 0,32), electrolitos (Na⁺, K⁺, Cl⁻ y Ca⁺⁺; fueron corregidos según necesidad para mantenerlos dentro de rango fisiológico), glicemia.

Si bien la monitorización fue continua y se digitalizaron los datos durante todo el experimento a una frecuencia de muestreo de 20 datos por segundo, se seleccionaron momentos clave a los efectos de su representación gráfica y comparación de las respuestas ante el daño pulmonar establecido, siendo T0: “tiempo basal”, T3: “final del aspirativo meconial”, T4: “final de inducción de daño” y de T5 a T9, los parámetros registrados cada 30 minutos durante cada modo ventilatorio.

En el grupo control todos los parámetros evaluados se mantuvieron constantes a lo largo de cada experimento tal como se observa en la *figura 4* para $p\text{CO}_2$. Los 12 cerdos utilizados para evaluar las estrategias ventilatorias cumplieron con los criterios de hipercapnia e hipertensión pulmonar previamente establecidos tal como puede observarse en la *figura 3*.

2. Establecimiento del modelo de daño pulmonar

A los efectos de confirmar el establecimiento del modelo de daño pulmonar, se realizó una comparación entre la condición basal de los animales y el momento en que finalizó la administración de meconio y ácido oleico. A través del análisis de datos se concluyó que existen diferencias significativas entre el momento basal y el final de la inducción del daño tanto para el aumento de la presión pulmonar como para la generación de hipercapnia (*figura 3*).

En segundo lugar, se comparó si hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos del final de la aspiración de meconio (T3) y el daño establecido al finalizar la administración de ácido oleico (T4). Se concluyó que no hubo diferencias significativas entre ambos tiempos como puede ser observado en la *figura 3*, si bien se observa una elevada variabilidad en los resultados que no permite establecer si el agregado de ácido oleico contribuye a empeorar el daño.

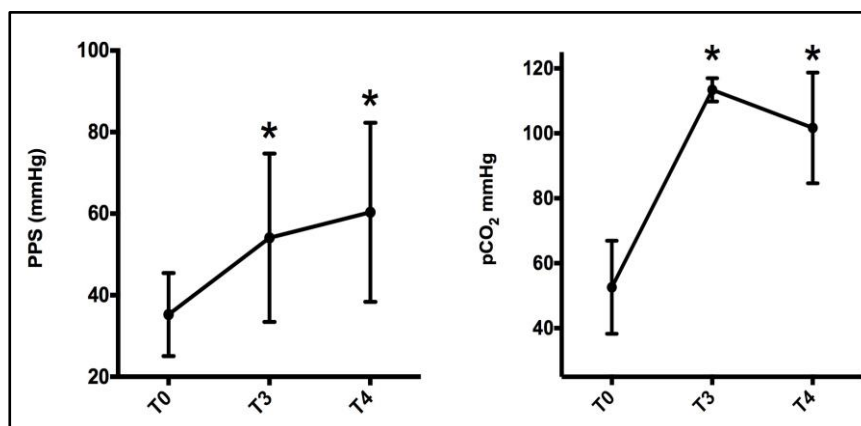


Figura 3. Se grafican los valores medios de PPS y $p\text{CO}_2$ en función de los eventos “basal” (T0), “final aspirativo meconial” (T3) y “fin de administración de ácido oleico” (T4). Se grafica media y error estándar de todos los animales con daño pulmonar (n=12) (T0 vs T4: * = $p < 0,05$)

3.Evaluación de las estrategias ventilatorias

Para evaluar la eficacia de las estrategias ventilatorias, nos centramos en la comparación de los distintos parámetros a partir del momento en que se establece el daño pulmonar y durante la aplicación de cada una de ellas. A tales efectos se analizan los resultados de las variables más sensibles en la eficacia ventilo respiratoria, hemodinámica ($p\text{CO}_2$, IO, IV, PPS, FC, PAS) y de agravio encefálico (NIRS: near infrared spectroscopy):

Resultados en el nivel de $p\text{CO}_2$:

Tanto en AVM como en VAF luego de un pico inicial de $p\text{CO}_2$ al momento del daño, la misma se acerca al valor basal a partir de los 60 minutos de iniciado el modo ventilatorio.

Con todas las estrategias se logró una disminución significativa de la $p\text{CO}_2$. A los 90, 120 y 150 min, a pesar de que AVM llega a los valores de $p\text{CO}_2$ más parecidos al basal, no hay diferencias significativas entre los modos ventilatorios.

En el grupo VAF-CPAP el retorno a una $p\text{CO}_2$ comparable con la basal fue más lento que las estrategias anteriores ocurriendo a los 90 minutos.

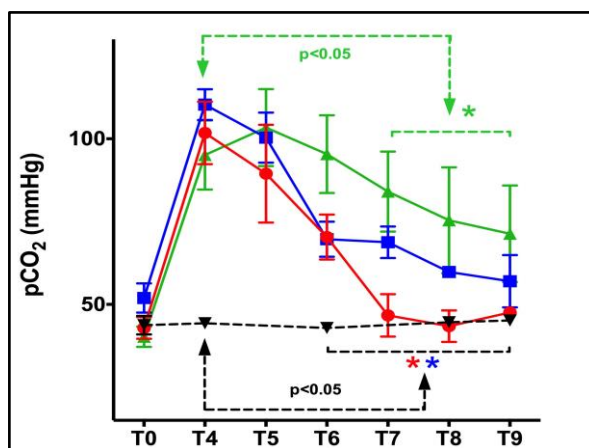


Figura 4. $p\text{CO}_2$ para los distintos modos ventilatorios en función del tiempo. Se grafican media y error estándar Negro (control), rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF-CPAP). Cada asterisco representa la significación estadística. (*= $p < 0,5$) entre el grupo de su color y el basal.

Resultados de índices para la evaluación de la oxigenación (IO) y de la ventilación (IV)

En todas las estrategias ventilatorias se evidenció una disminución significativa del IO. En AVM esta se objetivó a partir de los 60 min del inicio del modelo ventilatorio, mientras que en los otros modos se produjo a los 90 min del mismo (ver figura 5).

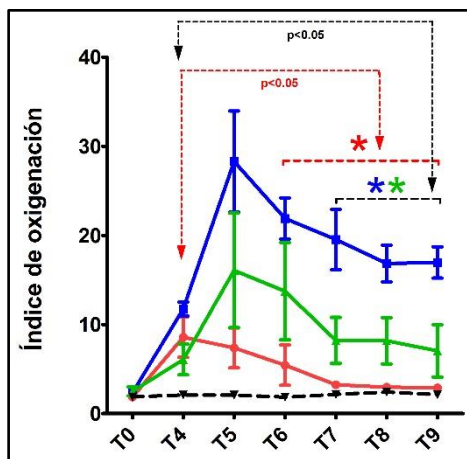


Figura 5. Índice de oxigenación en función del tiempo para cada modo ventilatorio. Se grafican media y error estándar. Negro (control), rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF-CPAP) Las diferencias significativas se expresan con asteriscos y un esquema de llaves del mismo color. Cada asterisco representa la significación estadística. (*= $p < 0,5$) entre el grupo de su color y el basal.

En cuanto al IV, no se obtuvieron diferencias significativas entre las diferentes estrategias ventilatorias a lo largo del experimento (*Figura 6*). En la representación gráfica se puede observar que si bien no existen diferencias significativas en los diferentes modos ventilatorios, se observa una variabilidad de los diferentes tiempos en comparación con el grupo control que se mantiene estable.

A efectos de facilitar su comparación, se normalizaron los valores de IV obtenidos debido a las diferentes magnitudes de FR medidos en diferentes unidades.

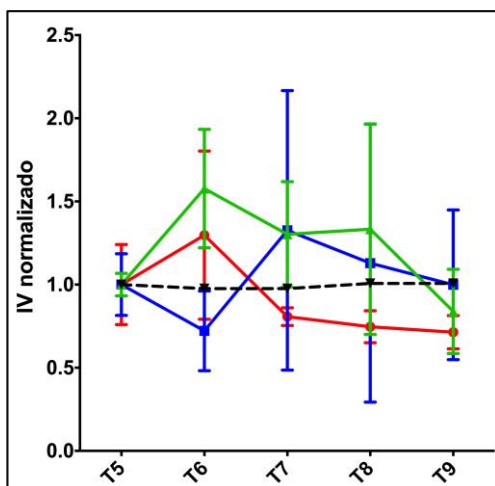


Figura 6. IV para cada tiempo del modo ventilatorio a lo largo del tiempo. Negro (control), rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF - CPAP). Las diferencias significativas se expresan con asteriscos y un esquema de llaves del mismo color. Cada asterisco representa la significación estadística. (*= $p < 0,5$) entre el grupo de su color y el basal.

Resultados de PPS:

Todas las modalidades ventilatorias controlaron la HTP, sin embargo la primera en conseguirlo fue AVM seguida en el tiempo por VAF y la última en alcanzar diferencias significativas a los valores del momento de daño inducido fue VAF-CPAP.

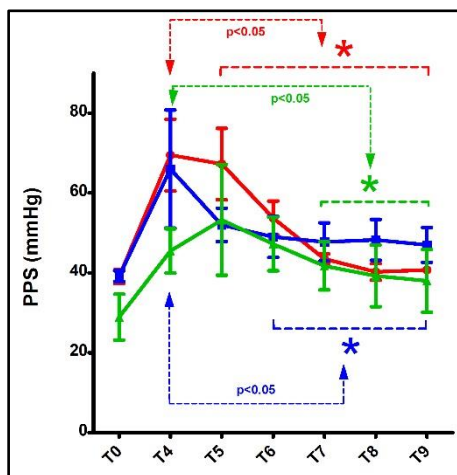


Figura 7. Presión pulmonar sistólica para cada modo ventilatorio en función del tiempo. Se grafican media y error estándar. Rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF - cPAP). Las diferencias significativas se expresan con asteriscos y un esquema de llaves del mismo color. Cada asterisco representa la significación estadística. (*= $p < 0,5$) entre el grupo de su color y el basal.

Como se observa para el grupo AVM (*figura 6*), hubo un aumento significativo de la PPS en el tiempo que se regresó a parámetros basales (T11), es decir, que luego de las 4 horas de comenzado el modo ventilatorio la lesión pulmonar persistía. Basados en esto, se asumió que en los grupos de animales que se trataron con las modalidades VAF y VAF-CPAP el pulmón se mantenía lesionado en el tiempo T11. No se representan las PPS de los otros modos ventilatorios debido a que el sistema de medición de presión invasiva se alteró y no se pudo completar la misma en todos los animales, lo que dificultaba realizar un promedio.

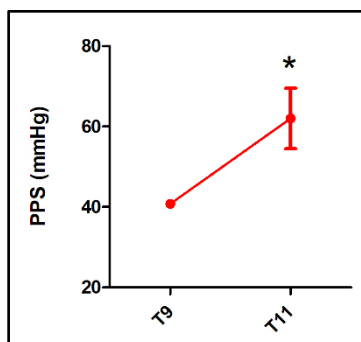


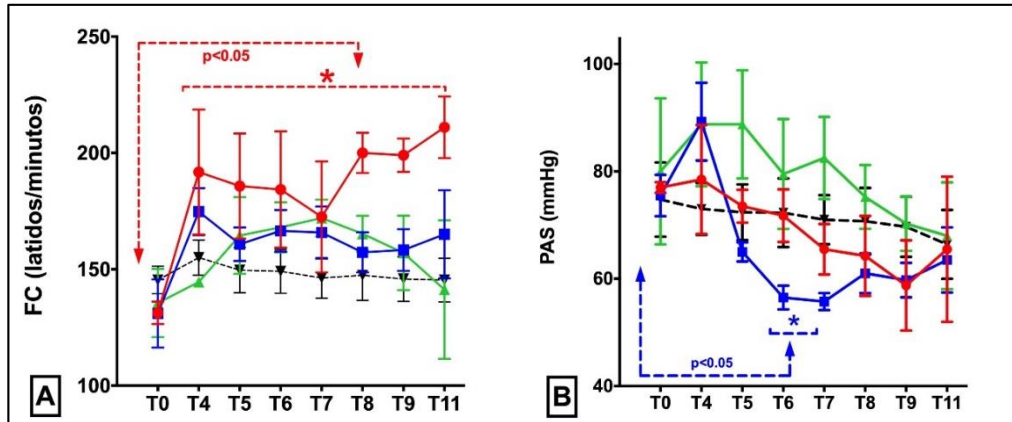
Figura 8. PPS a los 120 minutos y al volver a parámetros basales. Se grafican media y error estándar. Rojo (AVM). Cada asterisco representa la significación estadística. (*= $p < 0,5$) entre el grupo de su color y el basal.

Evaluación de FC y PAS:

En este estudio las variables hemodinámicas sistémicas se mantuvieron estables por lo que no se debieron realizar fármacos de acción inotrópica para garantizar el soporte hemodinámico. Al analizar la FC, se evidenció en AVM un aumento significativo a partir de que se establece el daño pulmonar. Tanto para VAF como para VAF-CPAP, no se observaron diferencias significativas con respecto al valor basal (*figura 9*).

Al analizar la PAS sistólica no se evidencian cambios en el grupo AVM ni en VAF-CPAP con respecto a los valores basales. Mientras que en VAF se evidenció un descenso significativo a los 60 min de haber comenzado el modo ventilatorio (figura 9).

Figura 9. FC en cada modo ventilatorio en función del tiempo (A); PAS en cada modo ventilatorio en



función del tiempo (B). Se grafican media y error estándar. Rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF-CPAP). Las diferencias significativas se expresan con asteriscos y un esquema de llaves del mismo color. Cada asterisco representa la significación estadística. (*= $p < 0,5$) entre el grupo de su color y el basal.

Monitorización encefálica:

Luego de cada dosis de meconio se evidenció una caída en el registro del NIRS, aguda y transitoria, secundaria a la hipoxia resultante tras la aspiración. En la tabla 2 se ilustran los valores de las medias de NIRS en diferentes tiempos del experimento, en momentos de estabilidad, es decir, no se muestran los valores de los momentos de deterioro agudo durante la puesta en marcha del modelo. Fuera de estos momentos puntuales, se observó estabilidad a lo largo del experimento, pudiéndose observar las medias para las diferentes modalidades ventilatorias en la *tabla 2*, las cuales no tuvieron diferencias significativas.

NIRS	% Hb Sat
	Media $\pm$ SE
Basal (T0)	48 $\pm$ 2,96
Tiempo (T4)	46 $\pm$ 3,26
AVM (T9)	34 $\pm$ 9,50
VAF (T9)	46 $\pm$ 1,55
CPAP (T9)	49 $\pm$ 7,86
Control (T8)	50 $\pm$ 0,00

Tabla 2- Tabla de resultados de NIRS. Valores representados en medias y error estándar.

Discusión

Este estudio fue diseñado para comprobar la eficacia de las terapias ventilatorias más utilizadas como son la AVM y la VAF contra la VAF-cPAP que es menos invasiva pero poco estudiado para el manejo de la hipercapnia e HTP.

El modelo animal extensamente utilizado para el estudio de la fisiopatología cardiorrespiratoria del recién nacido, tiene la ventaja de ser extrapolable al humano, dada su homología genética y similitud en los aspectos anatómo-fisiológicos y por tanto constituye un excelente modelo traslacional (15)(16).

Observamos una variabilidad interindividual en la respuesta a las dosis de meconio necesarias para la generación de daño pulmonar, propio de la fluctuación intrínseca de los modelos biológicos. Pese a esto, en la mayoría de los cerdos la dosis de meconio y ácido oleico establecidas lograron generar daño pulmonar. A pesar de que la bibliografía recomienda la utilización de ácido oleico en el establecimiento de daño pulmonar (17)(18), de los resultados obtenidos en nuestro estudio se puede deducir que la administración de ácido oleico no agrega severidad a la lesión pulmonar dado que no existe diferencia significativa entre los tiempos de las dosis de meconio vs el tiempo post oleico en cuanto a PPS y $p\text{CO}_2$. Sería preciso ampliar el tamaño muestral y añadir al análisis la medición de otros parámetros, como factores inflamatorios para valorar su efecto.

Los resultados demostraron que todos los modos ventilatorios tuvieron similar eficacia en la ventilo-respiración, aunque AVM y VAF llegaron a valores de $p\text{CO}_2$ bajos de forma más precoz. Esto difiere de los resultados de estudios publicados sobre el tema (3)(4), donde se evidenció que el lavado de CO_2 con VAF es superior que en AVM.

En cuanto a la estrategia ventilatoria no invasiva, se obtuvieron resultados significativos a expensas de un mayor tiempo de ventilación. Si bien estos fueron superiores a los valores alcanzados en AVM y VAF, no difieren estadísticamente. Dado las ventajas teóricas que la VAF-cPAP presenta frente a las estrategias convencionales, tal como menciona *Botino et. al.* (14), los tipos de técnicas ventilatorias estándares pueden inducir injuria pulmonar e inflamación de la vía aérea a través de la sobredistensión alveolar, fuerzas de cizallamiento, y por un aumento en las citoquinas proinflamatorias. Por este motivo se justifica el uso de esta estrategia en esta patología a pesar de los niveles más altos de CO_2 , teniendo en cuenta el concepto actual de hipercapnia permisiva (19).

Aunque todas las estrategias fueron igualmente efectivas en la disminución del IO, la AVM logró retornar a valores similares al basal más precozmente. En VAF y CPAP se puede observar un aumento del IO en los primeros 30 minutos, lo que puede deberse al cambio de modo ventilatorio que debe afrontar el animal y al ajuste de parámetros por parte del investigador.

En nuestro estudio, no se encontró asociación positiva entre IV y el modo ventilatorio empleado, así como en varios estudios con niños no se encontraron diferencias para el IO e IV y su asociación con mejor o peor evolución. Sin embargo, el IO fue de utilidad en el manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. Ambos índices han mostrado utilidad en el manejo de la falla ventilo-respiratoria en niños, incluso se han asociado a la necesidad de requerimiento de ventilación invasiva, por lo que consideramos relevante tomarlos en cuenta al aplicar diferentes estrategias ventilatorias en un modelo neonatal de patología pulmonar. (20)

Si bien uno de los requisitos para utilizar CPAP es la presencia de un adecuado esfuerzo respiratorio, en nuestro estudio dos de los animales carecían del mismo y se logró con éxito el intercambio gaseoso.

Dentro de los parámetros hemodinámicos se analizaron la PPS, la FC y la PAS.

En cuanto al control de la HTP generada a través de este modelo, todas las estrategias ventilatorias lograron controlarla. La primera en conseguirlo fue AVM, seguida por VAF y la última en lograrlo fue la VAF-CPAP, destacando que al final del modo ventilatorio no existieron diferencias significativas entre ellas. El grupo AVM tuvo un deceso antes de completar el experimento. El resto de los integrantes de esta terapia, presentó un aumento significativo de su PPS al momento de pasar a parámetros basales. En el caso de las otras estrategias si bien no se pudo evidenciar el mismo comportamiento por pérdida del registro de la presión invasiva, suponemos un comportamiento hemodinámico similar, concluyendo que todas las estrategias ventilatorias actúan mejorando la enfermedad.

La PAS se mantuvo constante en AVM y VAF-CPAP durante todo el experimento. En el grupo de VAF se observó una disminución significativa de la PAS en el intervalo de los 60 a 90 minutos de comenzado el modo ventilatorio. El retorno a sus valores basales podría deberse al ajuste de los parámetros ventilatorios adecuados para el paciente. Esto coincide con la evidencia existente hasta el momento que no ha demostrado que la VAF genere mayor repercusión hemodinámica que los otros modos ventilatorios (19)(21)

En ninguna de las estrategias fue necesario la utilización de vasopresores debido a que el modelo se centró en el deterioro ventilo-respiratorio.

Si bien, como se mencionó anteriormente, el grupo AVM mantuvo la PAS constante durante el experimento, esto sucede a expensas de un aumento significativo de la FC como método compensatorio. Para hacer una valoración completa de las diferentes causas de la taquicardia, una posibilidad podría ser medir la sobredistensión pulmonar que lleva a una disminución del retorno venoso, con el consiguiente incremento de la FC para mantener el gasto cardiaco. Para valorar el volumen pulmonar se pueden utilizar la radiografía de tórax o la medición del volumen minuto.

De todas formas en 2 trabajos encontramos que la AVM tiene mayor repercusión hemodinámica frente a otras estrategias (22)(21).

Las variaciones de oxemia y $p\text{CO}_2$ generan alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral pudiendo provocar alteraciones encefálicas que aumenten la morbilidad del paciente.

A través del monitoreo mediante el NIRS a nivel encefálico se pueden anticipar cambios en la oxigenación cerebral y efectuar medidas al respecto para disminuir las consecuencias del sufrimiento neuronal. Generalmente estos monitores no están disponibles en las UCIN, esto sumado a la intubación prolongada aumenta el riesgo de injuria encefálica (7). Es cuestión de tiempo que aumente su disponibilidad para uso clínico. En este estudio se evidenció que en todos los modos ventilatorios se mantuvieron los valores de NIRS estables, siendo sensible a los cambios agudos.

Como fortalezas de este estudio resaltamos un sólido protocolo avalado por otros grupos de estudio. Por otro lado el registro continuo de los parámetros a través de software que permite minimizar la pérdida de datos y re analizarlos fácilmente.

La principal limitación fue el tamaño muestral reducido (pudiendo ser causa de la gran variabilidad de los resultados obtenidos) debido a la falta de tiempo de desarrollo y alta complejidad del modelo, recursos humanos y animales.

Sería óptimo a futuro generar un protocolo donde se realice mayor tiempo de ventilación (24 horas).

Conclusiones y perspectivas

Todas las estrategias ventilatorias son eficaces en el tratamiento del daño pulmonar inducido experimentalmente, aunque los tiempos de respuesta pueden ser diferentes. VAF-CPAP es una técnica prometedora en el tratamiento de la HTP e hipercapnia. La estrategia no invasiva presenta ventajas con respecto a las otras técnicas debido a su capacidad protectora del daño pulmonar inducido por ventilación, si bien se requieren mayores estudios sobre sus potenciales daños y beneficios, tanto en modelos experimentales como en su aplicación clínica, se perfila como una técnica prometedora en el manejo de esta grave patología neonatal.

Agradecimientos

Agradecemos a la granja “La familia”, a nuestras tutoras: Prof Agda. Dra. Fernanda Blasina, Prof Adj. Msc Lucía Vaamonde y Asistente Lic. Cecilia Fernández; a todo equipo docente y no docente (principalmente al Auxiliar José Barreto) del Departamento de Neonatología y a los Residentes del Hospital de Clínicas “Doctor Manuel Quintela”. Agradecemos a las Neonatólogas Dras. Tatiana Gagliardi y Patricia Vollono por su calidez, disposición y ayuda en nuestra curva de aprendizaje.

Referencias bibliográficas

1. Golombek S, Sola A, Lemus L. Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. *Neoreviews*. 2017;18(5):e327–44.
2. Keszler M. State of the art in conventional mechanical ventilation. *J Perinatol*. 2009;29(4):262–75.
3. Donn S, Sinha SK. Manual de asistencia ventilatoria en Neonatología. 4th ed. Journal; 2019. 638 p.
4. Keszler M, Al O, Keszler E. Asistencia respiratoria mecánica de alta frecuencia : práctica basada en la evidencia e indicaciones clínicas específicas.
5. Mukerji A, Singh B, Helou S, Dunn M, Belik J, Shah V, et al. Use of Noninvasive High-Frequency Ventilation in the Neonatal Intensive Care Unit : A Retrospective Review. 2015;5.
6. Luca D De, Orto VD. Non-invasive high-frequency oscillatory ventilation in neonates : review of physiology , biology and clinical data. 2016;565–70.
7. Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Chijenias V, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO 2 removal : A randomized controlled crossover trial. 2018;(June):1–7.
8. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2013;106(3):169–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.005>
9. Rudolph AM. High Pulmonary Resistance After Birth Pathophysiologic Considerations and Etiologic Classification. 1980;(May):585–90.

10. Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR. Cloherthy and Stark's Manual of Neonatal Care. 8tava ed. Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR, editors. Massachussets; 2017. 1124 p.
11. Stork EK. Update on Mechanical Ventilation and Exogenous Surfactant Rational Therapy Based on Pathophysiology. 2006;28(3):1–13.
12. Arias D, Narváez C. Atención al recién nacido con hipertensión pulmonar persistente. Repert Med y Cirugía. 2016;25(4):219–27.
13. Luecke C, McPherson C. Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Use of Pulmonary Vasodilators in Term Neonates. Neonatal Netw. 2017;36(3):160–70.
14. Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. Am J Physiol Circ Physiol. 2017;263(3):H875–80.
15. Cheung ICP. Not All Models Are Created Equal: Animal Models to Study Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. 2008;9:300–3.
16. Hahn GH, Heiring C, Pryds OLE, Greisen G, Copenhagen D-. Applicability of Near-Infrared Spectroscopy to Measure Cerebral Autoregulation Noninvasively in Neonates : A Validation Study in Piglets. 2011;70(2):166–70.
17. 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 Sildenafil prevents the increase of extravascular lung water and pulmonary hypertension after meconium aspiration in newborn piglets. 2011;44(8).
18. Kamuf J, Garcia-bardon A, Ziebart A, Thomas R, Rümmler R, Möllmann C, et al. Oleic Acid-Injection in Pigs As a Model for Acute Respiratory Distress Syndrome. 2018;(October):1–8.

19. Iranpour R, Armanian A, Abedi A. Nasal high-frequency oscillatory ventilation (nHFOV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) as an initial therapy for respiratory distress syndrome (RDS) in preterm and near-term infants. 2019;1–7.
20. Barros DAC, Marson FAL, Almeida CCB, Junior AAA, Ribeiro JD, Paulo S. Association between oxygenation and ventilation indices with the time on invasive mechanical ventilation in infants &. 2018;24(4).
21. Nakagawa R, Koizumi TK, Ono KO, Tsushima K, Yoshikawa S, K K. Cardiovascular responses to high-frequency oscillatory ventilation during acute lung injury in sheep. 2007;340–7.
22. Herrmann P, Crozier TA, Bleckmann A, Beißbarth T, Moerer O, Quintel M. Effects of High-frequency Oscillatory Ventilation on Systemic and Cerebral Hemodynamics and Tissue Oxygenation : An Experimental Study in Pigs. 2012;281–92.

Anexos

1. Aprobación de la CHEA



Montevideo, 23 de julio de 2019.-

Se deja constancia que el protocolo experimental N° 885, titulado: "Comparación de técnicas ventilatorias para el manejo de daño pulmonar e hipertensión pulmonar del recién nacido en un modelo de cerdo" (Exp. N° 070153-000432-19), fue aprobado por la Comisión de Ética en el Uso de Animales de la Facultad de Medicina.

Investigador responsable del proyecto: Dra. Fernanda Blasina

Investigador responsable del protocolo experimental: Dra. Fernanda Blasina

Lic. Mariela Santos
Secretaria de la Comisión de Ética
en el Uso de Animales
Facultad de Medicina