

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



Tesis Doctoral

**COMPORTAMIENTO DE LA VENTILACIÓN DE ALTA
FRECUENCIA OSCILATORIA CON VOLUMEN
GARANTIZADO EN MODELO NEONATAL**

ÁNGEL LUÍS BLANCO CORONIL

Directores:

Dr. Manuel Sánchez Luna
Dr. Javier García Fernández

Madrid, 2017

Agradecimientos

Este trabajo es el resultado del esfuerzo y ayuda de muchas personas, sin las cuales el camino se habría hecho más complicado.

En primer lugar, agradecer a mi mujer Lourdes y a mis hijos Ángel y Alejandra, porque gran parte del tiempo que le he dedicado a esta tesis es suyo y con su paciencia y cariño me han dado fuerzas para no abandonar en los momentos difíciles.

Gracias a mi gran amigo el Dr. Alfonso Moreno Sánchez-Cañete porque ya desde residente me inculcó la importancia de crecer profesionalmente y plantear el Doctorado como uno de mis principales objetivos. Sus ánimos y su persistencia han sido decisivas para lograrlo.

Gracias a todo el equipo de investigación experimental, Noelia González-Pacheco, Cristina Orden, Francisco Tendillo y a Martín Santos por su profesionalidad y dedicación durante las largas horas que pasamos en el laboratorio.

En especial a Martín quiero agradecerle su inestimable ayuda para enfrentarme con la estadística y la bibliografía.

Gracias al Dr. Emilio Matute, por sus buenos y sabios consejos que me dieron tranquilidad y confianza.

Gracias al Prof. Fernando Gilsanz por su cariño y su total predisposición para ayudarme con los momentos finales de este largo recorrido.

Gracias a la Dra. Margarita Sánchez Castilla y al Dr. Raúl Burgos por su ayuda con el trabajo de Iniciación a la Investigación en la primera parte del periodo de doctorado y que sin ellos no hubiera podido dar el siguiente paso.

Gracias a mis directores, Dr. Manuel Sánchez Luna por su increíble capacidad de trabajo, su paciencia y el haberme transmitido serenidad y compromiso desde el principio, y al Dr. Javier García Fernández, por facilitarme el desarrollo

de este trabajo y ofrecerme su apoyo incondicional y confianza en todo momento.

Índice

I. INTRODUCCIÓN	1
1.- Fisiología respiratoria del recién nacido.....	2
1.1.- Sistema respiratorio neonatal.....	2
1.1.1.- Vía aérea superior	3
1.1.2.- Vía aérea inferior	3
1.1.3.- Caja torácica	3
1.1.4.- Pulmón	4
1.2.- Mecánica y función respiratoria	5
1.2.1.- Musculatura respiratoria	5
1.2.2.- Gradiente de presión	6
1.2.3.- Propiedades elásticas del pulmón y pared torácica.	
Monitorización de la mecánica respiratoria.	8
1.2.4.- Resistencia de la vía aérea	12
1.2.5.- Compresión dinámica.....	13
1.2.6.- Trabajo respiratorio	14
1.2.7.- Difusión	16
1.2.8.- Control de la ventilación	17
1.3.- Volúmenes y capacidades pulmonares. Volumen de cierre.....	17
2.- Fisiopatología respiratoria en el recién nacido.....	19
2.1.- Inestabilidad respiratoria del prematuro	19
2.2.- Rotura alveolar	20
2.3.- Infección pulmonar precoz	20
2.4.- Síndrome de aspiración meconial	20
2.5.- Hipertensión pulmonar persistente en el Recién nacido	21
3.- Ventilación mecánica en el Recién nacido.....	21
3.1.- Principios de la ventilación mecánica neonatal.....	21
3.2.- Ventilación de alta frecuencia. Concepto y modalidades	22
3.2.1.- Concepto de Ventilación de alta frecuencia	22
3.2.2.- Modalidades de Ventilación de alta frecuencia	23
3.3.- Estado actual.....	26
3.4.- Inicio de VAFO. Parámetros y ajustes.....	32
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	34
III. HIPÓTESIS	37
1. Hipótesis Nula	38
2. Hipótesis inversa	38
IV. OBJETIVOS	40
1.- Objetivos Principales.....	41
2.- Objetivos Secundarios	41

V. MATERIAL Y MÉTODOS	42
1.- Modelo experimental.....	43
2.- Método	43
2.1.- Anestesia.....	43
2.2.- Ventilación y procedimiento.....	45
2.3.- Comentarios en el diseño de la metodología	50
VI. RESULTADOS.....	53
1.- Relación de ΔP_{hf} proximal con la frecuencia.....	54
2.- Transmisión de ΔP proximal a ΔP distal	58
3.- Eficacia de la VAFO con y sin VG en modelo de pulmón sano y de distrés respiratorio en el lavado de CO_2 . Relación entre $PaCO_2$ y DCO_2	63
4.- Efectos de la relación I:E sobre la $PaCO_2$, V_{Thf} y ΔP_{hf}	72
4.1.- Modo VG-OFF	72
4.2.- Modo VG-ON.....	73
5.- Comportamiento de la P_{mVA} proximal, distal y de la PaO_2	80
VII. DISCUSIÓN.....	89
1.- Discusión de los resultados	90
2.- Aplicabilidad clínica.....	94
3.- Limitaciones del estudio.....	96
VIII. CONCLUSIONES.....	97
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	99
X. ANEXOS	109
1.- Esquema de trabajo.....	110

Abreviaturas

A/C: Asistida/Controlada
Cdin.: Complianza Dinámica
Cesp.: Complianza Específica
Cest.: Complianza Estática
Cl: Complianza
cm: centímetros
CO₂: Dióxido de Carbono
Cp: Complianza pulmonar
Cpt: Complianza de la pared torácica
CPT: Capacidad Pulmonar Total
CRF: Capacidad Residual Funcional
Csist: Complianza del sistema respiratorio
DBP: Displasia Broncopulmonar
DCO₂: Carbon Dioxide Diffusion Coefficient (Coeficiente de Difusión de Dióxido de Carbono)
din: dinas
DLCO: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (Difusión de monóxido de carbono)
DPPC: Dipalmitoilfosfatidilcolina
DRA: Distrés Respiratorio Agudo
EC: Ensayo Clínico
EMH: Enfermedad de Membrana Hialina
f: Frecuencia de oscilación
FiO₂ : Fracción inspirada de Oxígeno
Fr: Frecuencia respiratoria
IRP: Inestabilidad Respiratoria de la Prematuridad
l: Litros
lpm: Litros por minuto
mm: milímetros
NAVA: Neurally Adjusted Ventilator Assist (Ventilación Asistida Ajustada Neuronalmente)
P/V: Presión/Volumen
PaO₂: Presión parcial arterial de Oxígeno

PACO₂: Presión Parcial Alveolar de Dióxido de Carbono
PaCO₂: Presión parcial arterial de Dióxido de Carbono
PEEP: Positive End Espiratory Pressure (Presión Positiva al Final de la Espiración)
PmVA: Presión media de la Vía Aérea
Pp: Presión Transpulmonar
Ppl: Presión pleural
Post-LBA: Post Lavado Broncoalveolar
Post-BAL: Post Bronchoalveolar Lavage
Pre-LBA: Post Lavado Broncoalveolar
Post-BAL: Post Bronchoalveolar Lavage
Ptva: Presión transmural de las vías respiratorias
Pva: Presión de la vía aérea
R: Resistencia
RN: Recién Nacido
RNP: Recién Nacido Pretérmino
RNT: Recién Nacido a Término
rpm: Respiraciones por minuto
SAM: Síndrome de Aspiración Meconial
SDRA: Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo
SDR: Síndrome del Distrés Respiratorio
seg: segundo
SIMV: Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (Ventilación Intermitente Mandatoria Sincronizada)
T^a: Temperatura
TET: Tubo Endotraqueal
Ti: Tiempo inspiratorio
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
UCIP: Unidad de cuidados Intensivos Pediátricos
VAF: Ventilación de Alta Frecuencia
VAFFI: Ventilación de Alta Frecuencia de Flujo Interrumpido
VAFJ: Ventilación de Alta Frecuencia con Jet

VAFO: Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria
VAFPP: Ventilación de Alta Frecuencia a Presión Positiva
VC: Ventilación Convencional
VG: Volumen Garantizado
VILI: Ventilation Induced Lung Injury (Daño Pulmonar Inducido por la Ventilación)
VM: Ventilación Mecánica
VMC: Ventilación Mecánica Convencional
VMI: Ventilación Mecánica Invasiva
VMNI: Ventilación Mecánica no Invasiva
VPL: Ventilación con Presión Limitada
VRS: Virus Respiratorio Sincitial
Vt: Volumen tidal
VThf: Volumen Tidal de alta frecuencia
 ΔP : Delta P (gradiente de presión)
 ΔP_{hf} : Presión delta de alta frecuencia
 ΔP_{hf-ao} : Presión delta proximal (airway open)
 ΔP_{hf-t} : Presión delta distal (traqueal)
 ΔV : Velocidad de flujo aéreo

Resumen

Título: Comportamiento de la Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria con Volumen Garantizado en modelo neonatal.

Objetivos: Evaluar el efecto de la Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO) con Volumen Garantizado (VG) durante la relación I:E 1:1 y 1:2 y a diferentes frecuencias de oscilación (f) (5, 8, 11 y 14 Hz) en situación de pulmón sano y tras lavado broncoalveolar (LBA), sobre la Presión delta (ΔP_{hf}) proximal, y sobre la ΔP_{hf} distal, así como la correlación entre ambas. Por otro lado, se analiza la eficacia en el lavado de dióxido de carbono (CO_2) en términos de presión parcial arterial de CO_2 ($PaCO_2$), y su correlación con el coeficiente de difusión de CO_2 (DCO_2) obtenido de forma indirecta por el ventilador (Babylog VN500®, Dräger, Lübeck, Germany).

También se evalúan la PmVA proximal y distal, Volumen tidal de alta frecuencia (V_{Thf}) y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2).

Material y métodos: Se estudiaron 8 lechones Landrace x Large-White de dos días de vida antes y después del LBA en VAFO con y sin VG.

Los diferentes parámetros recogidos fueron analizados en base a la relación I:E 1:1 y 1:2 a frecuencias de 5, 8, 11 y 14 Hz.

Se obtuvieron los valores de la PmVA y ΔP_{hf} proximal y distal mediante transductores de presión calibrados. Para el registro proximal, el transductor se colocó al inicio del tubo endotraqueal (TET) mientras que para el registro distal se colocó a nivel traqueal cerca de la carina.

El V_{Thf} y el DCO_2 fueron proporcionados por el ventilador mientras que la $PaCO_2$ y PaO_2 se obtuvieron de gasometrías realizadas tras los diferentes momentos del estudio y después de un tiempo de estabilización.

Los datos fisiológicos fueron analizados mediante un Test de ANOVA de dos colas multivariante seguido de un Test de Tukey para comparaciones múltiples. En cuanto a la DCO_2 y $PaCO_2$ también se aplicó un análisis de regresión logística.

Resultados: A medida que aumenta la f, el ventilador aumenta la ΔP_{hf} proximal para mantener constante el V_{Thf} , la cual no se transmite distalmente de forma proporcional.

Existe correlación inversamente proporcional entre el DCO_2 y la $PaCO_2$ en VAFO con VG.

En VAFO con VG hay un descenso significativo de la $PaCO_2$ al aumentar la f.

La relación I:E 1:2 se mostró más efectiva que la relación 1:1 en la eliminación de CO₂, siendo significativo a frecuencias bajas.

Conclusiones: En nuestro estudio concluimos que la VAFO con VG reduce eficazmente la PaCO₂ directamente proporcional a la f utilizada, siendo más efectiva la relación 1:2 que 1:1.

I. Introducción

Las peculiaridades propias del Recién nacido (RN) hacen de él un paciente complejo a la hora de tratar los cuadros de insuficiencia respiratoria. Los avances en el manejo de los cuadros de distrés grave y de insuficiencia por inmadurez de la vía aérea han mejorado el pronóstico de estos pacientes. Entre ellos, la aplicación de la ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) a partir de los años 90 del siglo pasado dieron lugar a una reducción del trauma en la vía aérea y un mejor manejo de estos casos¹. Más recientemente, la incorporación de ajustes y controles sofisticados como la ventilación con garantía de volumen (VG) durante la VAFO, han surgido como una opción de posible protección pulmonar que podrían reducir el daño pulmonar asociado al respirador²⁻⁴. Para conocer mejor estos conceptos es necesario una revisión profunda de las características de la fisiología respiratoria en el RN, sobre todo en la fase de transición postnatal y especialmente en el prematuro.

1.- Fisiología respiratoria del recién nacido

1.1.- Sistema respiratorio neonatal

Durante el desarrollo prenatal, los pulmones se encuentran en un medio líquido. Entre las semanas 24 a 28 presentan líquido amniótico, secreciones y surfactante pulmonar. Este último es producido por los neumocitos tipo II que se encuentran en el epitelio pulmonar. El surfactante es un conjunto de lípidos y proteínas específicas pulmonares con acción tensoactiva de inhibición de la fuerza de tensión superficial dinámica. Su síntesis comienza de forma precoz a partir de la semana 24-25 de gestación y va cambiando su composición y cantidad hasta cerca del término de la misma, momento en el que es ya eficaz para esta reducción de la tensión superficial cuando aparece la interfase aire-agua tras el nacimiento⁵.

Por este motivo, los RN pretérmino (RNP) pueden llegar a presentar al nacimiento un incremento del trabajo respiratorio de hasta 50 din. /cm, cuatro veces más que un RN con una maduración óptima del sistema respiratorio. La maduración del sistema respiratorio depende no sólo de la presencia de un

surfactante maduro en cantidad adecuada sino de un desarrollo anatómico y funcional adecuado.

Tras el nacimiento la vía respiratoria presenta diferencias significativas con el del adulto:

1.1.1.- Vía aérea superior

Las principales características que observamos en los RN son:

- Cabeza y lengua de mayor tamaño (18% de la superficie corporal)
- Glotis más cefálica (a nivel de C3-C4)
- Epiglotis corta, estrecha y proyectada posteriormente
- El cartílago Cricoides supone la porción más estrecha de la vía aérea (región subglótica)
- Tráquea más corta

Proporcionalmente, la resistencia de la vía aérea es mayor en la zona más proximal que en la distal.

Todo esto implica una diferencia en el manejo de la vía aérea del RN que hay que tener en cuenta en situaciones en las que necesitemos manipularla.

1.1.2.- Vía aérea inferior

La vía aérea inferior presenta menor calibre y mayor distensibilidad con menor desarrollo del cartílago de soporte. Este hecho justifica la mayor tendencia al colapso dinámico durante los cambios de presión, así como la mayor resistencia al flujo.

1.1.3.- Caja torácica

Las costillas se encuentran horizontalizadas y el diafragma más alto por lo que presentan menos expansión torácica anteroposterior y lateral.

Debido a la mayor proporción cartilaginosa presentan una alta distensibilidad. Esto provoca que ante el cese respiratorio tenga más tendencia al colapso pulmonar disminuyendo así la capacidad residual funcional (CRF).

Los músculos intercostales y el diafragma son débiles con menor proporción de fibras musculares de tipo I.

Existen dos tipos de fibras musculares, las de tipo I y las de tipo II. Las primeras presentan una resistencia a la fatiga más alta y un metabolismo

aeróbico, mientras que en las de tipo II, el metabolismo es anaeróbico con menor resistencia a la fatiga (Tabla 1).

MÚSCULO	PREMATURO	RECIÉN NACIDO	ADULTO
Diafragma	10%	25-30%	55%
Intercostal	20%	40%	65%

Tabla 1. Proporción de fibras musculares tipo I

1.1.4.- Pulmón

La alveolización pulmonar no comienza hasta finales del tercer trimestre de gestación, y sigue de forma muy activa durante los primeros dos años tras el nacimiento, por ello el RN presenta de forma significativa un menor número de alvéolos. El RN tiene entre 20 y 50 millones de espacios aéreos terminales mientras que el adulto unos 300 millones, conseguidos tras un proceso de multiplicación alveolar durante la infancia y la adolescencia.

Otras características son:

- Ausencia de conexiones colaterales (poros de Kohn y canales broncoalveolares de Lambert) que no estarán presentes hasta el primer año de vida⁶.
- Menor tejido elástico en el septo alveolar por lo que presenta más riesgo de colapso alveolar.
- Mayor distancia alveolo-capilar que implica una menor eficiencia en la difusión de gases, muy importante en el pulmón del RN prematuro y especialmente en el gran inmaduro.

En definitiva, estas diferencias entre el sistema respiratorio desarrollado de un adulto y el de un Recién nacido, le proporcionan un riesgo añadido para el colapso, manejo ventilatorio, y lo hacen más propenso a patologías respiratorias con importante repercusión clínica siendo más acusados a menor edad gestacional.

1.2.- Mecánica y función respiratoria

1.2.1.- Musculatura respiratoria

La **inspiración** se inicia con la contracción de los músculos respiratorios entre los que se incluyen el diafragma, los músculos intercostales externos y los músculos accesorios.

El *diafragma* se considera dentro de la unidad de la pared torácica, por lo que a efectos de análisis será considerado dentro de la mecánica de esta. Es considerado el músculo inspiratorio más importante a cualquier edad.

En el RN, el diafragma presenta diferencias importantes con el del adulto:

- Inserción en la caja torácica.

Presenta un gran ángulo de inserción en la pared torácica, lo cual limita la zona de aposición y no se produce el movimiento de pistón que podemos ver en el adulto.

- Forma aplanada.

Debido a presentar una forma más aplanada, la presión realizada será menor y disminuye así su eficacia.

- Fibras musculares.

Menor proporción de fibras tipo I (25% vs 55% en el adulto), lo que le proporciona una menor resistencia a la fatiga.

Debido a estas diferencias, el RN (y más llamativo en el prematuro) presenta una menor eficacia ventilatoria, ya que necesita un mayor trabajo respiratorio (6-8 ml/kg/min frente a 2-3 ml/kg/min) con el consiguiente aumento de consumo de oxígeno.

Músculos intercostales externos.

Durante su contracción se produce un ascenso de la parrilla costal originando un aumento del eje antero-posterior y mediante un movimiento de rotación de las costillas, el diámetro transversal. En el RN, hay una disminución de la eficacia de este proceso ya que presentan una mayor horizontalización de las costillas precisando un mayor trabajo respiratorio para realizar dicha función.

Además y como pasa con el diafragma, al presentar menor proporción de fibras tipo I, presentan una mayor tendencia a la fatigabilidad ⁷.

Los *músculos accesorios* de la inspiración intervienen solo en la inspiración forzada, por ejemplo durante el ejercicio, en la fase inspiratoria de la tos o en situaciones patológicas.

La **espiración**, que en ausencia de patología respiratoria es un proceso pasivo, comienza con la relajación de los músculos inspiratorios. La fuerza de retracción elástica de los alvéolos debido a la acción de la tensión superficial, es generalmente suficiente para incrementar la presión alveolar sobre la presión atmosférica y producir así la salida del aire de los pulmones. La espiración se vuelve activa en determinadas situaciones como la fase espiratoria de la tos o patologías obstructivas. En este caso, los músculos que interviene son la *musculatura de la pared abdominal y de los músculos intercostales externos*. Durante la contracción de la musculatura abdominal se produce una compresión del diafragma hacia la pared torácica, mientras que los músculos intercostales internos actúan sobre la pared costal de forma opuesta a la realizada por músculos intercostales externos.

1.2.2.- Gradiente de presión

Bajo circunstancias normales, la respiración se genera en base a un gradiente de presión entre la presión alveolar y la presión atmosférica (Ley de Boyle). Por lo tanto, en reposo, sin generarse ningún flujo, ambas presiones son iguales.

Por consenso, para el análisis de la mecánica respiratoria, la presión atmosférica se establece como 0 cmH₂O. Por ello, durante la inspiración, el gradiente de presión generado por las fuerzas de la contracción muscular será negativo (presión alveolar > presión atmosférica), provocando así la entrada del aire desde el exterior hasta el alveolo. De forma contraria, durante la espiración, y debido a diferentes fuerzas que posteriormente veremos, el aire es expulsado al exterior (presión alveolar > presión atmosférica).

Las presiones que intervienen en el movimiento respiratorio son las siguientes:

- La **presión transmural** se refiere a las diferencias de presiones dentro y fuera del aparato respiratorio ($P_i - P_e$), y que según su localización se define como:

1.- *Presión transmural de las vías respiratorias (Ptva)*

Es el gradiente de presión entre el interior de la vía respiratoria (P_{va}) y el exterior, que coincidiría con la presión pleural (P_{pl}):

$$P_{tva} = P_{va} - P_{pl}$$

2.- *Presión transpulmonar (Pp)*

Es el gradiente de presión entre el interior alveolar (P_A) y el exterior que coincidiría con la presión pleural (P_{pl}).

$$P_p = P_A - P_{pl}$$

- La **presión alveolar o intrapulmonar** es la presión que ejerce el aire contenido en los alvéolos y que en reposo es la suma entre la presión intrapleural y la presión de retracción elástica.
- La **presión pleural o intrapleural** es la presión que se mide entre las dos pleuras.
- La **presión transtorácica** define la presión elástica de la pared torácica y equivale a la diferencia entre la presión pleural y la atmosférica.
- La **fuerza de retracción pulmonar** es la fuerza que ejerce el tejido pulmonar durante la inspiración y que iría a favor del colapso pulmonar.

De forma general, cada ciclo respiratorio puede ser descrito mediante la medición de tres componentes: gradiente de presión, volumen y tiempo, siendo el flujo la relación entre el volumen y el tiempo.

La ecuación del movimiento sería:

$$\Delta P = V/C + RV (+PI)$$

(De donde ΔP es el *gradiente de presión*, V es el *volumen*, C es la *compliance* o *distensibilidad* que es recíproca a la elastancia, RV es la constante resistiva que representa la vía aérea y tejido no elástico al paso del flujo, y PI es la presión de inercia que es generada por la inercia del sistema de los movimientos respiratorios y que en la respiración normal es obviada).

1.2.3.- Propiedades elásticas del pulmón y pared torácica. Monitorización de la mecánica respiratoria.

El comportamiento mecánico del sistema respiratorio durante la inspiración y espiración vienen descritas por las curvas de presión / volumen (P/V). Se han descrito varios métodos para generar la curva de P/V. Algunos de estos son la técnica de la “superjeringa” que fue la primera descrita, la técnica de oclusiones múltiples o la de bajo flujo ^{8,9}.

La curva generada en inspiración es diferente a la generada en espiración debido al fenómeno de histéresis. La histéresis se define como la tendencia de un material a conservar una de sus propiedades, en ausencia del estímulo que la ha generado. En el sistema respiratorio, durante la deflación tenemos que realizar menor fuerza que durante la insuflación. Esto se debe a la progresiva apertura de alveolos colapsados que ocurre durante el periodo de insuflación, lo que hace que la compliance o distensibilidad pulmonar sea mayor durante la deflación ¹⁰.

El componente de histéresis es escaso en el RN los primeros días tras el nacimiento y especialmente en el prematuro, donde predominan las fuerzas que favorecen el colapso alveolar las cuales se sobreponen a la histéresis.

Clínicamente tiene mayor interés en el diagnóstico y evolución del paciente con patología respiratoria y han sido ampliamente estudiadas en el Síndrome de distrés respiratorio (SDR).

En pacientes sanos, la curva P/V desde el volumen residual hasta la capacidad pulmonar total presenta una forma sinusoidal, sin embargo, en el rango del volumen tidal presenta una forma lineal. En el paciente con SDR, hay una disminución de las unidades alveolares abiertas, así que la forma será más aplanada, al predominar la fuerza de tensión superficial, dado que el

surfactante está disminuido y su función se encuentra alterada. También podemos ver la variación en las maniobras de reclutamiento alveolar, en las que al mantener un mayor número de alveolos no colapsados, la curva será menos aplanada ^{11,12}.

- ***Compliance estática y dinámica del sistema respiratoria***

La compliance (CI) se define como la elasticidad o adaptabilidad del tejido pulmonar, es decir, los cambios de presión en el sistema respiratorio debidos a cambios en el volumen pulmonar. De esta forma, la CI será igual al índice entre los cambios de presión en relación determinado volumen pulmonar, siendo mayor a menor presión generada por un volumen pulmonar dado, refiriéndose como $\Delta V/\Delta P$ (ml/cm H₂O).

La CI de un recién nacido a término es aproximadamente 2 mL/cmH₂O/kg y de un prematuro con distrés, de unos 0,5-1mL/cmH₂O ¹³.

Podemos diferenciar fundamentalmente tres tipos de CI:

1.- Compliance estática

Es la compliance medida entre dos puntos de flujo cero.

2.- Compliance dinámica (C_{din})

Cuando la medición se hacen en puntos en los que el flujo no está interrumpido, es decir, durante un ciclo respiratorio se mediría en el cambio de inspiración a espiración o viceversa.

Durante la ventilación mecánica se puede medir la compliance estática, usando un período de meseta o parada inspiratoria. Cuando el sistema no nos lo proporciona, hay diferentes métodos manuales para obtenerla ¹⁴.

La dificultad de obtener la medición correcta de la compliance estática, muy especialmente en el RN, hace que por acuerdo se emplee habitualmente la C_{din}, aún a sabiendas de las variaciones de la misma debidas no a las características del pulmón y de la caja torácica, sino y muy especialmente en el SDR del prematuro, a la propia interacción del respirador con la misma.

3.- *Compliance específica (Cesp)*

Es la relación entre la Cest y la CRF ($Cesp = Cest / CRF$).

Nos permite comparar pacientes de diferentes edades y tamaños.

Algún autor ha propuesto la Cesp. como herramienta para ajustar la PmVA para optimizar el intercambio de gases durante la VAFO ¹⁵.

La compliance total del sistema respiratorio (Csis) incluye la compliance pulmonar (Cp) y la compliance de la pared torácica (Cpt). De tal forma, la CI total = volumen pulmonar / presión transtorácica (diferencia entre la presión alveolar y la presión atmosférica), mientras que la Cpt = Volumen total / presión intratorácica (diferencia entre la presión en la pared torácica y la presión atmosférica).

En el RN y sobre todo el RNP intubado y conectado a VM, la compliance de la caja torácica se desprecia y se asume la total como la pulmonar.

Como la presión de la pared torácica es difícil medirla, se obtiene indirectamente:

$$\text{Elastancia del sistema respiratorio} = \text{Elastancia pulmonar} + \text{Elastancia torácica}$$

Por lo tanto:

$$1/Csis = 1/Cp + 1/Cpt$$

El RN presenta una mayor Cpt, por lo tanto, en los estados patológicos, el balance entre las fuerzas elásticas será más difícil mantenerlo, por lo que disminuirá la CRF (Tabla 2).

- ***Tensión superficial***

Se trata de la fuerza que generan las moléculas de líquido en la interfase aire agua y las mantiene unidas entre sí evitando su separación. Se expresa en dinas/cm⁻¹ y su importancia radica en que la fuerza ejercida entre las moléculas adyacentes a un líquido son más fuertes que las ejercidas entre el líquido y el gas.

Las primeras evidencias de que la tensión superficial influía sobre el comportamiento presión/volumen se obtuvo cuando se observó que al insuflar los alvéolos con salino, tenían una mayor complianza que cuando se ocupaban con gas, de manera que contribuiría en gran medida a la retracción alveolar (Figura 1) ¹⁶.

La tensión superficial reducida en los alvéolos hace que el pulmón sea más distensible y que disminuya el trabajo necesario para lograr su expansión con cada respiración. La sustancia que directamente influye en la tensión superficial es el surfactante pulmonar al intercalar su componente lipídico entre las moléculas líquidas que tapizan el interior de la vía aérea y los espacios alveolares. Es producido por los neumocitos tipo II y está compuesto por 80% de fosfolípidos, 8% de lípidos neutrales y 12% de proteínas. El fosfolípido más importante es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), estando compuesto además de fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol.

De esta forma son un factor importante en las curvas de presión / volumen, así como parte fundamental de la distensibilidad y retractilidad alveolar ¹⁷.

El compartimento alveolar viene definido por la ley de Laplace donde la presión en el interior de una esfera (P) es igual a $2T/r$. Cuando la tensión superficial (T) es constante y el radio disminuye, se requiere más presión para mantener el volumen.

En los niños prematuros con deficiencia de surfactante hay una tendencia al colapso y un mayor trabajo respiratorio debido a la disminución de la complianza que presentan.

PARÁMETROS	UNIDADES	ADULTO	RN	RN CON DRA	RN CON DBP
Complianza pulmonar	mL/cm H ₂ O/Kg	2,5-3	2-2,5	<0,6	<1,0
Complianza p. torácica	mL/cmH ₂ O	<1	>4	-	-
Resistencia pulmonar	cmH ₂ O //s	1-2	20-40	>40	>150
Trabajo resistivo	g.cm/Kg	<10	20-30	30-40	<150

Tabla 2.- Parámetros respiratorios normales en el adulto y RN (Adaptado del Manual de cuidados respiratorios neonatales ¹³).

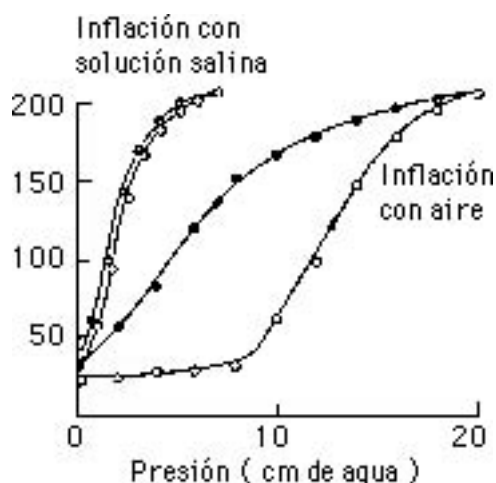


Figura 1. Curvas de Presión-Volumen durante el inflado y desinflado del pulmón con aire y salino. (Tomado de EP R. Respiratory section. Static Mechanical properties of mammalian lungs¹⁸).

1.2.4.- Resistencia de la vía aérea

Es la relación entre el gradiente de presión y la velocidad del flujo aéreo:

$$R \text{ (cmH}_2\text{O / l /seg)} = \Delta P \text{ (cmH}_2\text{O)} / \Delta V \text{ (l/seg)}$$

ΔP depende principalmente del calibre de la VA y del patrón de flujo (laminar o turbulento).

A pesar de no ser del todo exacto, en condiciones no forzadas y entendiéndose un flujo laminar, la resistencia de la VA podría definirse por la *ley de Hagen-Poiseville*:

$$R = 8 \times \text{longitud del conducto} \times \mu \text{ (viscosidad del gas)} / \pi \times r^4$$

De donde obtenemos que una unidad de descenso del radio (r) de la tráquea, bronquios o bronquiolos resultaría en un aumento de la resistencia del flujo de cuatro veces, por lo que cualquier fenómeno que disminuya el radio nos llevaría a una obstrucción significativa del flujo con el consiguiente aumento del trabajo respiratorio.

La mayor parte del trabajo respiratorio del RN se destina a superar la resistencia al flujo, hecho que se produce en mayor proporción que en el

adulto. Esto se debe tanto al pequeño diámetro de la VA como a la falta de estructuras de soporte.

Tal como se ha expuesto anteriormente, el radio es el factor más importante que determina la resistencia al flujo y por lo tanto, la ventilación. Por ello, los niños, al presentar un menor diámetro absoluto, cualquier grado de obstrucción implicaría una importante consecuencia clínica.

Por ejemplo, la presencia de edema en la VA que reduce la luz 1 mm en un RN de 3 Kg, provocaría una obstrucción del 70%.

Además, existe una relación inversa entre la resistencia de VA y la CFR. Cualquier causa que disminuya el volumen pulmonar (atelectasia, neumotórax), provocará un aumento de la resistencia de la ventilación alveolar¹⁹.

En el caso de respiraciones forzadas, el flujo se vuelve más turbulento, por lo que la resistencia se haría más dependiente de la velocidad del flujo.

1.2.5.- *Compresión dinámica*

En una inspiración forzada, la Ppl. se hace aún más negativa y, aunque el gradiente de presión se hace también más negativo, lo hace en menor medida que la Ppl., con lo que la resistencia al flujo disminuye.

Sin embargo, en una espiración, la Palv. es positiva e irá disminuyendo a lo largo de la VA debido a la resistencia de esta hasta igualarse con la Ppl.

En el caso de una espiración forzada en la que la Ppl. llegue a ser mayor que la Palv., provocará un colapso en la VA.

Este colapso es el que se denomina *compresión dinámica* que ocasiona un atrapamiento aéreo y consecuentemente sobredistensión o lo que se denomina hiperinsuflación dinámica.

De esta forma un esfuerzo espiratorio mayor aumentará la compresión, de manera que la curva flujo / volumen se hará independiente del esfuerzo (Figura 2).

El punto donde se igualan las presiones interna y externa se denomina punto de igual presión y el volumen que queda tras dicho punto es el volumen de cierre.

En el RN, debido a las menores fuerzas de retracción, así como a la inmadurez

de las VA más compresibles, este fenómeno se hace más evidente. El grado del esfuerzo determina inicialmente el flujo máximo que se alcanza, pero posteriormente, los diferentes esfuerzos terminan en flujos similares.

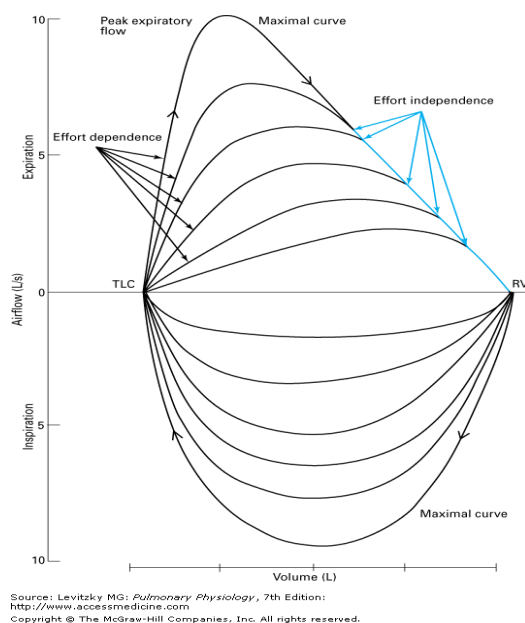


Figura 2. Curva flujo/volumen en diferentes intensidades de espiraciones forzadas. (Tomado de Pulmonary Physiology. M.G. Levitzky²⁰)

1.2.6.- Trabajo respiratorio

Es la energía necesaria para mover el pulmón y la pared torácica durante la respiración. Es proporcional a la presión necesaria para mover un determinado volumen, por lo que para valorarlo, podemos observar la curvas de presión / volumen (Figura 3).

El trabajo respiratorio total es el necesario para superar las fuerzas de retracción elásticas del pulmón, fuerzas tensionales alveolares y fuerzas de retracción de la pared torácica (componente elástico), así como la resistencia de las VA (componente resistivo).

Otra forma de evaluarlo es en relación a la eficiencia en el consumo de oxígeno, siendo en condiciones normales alrededor del 5%.

Debido a su propia anatomía y fisiología, en el RN pretérmino o con patología respiratoria, un aumento del trabajo respiratorio implica altas probabilidades de agotamiento y déficit en la eficacia del intercambio gaseoso en pocos minutos.

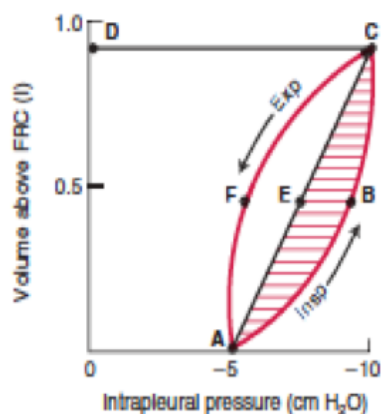


Figura 3. Curva de Presión/Volumen donde se observa el trabajo respiratorio necesario para superar las fuerzas elásticas y resistivas del pulmón. (Tomado de Respiratory Physiology. The essentials. J.B. West ²¹).

En RN sometidos a VM, adquiere especial importancia la adaptabilidad del paciente al ventilador. La aparición de asincronías suponen un incremento del trabajo respiratorio con la consiguiente necesidad de incrementar niveles de sedación o relajación que llevará a un incremento de los días de ventilación mecánica así como el aumento en la estancia hospitalaria y morbilidad ²². Un mayor tiempo de conexión a VM supone una mayor incidencia de lesión pulmonar inducida por la ventilación (VILI). Este concepto, que veremos más adelante, es la consecuencia negativa de nuestros esfuerzos terapéuticos por mantener la ventilación de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y que supondrá cambios en los modos ventilatorios con el fin de mejorar la adaptabilidad y minimizar el daño producido ²³.

De forma general existen cuatro tipos de asincronías ^{24,25}:

- Asincronías de flujo
- Asincronías de tiempo
- Asincronías al inicio de la inspiración
- Asincronías al final de la espiración

Con la evolución de los equipos de ventilación se ha ido mejorando las prestaciones con el fin de conseguir una mejor y mas rápida sensibilidad del *trigger* y diferentes modos ventilatorios que mejoran la sincronización paciente/ventilador. De todos ellos, una ventilación asistida con un trigger disparado por el paciente como la ventilación A/C por presión es uno de los preferidos en RN estables ²⁶.

En relación a este concepto se han desarrollado nuevos dispositivos como el NAVA que mediante un ajuste neuronal mejoran la adaptabilidad del ventilador al RN con el fin de disminuir el trabajo respiratorio ²⁷.

1.2.7.- Difusión

El oxígeno y el dióxido de carbono son intercambiados a través de la membrana alveolo-capilar a través de difusión pasiva.

La ley de Fick relaciona los determinantes de este intercambio:

$$\text{Flujo de gas difundido} = S \cdot D \cdot (P1-P2) / E$$

Donde *S* es la superficie de contacto, *D* el coeficiente de difusión del gas; *P1-P2*, el gradiente de presión y *E*, el espesor de la barrera.

El CO₂, aunque tiene mayor peso molecular que el oxígeno, es 20 veces más soluble, por lo que su difusión será mejor.

De todos los determinantes, el gradiente de presión es el factor fundamental y depende de la presión parcial de cada gas tanto en el alvéolo como en la sangre.

El monóxido de carbono (CO) es el gas utilizado para el estudio de la capacidad de difusión debido a que hay menos factores que modifiquen su intercambio.

En el caso del oxígeno, su difusión depende en gran medida del flujo de sangre que llega a los pulmones, mientras que el CO la influencia es mínima, estando limitado sólo por la capacidad de difusión.

Si aplicamos la ley de Fick al sistema respiratorio, deducimos que:

$$DLCO = VCO / PACO = (\text{mL/minuto/mmHg})$$

Donde *VCO* es el volumen de CO en ml. transferido por minuto y *PACO* la presión parcial alveolar de CO. En condiciones normales en reposo es de 25 mL/minuto/mmHg.

1.2.8.- Control de la ventilación

El desarrollo del control respiratorio empieza de forma precoz en la gestación y no alcanza cierta madurez hasta varios meses tras el nacimiento²⁸. Hasta entonces, y muy especialmente en los nacidos antes de la semana 32 de gestación, presentan un patrón irregular asociado a apneas que pueden llevar a situaciones de riesgo vital²⁹. Esta inmadurez se distribuye por todos los niveles incluyendo tronco cerebral, receptores periféricos y quimiorreceptores centrales, por lo que la respuesta ante la hipoxia y a la hipercapnia están alteradas²⁸. Mientras que en otras edades la hipercapnia incrementa el volumen minuto, en RNP se encuentra atenuada^{30,31}.

Por otro lado, el reflejo de Hering-Breuer en la que la respiración se inhibe ante la distensión pulmonar, también se encuentra más pronunciado en RNT y RNP que en un niño mayor³².

Las apneas pueden ser clasificadas como obstructivas o centrales, siendo una mezcla de ambas lo que predomina en los RN³³.

1.3.- Volúmenes y capacidades pulmonares. Volumen de cierre

Se diferencian cuatro volúmenes pulmonares:

1.- *Volumen tidal (Vt)* es el volumen de aire que se mueve en un ciclo respiratorio como consecuencia del cambio de presión intratorácica. Depende del volumen pulmonar y está en relación con el peso, talla y edad, siendo los valores normales en el niño de 7-7,5 mL/kg, pero en el RN y más aún en el prematuro puede ser tan pequeño como de 4-5 ml/kg^{34,35}.

2.- *Volumen de reserva inspiratorio (VRI)* es la cantidad de aire que es posible inhalar de manera forzada a partir del Vt.

3.- *Volumen de reserva espiratorio (VRE)* corresponde a la cantidad de aire que es posible exhalar de manera forzada a partir del V_t .

4.- *El volumen residual (VR)* es el aire que queda en los pulmones tras una espiración forzada y supone aproximadamente un 25% de la capacidad pulmonar total (CPT) y representa el gas que garantiza el intercambio gaseoso continuo en el pulmón independientemente del ciclo respiratorio.

En cuanto a las capacidades, se refieren a la suma de dos o mas volúmenes:

1.- *Capacidad vital (CV)* es el volumen máximo que se puede espirar tras una inspiración máxima.

2.- *Capacidad residual funcional (CRF)* corresponde al aire que queda en los pulmones tras una respiración normal.

3.- *Capacidad inspiratoria* es el volumen de aire que se encuentra en los pulmones después de una inspiración forzada máxima tras una espiración normal.

4.- *Capacidad pulmonar total* es la cantidad de aire que contienen los pulmones tras una inspiración máxima.

5.- *El Volumen de cierre* se define como el volumen de aire existente en los pulmones en el momento en que se inicia el cierre progresivo de las vías aéreas periféricas dependientes.

La falta de mineralización de la caja torácica hará que presente una complianza torácica elevada (en RN 4,2 ml/cmH₂O/Kg; en el RNP 6,4 ml/cmH₂O/Kg). Por el contrario, el pulmón presenta una elasticidad inferior a la del adulto.

Por todo ello, en el RN, la CFR está disminuida, representando alrededor del 10% de la CPT, aproximándose al volumen de cierre con el consiguiente aumento de la posibilidad de atelectasias e hipoxemia ³⁶ (Tabla 3).

VARIABLES	RECIÉN NACIDO	ADULTO
Consumo de O ₂ (ml/kg/min)	6,4	3,5
Producción de CO ₂ (ml/kg/min)	6	3
Ventilación alveolar (ml/kg/min)	130-150	60
VC (ml/kg)	6-7	6
FR (/min)	35	15
CV (ml/kg)	35	70
CRF (ml/Kg)	30-40	35

Tabla 3. Diferencias de las variables respiratorias entre el adulta y RN. (Adaptado del libro Entendiendo la Anestesia Pediátrica)³⁷.

2.- Fisiopatología respiratoria en el recién nacido

La patología respiratoria es uno de los problemas más frecuentes en neonatología, ya sea por un problema inédito al sistema respiratorio o como consecuencia de patología cardíaca, metabólica o muscular³⁸.

2.1.- Inestabilidad respiratoria del prematuro

Este concepto surge con el fin de unificar la terminología utilizada cuando un RNP precisa algún tipo de asistencia respiratoria debido a un fallo respiratorio ocasionado por múltiples factores. Antes de la VM, los RNP que morían en los primeros días por fallo respiratorio eran diagnosticados de Enfermedad de membrana hialina (EMH) en base a los hallazgos anatomopatológicos observados en la autopsia. Posteriormente, tras la introducción de la VM, aumentó la supervivencia de los RNP con EMH, aunque muchos de ellos con daños pulmonares importantes. Estos daños fueron descritos inicialmente por Northway y cols en 1967 como Displasia broncopulmonar (DBP)³⁹.

Actualmente, el diagnóstico de DPB se basa en la demostración de las necesidades de oxígeno⁴⁰.

Con el aumento de la supervivencia, el término SDR sustituyó al de EMH aunque aún quedaban algunas entidades que no cumplían los criterios establecidos.

En muchos casos es difícil identificar la causa que provoca el fallo respiratorio. Este podría ser debido a un aumento en la concentración inspirada de oxígeno ⁴¹, sobredistensión por la CPAP ⁴², colonización por patógenos, atelectasias, edema pulmonar o déficit secundario de surfactante ⁴³.

Generalmente, el SDR es un término utilizado en el fallo respiratorio durante la primera semana de vida y el diagnóstico de BDP no se establece antes de los 28 días.

De esta forma se propone el término Inestabilidad Respiratoria del Prematuro (IRP) como la entidad que engloba al fallo respiratorio en el que están implicados varios mecanismos pero sin estar claro en que proporción ⁴⁴.

Es una de las causas más frecuentes de distrés respiratorio agudo (DRA) en el RN llegando a afectar al 60-80% de los RN antes de la semana 28, siendo la segunda causa más frecuente de mortalidad.

Se debe a un déficit de surfactante que ocasiona un aumento del trabajo respiratorio, disminución de la CRF y de la complianza ⁴⁵.

2.2.- Rotura alveolar

Puede darse en RN sanos dada la importante presión negativa que deben hacer al nacer sin que habitualmente tenga repercusión clínica, así como en las maniobras de reanimación debido a la presión positiva.

En RN con patología es más habitual en el Síndrome de aspiración meconial (SAM), pretérminos con EMH o alteraciones en el desarrollo pulmonar. Se manifiesta como neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial o neumopericardio, pudiendo precisar medidas invasivas y VM.

2.3.- Infección pulmonar precoz

A veces es una entidad de difícil diagnóstico diferencial, sobre todo con la EMH. Se relaciona con focos cercanos de infección materna como infección de orina, bolsa rota precozmente, amnionitis....

2.4.- Síndrome de aspiración meconial

Se produce como consecuencia de la entrada de líquido amniótico con meconio en la vía aérea distal y se caracteriza por la distribución irregular de la ventilación alveolar con aumento del riesgo de rotura alveolar.

2.5.- Hipertensión pulmonar persistente en el Recién nacido

Realmente es un grupo de enfermedades de causas diversas como la alteración anatómica del lecho vascular, disminución del número de vasos pulmonares o el exceso de musculatura lisa vascular, que provocan una hipertensión pulmonar exagerada con cortocircuitos derecha/izquierda extrapulmonares (ductus y foramen oval) e intrapulmonares que producen hipoxemia con mala respuesta al aporte de oxígeno ⁴⁶.

Independientemente del tratamiento más o menos específico que puedan requerir cada una de estas patologías, todas van a requerir un tratamiento de soporte básico que asegure un intercambio gaseoso mínimo para mantener la homeostasis del RN. Por ello, los principales criterios para iniciar VM se basan en la existencia de hipercapnia, hipoxemia y acidosis ⁴⁷.

3.- Ventilación mecánica en el Recién nacido

3.1.- Principios de la ventilación mecánica neonatal

Aunque la tendencia en las Unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) es usar, en la medida de lo posible, ventilación mecánica no invasiva (VMNI), la ventilación mecánica invasiva (VMI) es la única opción en muchos pacientes. Se han descritos diferentes estrategias y modos ventilatorios encaminados a favorecer el intercambio gaseoso. Dado que la VM per sé, produce daño pulmonar (VILI), estas estrategias y modos han ido evolucionando para minimizarlo. Una de las principales consecuencias del VILI es que favorece el desarrollo de DBP, una enfermedad crónica multifactorial en la que los RNP son los más vulnerables, ya que en ellos, y fundamentalmente en los nacidos antes de la semana 26 de gestación, se detiene el desarrollo pulmonar.

Esto, junto con la inflamación intraútero y postnatal, así como la presencia de líquido amniótico en sus pulmones, la ausencia de surfactante pulmonar y otros factores como el efecto oxidativo de los radicales libres de oxígeno ⁴⁸, la malnutrición etc., condicionan esta situación ^{48,49}.

La ventilación mecánica produce daño pulmonar por varios mecanismos:

- Sobredistensión de la vía aérea de conducción y alveolar por V_t excesivos (volutrauma).
- Excesiva presión sobre los alveolos (barotrauma).
- Áreas pulmonares insuficientemente abiertas, lo que provoca un roce continuo durante la apertura y cierre (atelectrauma).

Todos los mecanismos anteriores producen una liberación de citoquinas pro-inflamatorias que contribuyen al daño pulmonar provocado por la ventilación mecánica y consecuentemente a la aparición de DBP.

3.2.- Ventilación de alta frecuencia. Concepto y modalidades

3.2.1.- Concepto de Ventilación de alta frecuencia

Aunque no es un concepto nuevo, la Ventilación de alta frecuencia (VAF) ha experimentado un gran desarrollo en los últimos 15 años.

Ya en 1915, Y. Henderson y cols observaron que los perros podían oxigenarse con V_t más pequeños que el espacio muerto anatómico⁵⁰.

Uno de los conceptos iniciales y fundamentales de la ventilación es que para un adecuado intercambio de gases el V_t debe ser mayor que el volumen de las vías aéreas implicadas en la conducción, es decir, el volumen del espacio muerto anatómico. En la VAF, existen dos principios fundamentales sobre los que se basa la eficacia en el intercambio gaseoso y que la hacen realmente una ventilación “no fisiológica” diferente a la ventilación convencional basada en la ventilación tidal. Estos son, por una parte, la aplicación de una presión continua de distensión de la vía aérea y por otro, un mecanismo de lavado de CO_2 . Por ello, y dado que el concepto básico de la VAF es el intercambio de gases con volúmenes menores que el espacio muerto, se piensa que hay varios mecanismos implicados, de entre los cuales cabe destacar^{51,52}:

- Ventilación alveolar directa. Este es el mecanismo principal en VC, en el que el gas llega a los alvéolos. En VAF sería significativo en los alveolos con volúmenes de espacio muerto menores a nivel regional. En otras

regiones con mayor espacio muerto, el gas no llegaría a las vías aéreas distales.

- Fenómeno de Pendelluft. Se refiere a la mezcla de gas inter-regional, entre diferentes alvéolo del pulmón con diferentes complianzas y constantes de tiempo de vaciado, generándose un flujo turbulento a medida que se equilibran las concentraciones de gases y favoreciendo el intercambio gaseoso en alvéolos distales.
- Flujo coaxial. Se debe a los diferentes perfiles de velocidad entre la inspiración y espiración que hace que el gas que entra se desplace por el centro y el gas más periférico salga por los laterales.
- Dispersión de Taylor en el que el flujo laminar es transportado por difusión.
- Aumento de la difusión molecular por la energía cinética provocada por las oscilaciones.
- Ventilación colateral por las conexiones entre alvéolos.

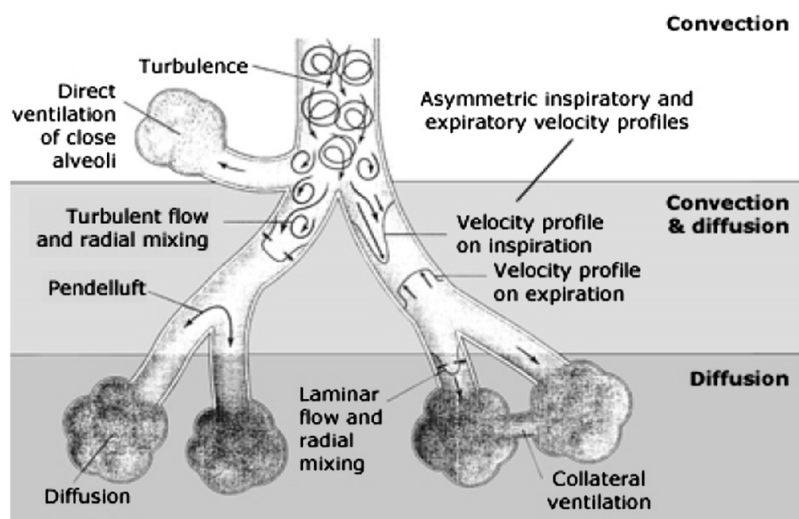


Figura 4. Mecanismos para el intercambio gaseoso durante la VAFO (Tomado de Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. The New England journal of medicine ¹).

3.2.2.- Modalidades de Ventilación de alta frecuencia

Fundamentalmente existen 4 modalidades de VAF:

1.- Ventilación de alta frecuencia a presión positiva (VAFPP).

Fue introducida en los años 70 por Oberg y Sjöstrand. El objetivo inicial fue disminuir el efecto de las variaciones de la respiración sobre el seno carotídeo usando altas frecuencias (60-100 rpm.) y Vt pequeños (3-4 ml/kg). La espiración es pasiva, dependiendo de las características elásticas del pulmón y la vía aérea⁵³. Actualmente está en desuso.

2.- Ventilación de alta frecuencia con jet (VAFJ).

La VAFJ fue introducida por Sanders y cols en 1967 para facilitar en intercambio de gas durante la broncoscopia⁵⁴.

Unificando los estudios de Sanders y Sjöstrand, Klain y Smith definieron la ventilación con jet de alta frecuencia transtraqueal mediante el cual la insuflación se realiza por un catéter a través del TET⁵⁵. Junto con un sistema de alto flujo continuo proporciona gas adicional mediante efecto Venturi, administrando Vt de 2-5 ml/kg y frecuencia respiratoria (Fr) de 100-200 rpm. La precisión en la insuflación es difícilmente controlada por el manipulador y dependerá de una serie de factores como la velocidad del jet o el tiempo inspiratorio. Además el alto flujo provoca falta de humidificación pudiendo provocar áreas de necrosis.

Al igual que la VAFPP, la espiración es pasiva, por lo que dependerá de las propiedades elásticas del pulmón y de la caja torácica.

Hoy día su uso queda casi restringido a la realización de broncoscopia rígida y otros procedimientos donde sea necesario un mínimo movimiento torácico.

3.- Ventilación de alta frecuencia de flujo interrumpido (VAFFI).

La VAFFI es muy parecida al jet.

La espiración es igualmente pasiva y la diferencia principal radica en el mecanismo de control del gas. Mediante una barra o balón rotatorio con una apertura, deja pasar pulsos de gas a alta presión.

4.- Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

En 1980, Bohn et al. y Butler et al. demostraron un adecuado intercambio

gaseoso mediante la generación de oscilaciones en la vía aérea a frecuencias de 15 Hz ^{56,57}.

El funcionamiento se basa en una presión constante que genera un flujo que pasa por una restricción variable en la rama espiratoria. De esta forma el volumen será estable y controlable. Sobre esta presión constante se genera una presión oscilatoria que provocará el movimiento de gas.

En la VAFO, la ventilación dependerá del Volumen tidal de alta frecuencia (VThf) y la frecuencia de oscilación (f), de manera que al disminuir la f, habrá mayor amplitud de la oscilación debido a un mayor tiempo del ciclo respiratorio y más efectiva será la ventilación.

A diferencia del resto de modalidades, tanto la inspiración como la espiración son activas.

Aunque no es una modalidad en sí misma, desde hace unos años se ha desarrollado el concepto de Volumen Garantizado (VG) para la VAFO.

Al igual que en ventilación convencional (VC), se trata de fijar un VThf medio, de manera que la máquina modificará automáticamente la presión de oscilación (ΔP) alrededor de la presión media administrada para mantener constante ese VThf. Esto sólo es posible porque se mide el volumen tidal entregado en VAFO en cada ciclo respiratorio mediante un sensor de flujo de alta sensibilidad colocado entre el respirador y el tubo endotraqueal.

El primer estudio que analiza esta modalidad de ventilación fue realizado por Sánchez-Luna y cols en 2013 ³ en un modelo experimental en lechones recién nacidos en situación de pulmón con fisiología respiratoria normal y en situación de baja distensibilidad tras LBA. Este mismo grupo ha publicado recientemente la utilidad de esta modalidad en RN incluyendo pacientes de muy bajo peso, al poder emplearse frecuencias muy elevadas con volumen tidal muy bajo manteniendo un adecuado intercambio de CO₂ y posibilitando una reducción en el trauma pulmonar por ventilación mecánica ⁴.

En 2015, Iscam B. et al, publicaron un ensayo clínico aleatorizado cruzado en un grupo pequeño de recién nacidos que compara la VAFO con y sin VG en relación a las fluctuaciones en el VThf y DCO₂, concluyendo que con VG el

V_{Thf} se mantiene más estable y el DCO₂ se sitúa durante más tiempo en el rango deseable ⁵⁸.

En la figura 5 podemos observar la estructura básica de un ventilador de alta frecuencia oscilatoria.

3.3.- *Estado actual*

Uno de los problemas más importantes en las UCIN es la minimización del daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica.

Si nos centrásemos en el RNP, este daño sería más importante y con una serie de connotaciones específicas debido a la mayor inmadurez pulmonar y a la mayor tendencia a degenerar en un SDRA, patología que presenta una importante morbilidad y mortalidad asociada ⁵⁹.

En este respecto se ha intentado durante décadas encontrar un modelo ventilatorio que minimice el daño producido por la ventilación mecánica.

La VAFO es una modalidad ventilatoria que nos permite mantener un correcto intercambio gaseoso usando V_{Thf} iguales o menores que el espacio muerto a frecuencias suprafisiológica. ^{56,60}.

Desde el inicio de la VAFO se han realizado múltiples ensayos clínicos (EC) cuyos objetivos eran compararla con la VC, en términos de mortalidad, displasia broncopulmonar, hemorragia ventricular entre otros con diferentes resultados.

El primer EC controlado que comparaba VC y VAFO en RN, fue el realizado por el grupo de estudio HIFI y publicado en el New England Journal en 1989, en el que no se detectaron diferencias significativas entre las dos modalidades en cuanto a mortalidad y DBP, encontrando un aumento significativo en la incidencia de hemorragia intraventricular grado 3 y 4 en los pacientes ventilados electivamente con VAFO ⁶¹. Otros EC como el llevado a cabo por Gerstmann et al, concluyen que después de surfactante, la utilización de la VAFO disminuye significativamente la incidencia y gravedad de displasia broncopulmonar ⁶².

Un metanálisis del 2007 concluía que hasta aquel momento no existía evidencia para recomendar el uso electivo de la VAFO en prematuros con SDRA ⁶³, sin embargo, al aplicar la VAFO como terapia de rescate en RNP con

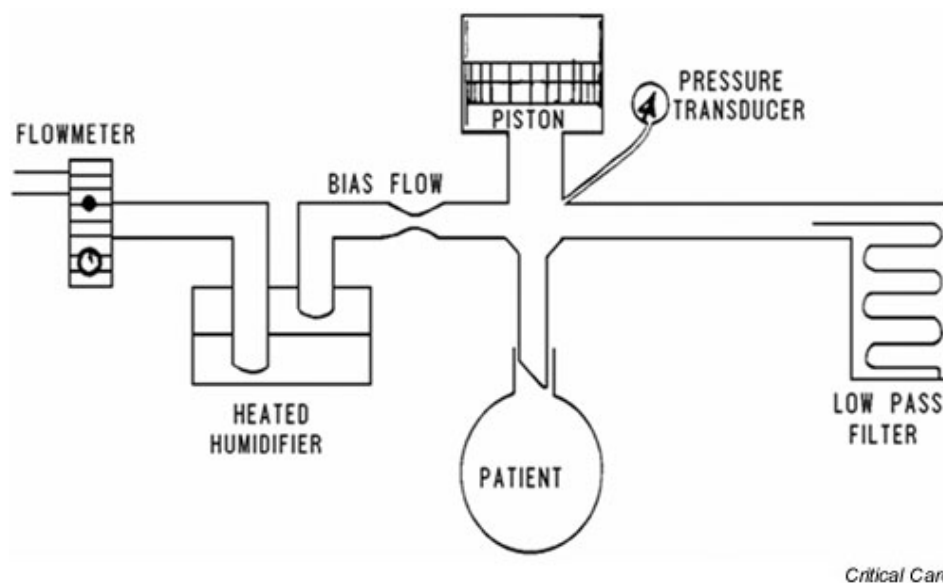


Figura 5. Estructura básica de un Ventilador de alta frecuencia oscilatoria. (Tomado de Ritacca FV, Stewart TE. Clinical review: high-frequency oscillatory ventilation in adults--a review of the literature and practical applications ⁶⁴).

distrés respiratorio aporta beneficios, sobre todo, en aquellas enfermedades pulmonares cuyo principal componente es una disminución de la complianza pulmonar o cuando hay una afectación heterogénea ⁶⁵.

No sólo disminuye las posibilidades de atelectrauma y barotrauma, sino que, al ser el paciente con distrés moderado-severo en el que más utilidad podemos encontrar, es importante considerar el biotrauma. En estudios recientes llevados a cabo en laboratorios experimentales, se observa como el aumento de las citoquinas inflamatorias, así como los fenómenos de estrés oxidativo provocados por la ventilación mecánica, se amortiguan con el uso de la VAFO. ^{66,67}

En relación con la práctica habitual en las UCIs, entre los años 2009 y 2010, y publicado en el 2015, Jordan S. Rettig et al. llevaron a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo sobre la utilización de la VAFO en 7 UCIs, cuyo objetivo fue describir la practica actual, experiencia en la pasada década y los factores relacionados con la mejora de los resultados en los pacientes incluidos que recibieron VAFO ⁶⁸.

En este estudio concluyen que el riesgo de mortalidad podría estar unido al tipo de enfermedad más que al uso de VAFO. De hecho, los pacientes inmunocomprometidos tuvieron la mayor tasa de mortalidad, mientras que los afectados por el virus respiratorio sincitial, los que menos. Actualmente sigue contemplándose la VAFO como terapia de rescate en el paciente pediátrico.

Los modos ventilatorios de elección en RNP son los asistidos como la ventilación con presión limitada (VLP), ventilación intermitente mandatoria sincronizada (SIMV) o A/C (asistida/controlada) y muy especialmente la ventilación con presión de soporte (PSV) con volumen garantizado (VG).

Desde hace varios años se ha desarrollado el concepto de Volumen Garantizado (VG) aplicado a diferentes modos⁶⁹. En VG el respirador mantiene la ventilación limitada por presión en flujo continuo y el equipo, mediante la medición con un sensor de flujo de alta precisión colocado entre el TET y el respirador, cambia ciclo a ciclo la presión inspiratoria para mantener el volumen espirado programado (Imagen 1).

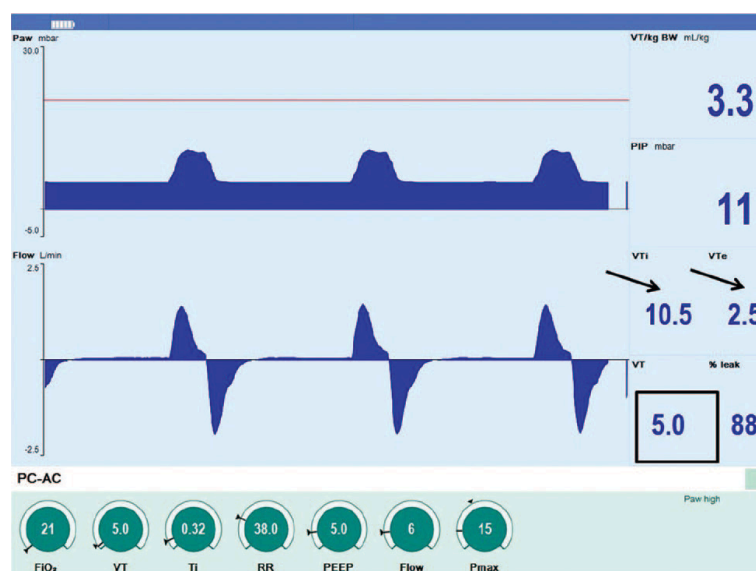


Imagen 1 Pantalla del ventilador VN500, Dräger Medical®, en el que se simula una fuga en el TT con posterior cálculo y consiguiente adaptación de la presión para conseguir el VG pautado. (Tomado de Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical ventilation of the premature neonate)⁷⁰.

En el año 2012, Duman et al. compararon la A/C y SIMV con y sin VG. La opción con VG demostró proporcionar menos variabilidad en el Vt, así como un

menor tiempo de conexión a VM. Sin embargo, no demostró una reducción en la BDP ni en la mortalidad ⁷¹.

Aunque la VAFO ha demostrado tener efectos protectores sobre el pulmón inmaduro en comparación con la ventilación convencional en estudios animales ⁷² y ha sido propuesta como alternativa a la ventilación convencional para prevenir la enfermedad pulmonar crónica del prematuro ⁷³, no está claro su beneficio como modo ventilatorio electivo en RN con distrés respiratorio severo cuando se compara con ventilación convencional ⁷⁴. Esta conclusión podría ser debido a la dificultad en la interpretación de los ensayos clínicos debido a las diferentes modalidades de VAF y a los diferentes dispositivos utilizados.

Los ensayos clínicos en humanos y revisiones que se han realizado, se han centrado en comparar modos ventilatorios convencionales y VAFO, sin encontrar realmente una superioridad clara de ninguno, o los resultados se han tenido en cuenta en un corto periodo de tiempo. Muy probablemente esto se debe al comparar distintitos equipos de ventilación con modalidades diferentes y en poblaciones no homogéneas. A pesar de la mejoría en los tratamiento con corticoides y surfactante, el daño producido por la ventilación mecánica es aún el caballo de batalla, no sólo en cuanto a la mortalidad, sino a la incidencia de enfermedad pulmonar crónica.

Entre los diferentes mecanismo involucrados en el intercambio gaseoso durante la VAFO, la directa penetración del gas fresco en el espacio alveolar generado por las variaciones de presión parece ser el principal responsable ^{75,76}. Así, en relación con el lavado de CO₂, la VAFO es más eficaz que la ventilación convencional ⁷⁷. Esto se debe a que la eliminación de CO₂ es directamente proporcional al producto del cuadrado del VThf y la frecuencia oscilatoria, aunque a mayor frecuencia, la eficacia se hace más dependiente del VThf ⁷⁸.

Por ello, aunque la f juega un papel menor, interviene directamente en la distribución del gas en las vías respiratorias⁷⁹. La frecuencia más recomendada son 10 Hz debido a que a partir de este valor, el VThf cae significativamente ^{74,80}. Otro factor que va a influir en el VThf generado es la gravedad de la enfermedad pulmonar ⁸⁰.

En 2014, Zivanovic et al, presentaron los resultados del seguimiento con función pulmonar hasta la adolescencia del estudio de intervención UKOS en RN muy inmaduros en el que inicialmente no se demostró superioridad de la VAFO frente a la VC. Los resultados indicaron que los pacientes que fueron ventilados con VAFO, presentaron mejores resultados en las pruebas de función pulmonar a largo plazo y los autores reflexionan que, en parte, la ausencia de diferencias significativas a corto plazo pudieron deberse al uso de estrategias no homogéneas de ventilación y al empleo de tres respiradores diferentes en VAFO ⁸¹.

La VAFO ha sido usada en la UCINs desde hace más de dos décadas en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda como modo de ventilación de rescate, dado que, una ventilación con V_t muy bajos a una frecuencia suprafisiológica implicaría una disminución de la lesión pulmonar asociada al ventilador. Teóricamente debería ser así pero actualmente hay discrepancia entre los estudios que comparan la VAFO con la ventilación convencional. De hecho, varios ensayos concluían que no sólo la VAFO no mejora, sino que pueden agravar el daño en los RN con SDR ⁸².

Lo que si queda claro es que la VAFO es más efectiva en la eliminación de CO_2 al depender del cuadrado del V_{Thf} a diferencia de la VMC.

Hasta la actualidad, los cambios en la DCO_2 dependían del efecto de la f y de la variación en el V_{Thf} , pero esta variación era secundaria al efecto de la f y del gradiente de presión de alta frecuencia (ΔP_{hf}).

No era posible modificarlo directamente hasta la llegada de la VAFO con VG, donde, por primera vez, Sánchez-Luna y cols demuestran que se puede modificar directamente el V_{Thf} en VAFO de forma independiente a la frecuencia respiratoria.

Hasta la actualidad, si observamos los diferentes estudios de VAFO en RN, generalmente, la f utilizada no era superior a 10 Hz. Esto se debía a que al aumentar la f , inevitablemente disminuía el V_{Thf} , dado que no había forma de fijarlo de forma independiente, reduciéndose la eficacia del respirador para mantener el intercambio de CO_2 .

Actualmente existen ventiladores que nos permiten aumentar la f manteniendo un V_{Thf} constante de manera que el DCO_2 aumenta con el incremento de la f ³.

Evidentemente, para mantener un determinado V_{Thf} , a la vez que aumentamos la f , es necesario un incremento de la amplitud de la presión, con el riesgo de la transmisión de la presión al alveolo y el incremento del riesgo de lesión pulmonar.

En relación con la transmisión de presiones, hay evidencia en un modelo de pulmón artificial, que esto no es así y el incremento de ΔP no se transmite distalmente, por lo que no aumenta el riesgo de barotrauma².

Hay estudios que comparan los modos de VMC con volumen garantizado de manera que ofrecen más seguridad a la hora de proporcionar un V_t determinado^{83,84}. En estos estudios se pone de manifiesto la superioridad en términos de eficacia y seguridad cuando se aplican con VG. De la misma forma, en relación con la VAFO, los estudios tradicionales suelen comparar la eficacia y seguridad de la VAFO con los modos de presión control. Al no disponer de equipos que nos permitiera pautar un volumen "target", los estudios no nos proporcionaban una visión favorable de este modo. Pero tal como se ha comentado actualmente la industria nos ha proporcionado la posibilidad de ajustar el VG cuando aplicamos VAFO. Con ello, mantenemos un V_{Thf} constante mientras que el ventilador modifica la ΔP_{hf} para conseguirlo. De esta forma podemos aumentar la frecuencia respiratoria sin que el V_{Thf} proporcionado sea menor, consiguiendo así una ventilación más eficaz y pudiendo individualizar los efectos del V_{Thf} y la frecuencia respiratoria sobre la eliminación de CO_2 ^{2,3}. Por ello, una de las cuestiones que nos surge es que relación I:E debe utilizarse cuando aplicamos un VG en VAFO.

Otra posibilidad que nos ofrecen algunos ventiladores de VAFO, es ajustar la relación I:E. La mayoría de los estudios se centran en comparar la mayor o menor eficacia para la eliminación de CO_2 , así como en la transmisión de presiones. En este caso está demostrado que con la relación I:E 1:1 hay una mejor transmisión de presiones al alveolo⁸⁵ y, al permitir mayor tiempo inspiratorio, genera un mayor V_{Thf} y, consecuentemente, una ventilación más eficaz⁸⁶. Como ocurre en ventilación convencional, al aumentar el tiempo

inspiratorio, las posibilidades de atrapamiento aéreo son mayores, por lo que nos encontramos con estudios de VAFO donde se utiliza relación 1:2 con el fin de dar más tiempo a la espiración ^{3,74}.

En el estudio piloto reciente de González Pacheco et al. utilizan VAFO con VG en neonatos pretérminos con inmadurez pulmonar aplicando frecuencias altas y VThf bajos como medida de protección pulmonar para ventilación con VAFO. Gracias al VG se consigue una eliminación adecuada y estable de CO₂, cosa que no se conseguiría sin VG ya que el VThf conseguido con la variación de la frecuencia sería impredecible ⁴.

3.4.- Inicio de VAFO. Parámetros y ajustes

El funcionamiento básico de los ventiladores de alta frecuencia se basa en un flujo de gas fresco humidificado y calentado que fluye a través del TET. Típicamente se ajusta a >25 lpm, aunque los equipos modernos este ajuste lo hacen de forma automática para asegurar una correcta presurización del sistema ¹³. Un pistón oscilatorio o un diafragma vibratorio, bombea el gas a modo de vibración, a una frecuencia fijada normalmente entre 3 y 10 Hz y una amplitud de la oscilación, ΔP (delta P) o “driving pressure” proximal al tubo, que suele iniciarse a 25-35 cmH₂O sobre una presión media de la vía aérea (PmVA) que normalmente se fija en torno a 10-20 cmH₂O. Esta última se calcula según la presión meseta que el paciente tenía en VC ⁶⁴. La PmVA debe ser suficiente como para superar la presión crítica de apertura de la mayoría de las unidades alveolares y será el desplazamiento de la membrana o pistón el que transmita energía en forma de oscilaciones y movilice el aire en estas unidades para favorecer el intercambio gaseoso.

La presión continua aplicada será la responsable de mantener la oxigenación mientras que las oscilaciones serán las responsables del lavado de CO₂.

Los primeros estudios que se efectuaron con la VAFO ^{87,88} pretendían mantener una oxigenación óptima con la mínima PmVA posible para evitar un aumento del daño pulmonar por sobredistensión. Hoy día sabemos que es importante mantener una PmVA que mantenga abierto el mayor número de unidades alveolares incluyendo maniobras de reclutamiento para mantener la presión alveolar por encima de la presión crítica de cierre. De esta forma se

reduce la concentración de mediadores inflamatorios y atelectrauma con la consiguiente disminución del daño pulmonar ⁸⁹.

Al inicio de la VAFO, el VThf deseado, suele ser inferior al espacio muerto anatómico (<2,7 ml/kg), pero en ocasiones este debe de ser mayor para garantizar la ventilación alveolar al existir un incremento del espacio muerto fisiológico.

Estos parámetros generalmente se ajustan en función de la PaCO₂. En los respiradores clásicos de VAFO sin VG el incremento de la frecuencia en Hz condiciona una reducción del Vt, por lo tanto, un menor lavado de CO₂. Otro parámetro que se debe de ajustar es la relación I:E, que según el ventilador, nos permitirá valores de 1:1, 1:2 y 1:3. En general, se establece 1:2, equivalente a un Ti (tiempo inspiratorio) del 33% con el fin de evitar el atrapamiento aéreo ⁸⁵. Este es el tiempo que el respirador necesita para generar un Vt determinado.

Para plantearse el destete de la VAFO y volver a VC hay diferentes enfoques. Por ejemplo, en los pacientes hipoxémicos, cuando los requerimientos de FiO₂ disminuyen a 0,4-0,6, se inicia de forma paulatina la disminución en la PmVA y ΔP, realizando reevaluaciones constantes.

II. Justificación del estudio

El VG es una variante de ventilación por volumen objetivo en la que el volumen tidal espirado se mide por el equipo de ventilación y este modifica la presión inspiratoria máxima de los ciclos siguientes para mantener el volumen tidal ajustado. Por lo tanto, es una forma de ventilación en flujo continuo con limitación de presión en la que se garantiza el volumen tidal mínimo programado.

Ha sido combinado con otras modalidades de ventilación convencional descrito como “volumen target”⁹⁰, pero no ha sido suficientemente evaluado cuando se aplica a la VAFO.

Cada vez son más los estudios que demuestran la seguridad y eficacia del VG aplicado a VAFO, aunque no se conoce adecuadamente la interacción de esta modalidad con el intercambio gaseoso. Para ello, estudios como el publicado en 2014 por Mukerji y cols del grupo de M. Sánchez-Luna, nos van clarificando las posibilidades que nos ofrece el VG y la VAFO en relación con la eficacia de la ventilación sobre el lavado de CO₂, donde el VG juega un papel importante². En nuestro estudio, el ventilador utilizado fue el Dräger® VN500 que usa un anemómetro doble de hilo caliente, que ha demostrado ser más exacto en las mediciones del VThf durante la VAFO que el uso de un pneumotacógrafo.⁹¹

Cuando hablamos de RN, debemos tener en cuenta que las connotaciones ventilatorias son muy específicas, por lo que el principal objetivo debería ser siempre, proporcionar una ventilación muy sensible y con una adaptación continua a las necesidades cambiantes de los pacientes.

Dado que estas necesidades son cambiantes, es importante profundizar en la fisiología sobre una situación de complianza normal y baja, en la que los requerimientos y respuesta a la VM así como el intercambio gaseoso serán diferentes y nos obligarán a modificar nuestros estándares, que aún están sin definir cuando se aplica el VG a VAFO debido a la falta de evidencia actual. En nuestro estudio pretendemos plantear situaciones muy similares a la práctica clínica habitual, utilizando animales recién nacidos con pulmones con complianza normal y baja, tal como observamos en las UCINs, donde encontramos pacientes con patologías respiratorias graves.

El hecho de plantear este estudio en el laboratorio de experimental con un modelo neonatal es poder aplicar una monitorización invasiva donde obtener

mediciones lo más objetivas posible sin que haya una manipulación excesiva que distorsione el modelo.

Hasta la fecha, no existe ningún estudio en animal vivo entre cuyos objetivos se encuentre estudiar el comportamiento de la VAFO con VG en cuanto a la transmisión de presiones se refiere, así como de las relaciones I:E más adecuadas y seguras.

Por lo tanto, su importancia radica en poder desarrollar a nivel clínico protocolos de VAFO con VG con una mayor evidencia esclareciendo los parámetros ventilatorios más eficaces, así como su seguridad cuando se aplica a nivel clínico, con especial relevancia en aquellas situaciones de baja complianza pulmonar que es la que frecuentemente nos encontramos en los RN que precisan soporte ventilatorio en la UCIN^{4,58}.

III. Hipótesis

1. Hipótesis Nula

1.1.- La VAFO con VG no incrementa de forma espontánea la presión proximal delta de la vía aérea para mantener constante el VThf cuando se incrementa la frecuencia de oscilación.

1.2.- El incremento en la presión proximal delta en VAFO con VG, según se incrementa la frecuencia de oscilación, se transmite a la presión distal delta de forma proporcional.

1.3.- No existe correlación estadísticamente significativa entre el coeficiente de difusión de CO₂ (DCO₂) en VAFO con y sin VG.

1.4.- Los cambios en la relación I:E durante la VAFO con VG, no generan cambios de la eficacia de la difusión de CO₂, ni en la transmisión de presiones de oscilación proximal y distal, a diferencia de cuando se aplica sin VG.

2. Hipótesis inversa

2.1.- La VAFO con VG incrementa de forma espontánea la presión proximal delta de la vía aérea para mantener constante el VThf cuando se incrementa la frecuencia de oscilación.

2.2.- El incremento en la presión proximal delta en VAFO con VG, según se incrementa la frecuencia de oscilación, no se transmite a la presión de oscilación delta de forma proporcional.

2.3.- Existe correlación estadísticamente significativa entre el coeficiente de difusión de CO₂ (DCO₂) en VAFO con y sin VG y la PaCO₂ en las mismas condiciones.

2.4.- Los cambios en la relación I:E durante la VAFO con VG no generan cambios en la eliminación de PaCO₂ ni un aumento en la transmisión de

presiones a una frecuencia dada, mientras que sin VG la relación 1:1 genera un mayor V_{Thf} y por consiguiente una disminución de la $PaCO_2$ en comparación con la relación 1:2.

IV. Objetivos

1.- Objetivos Principales

1.1.- Demostrar que a medida que aumentamos la f a 5, 8,11 y 14 Hz en VAFO con VG hay un aumento de la ΔP_{hf} proximal para mantener el VG tanto en el modelo de pulmón neonatal antes como después de un lavado broncoalveolar.

1.2.- Demostrar que a pesar de aumentar la ΔP_{hf} proximal de la vía aérea para mantener un determinado VG, ésta no se transmite al transductor distal de la vía aérea de forma proporcional en el modelo de pulmón neonatal tanto antes como después de un LBA.

1.3.- Demostrar la existencia de correlación entre la disminución de $PaCO_2$ y el aumento de DCO_2 además de evaluar la eficacia en el lavado de CO_2 en función de las diferentes f utilizadas en el modelo de pulmón neonatal antes y después de un LBA.

1.4.- Demostrar que, tanto la disminución de la $PaCO_2$ como la transmisión de presiones, no depende de la relación I:E. De esta forma, la modalidad de VG con relación 1:1 mantendría el V_{Thf} fijado y no aumentaría la presión distal a medida que aumenta la frecuencia.

2.- Objetivos Secundarios

2.1.- Evaluar el comportamiento del V_{Thf} generado sin VG a frecuencias de 5, 8,11 y 14 Hz en modelo de pulmón sano y de distrés respiratorio, así como el comportamiento de la P_{mVA} .

2.2.-Evaluar la eficacia en la oxigenación en ambos modelos a las diferentes frecuencias utilizadas, así como establecer la relación I:E óptima (1:1 vs 1:2).

V. Material y métodos

1.- Modelo experimental

Se utilizaron 8 lechones Landrace x Large-White de dos días de vida y $3\pm 0,5$ kg de peso, tratados según el RD 53/2013 y la “Guía para el cuidado y uso de los animales de laboratorio” publicada por el Instituto Nacional de Salud.

El estudio fue evaluado y aprobado por los Comités institucionales para el uso y cuidado de los animales.

De estos, 3 se emplearon para el desarrollo previo del modelo, mientras que otros 5 fueron incluidos en el estudio.

Los animales incluidos en el desarrollo previo nos permitieron perfeccionar todo el procedimiento. De esta forma se minimizaron los incidentes inéditos a la metodología y las posibles variaciones que pudieran surgir en relación a errores de medida, teniendo en cuenta la intención de reducir al máximo el número de animales empleados en estudio.

2.- Método

2.1.- Anestesia

Se administra anestesia general inducida con Sevoflurano al 8% en oxígeno 100%. Posteriormente, se canaliza vena ventrolateral auricular con catéter de polietileno 24G para la infusión de solución Ringer lactato a 10 ml/kg/hr y administración de anestésicos. El mantenimiento anestésico fue llevado a cabo mediante infusión de propofol 2% y cloruro morfíco im. (1mg/kg). Los requerimientos de estos fármacos fueron tenidos en cuenta según la reacción del animal ante las diferentes técnicas, de manera que se tituló si se producía una competencia con el ventilador o se observaba movilidad. Además de los fármacos ya mencionados se añadió una perfusión de rocuronio según necesidades. Una vez conseguido un nivel óptimo de anestesia se procede a traqueotomía con introducción de un TET sin balón. En un primer momento se estableció un diámetro de 4 mm pero las dificultades técnicas sobre todo en los lechones situados en el límite bajo del intervalo de peso nos hizo modificar la actitud. Finalmente, el diámetro dependió del peso del lechón, por lo que si pesaba menos de 3 Kg se utilizó TET de 3,5 mm mientras que si pesaban más, utilizamos tubos de 4 mm.. Para conseguir un perfecto sellado, por un lado se colocó un lazo atado alrededor de la tráquea y por otro administramos

pegamento de contacto (Imagen 2). Tras realizar estas maniobras se comprobó en el ventilador la ausencia de fugas.

Tras dicha comprobación se canaliza arteria carótida interna mediante disección quirúrgica con catéter de polietileno 20G. Este acceso nos permitió la extracción de gasometrías seriadas y la monitorización continua de la presión arterial (PA) a través de un transductor de presión calibrado. Para la monitorización electrocardiográfica se utilizaron electrodos autoadhesivos y la pulsioximetría se obtuvo mediante un pulsioxímetro colocado en la pezuña. El registro de la temperatura se hizo mediante un termómetro rectal, estableciéndose un rango adecuado entre 36°C y 38°C. Tanto la PA (tras calibración a cero referida como presión ambiental), T^a, FC y SpO₂ fueron registradas continuamente en un monitor cardiovascular (PM8060 Vitara, Dräger®, Lübeck, Germany).

Las gasometrías fueron recogidas de forma anaeróbica y analizadas inmediatamente para la obtención del pH, PaO₂, PaCO₂, y SaO₂. (IL 1306 pH/Blood GasAnalyzer, Allied Instrumentation).



Imagen 2 . Sellado de TET y sonda traqueal con lazo y pegamento

2.2.- Ventilación y procedimiento

Tras la inducción se conecta a VM convencional (Babylog VN500®, Dräger, Lübeck, Germany) hasta conseguir estabilidad hemodinámica.

Los parámetros ventilatorios iniciales fueron: A/C (asistida/controlada) con VG 8 ml/kg, Fr 25 rpm, FiO₂ 0,4, PEEP 5 cmH₂O). Dichos parámetros se ajustaron para conseguir normoventilación en ventilación mecánica convencional, definida para este estudio como PaCO₂ 25-45 mmHg. El rango de PaCO₂ se estableció tras la valoración del procedimiento durante los animales de prueba con el fin de conseguir la mayor optimización del animal. Posteriormente, se coloca medidor de presión de dos canales (Infinity Dräger delta XL®), (Imagen 3) con dos sondas de presión, una a nivel del extremo proximal del tubo endotraqueal y el otro situado a nivel de la carina (extremo distal).

La sonda utilizada fue la misma para todos los animales y fueron calibradas a presión ambiental previa a la recogida de datos. Para la colocación de la sonda distal se utilizó un catéter de polietileno 20 G introducido entre el tubo y la tráquea (Imagen 4 y 5).

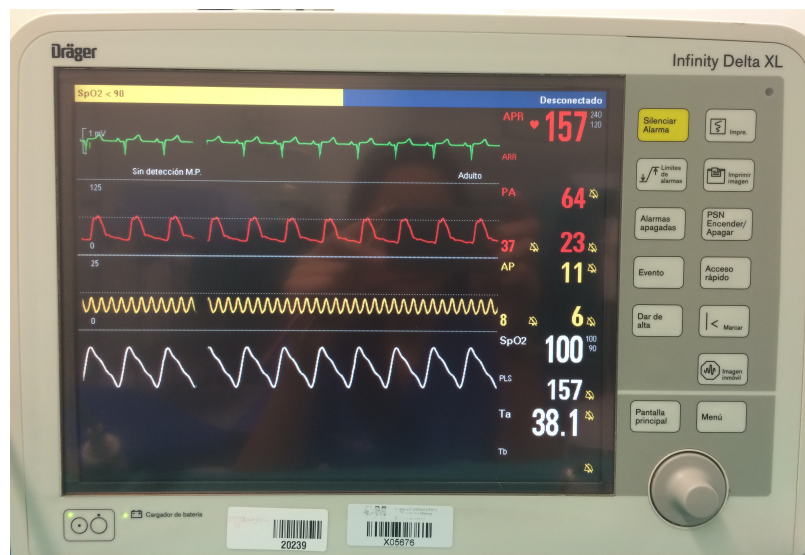


Imagen 3.- Monitor Infinity Dräger delta XL. Obsérvese monitorización invasiva y canal de presión proximal

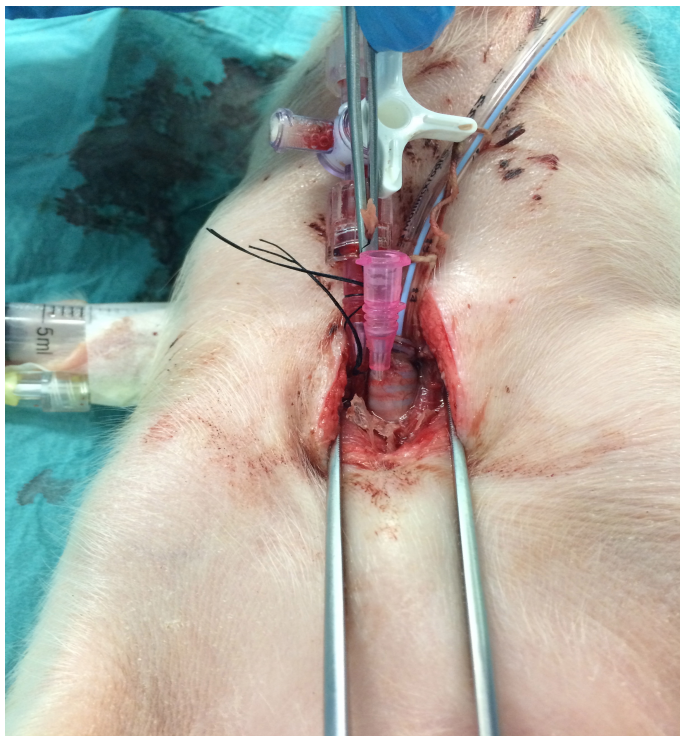


Imagen 4 Inserción de abocath traqueal para conexión de sonda distal

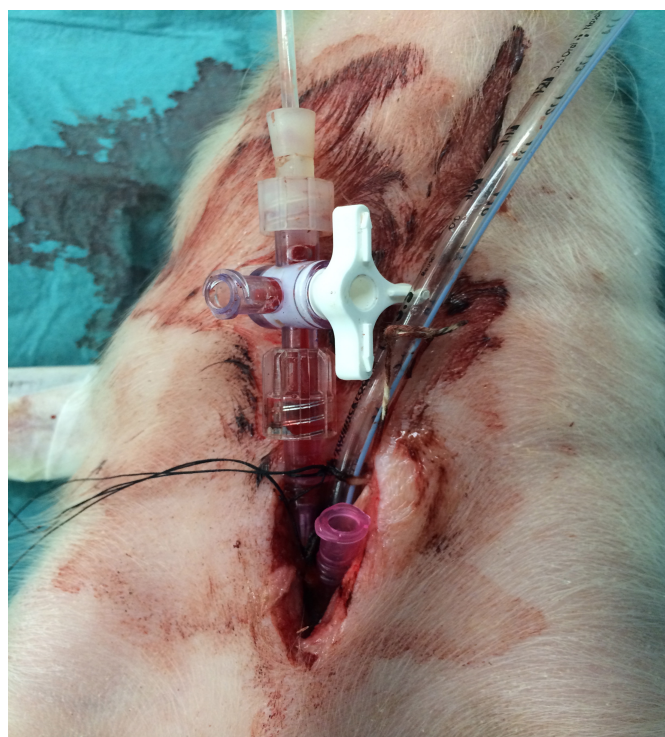


Imagen 5. Vista de abocath traqueal insertado y sellado

Con el fin de ajustar la distancia que debíamos introducirlo, medimos el catéter calculando la longitud que debíamos introducir desde el punto de inserción a la carina. Para evitar fugas y el desplazamiento del catéter, lo sellamos con pegamento de contacto y posteriormente se comprobó la ausencia de fugas tanto en el ventilador como con la ausencia de burbujas tras la irrigación de suero salino. De esta forma se registró de forma continua la PmVA distal, así como la variación sobre la PmVA (ΔPhf).

En la imagen 6 se observa el modelo preparado para iniciar las diferentes etapas del estudio.

En el primer animal observamos que, en ocasiones, la curva de presión se amortiguaba, por ello, se decidió incluir en el protocolo realizar una maniobra de limpieza de la sonda con aire, previo a cualquier registro de datos. Las presiones se registraron en tiempo real y en forma de tendencias de manera simultánea en ambos canales que se calibraron previamente en el mismo rango, almacenándose en soporte informático para su posterior lectura.

El DCO_2 fue calculado según la fórmula $VThf^2 \times f$ (mL^2/sec) obtenido del software del ventilador (VentView 2.n software, Dräger®, Lübeck, Germany) (Imagen 7). También se exportaron del software los datos de mecánica respiratoria tras la estabilización inicial sobre Cdin. Tras 30 minutos de estabilización, cambiamos de ventilación convencional a VAFO con los siguientes parámetros: PmVA 6 cm H₂O, ΔPhf 30, f 5 Hz, FiO₂ 40%, ratio I:E 1:1. A los 5 minutos realizamos una gasometría arterial para ajustar la ventilación para conseguir una PaCO₂ de 25-30 mmHg. En el proceso de extracción se minimizó la cantidad extraída (0,5 cc) y desechando los primeros 2 cc para evitar sesgos por dilución, los cuales se reinfunden posteriormente para evitar la anemización excesiva del animal. A partir de estos valores se establecen 8 situaciones con 4 tramos cada una. En la primera situación mantuvimos VAFO sin VG, I:E 1:1 partiendo con los valores previamente establecidos e incrementando la frecuencia en Hz (5, 8, 11 y 14 Hz). Tras un periodo de estabilización de 5 minutos en cada cambio, se recogieron los valores obtenidos de VThf, ΔP generado por el ventilador, FC, TA, T^a, PaCO₂, pH, PmVA y ΔPhf proximal y distal previo lavado con aire para conseguir condiciones óptimas de medición. Para conseguir adecuarse a los tiempos de estabilización, un investigador se encargaba de la recogida de datos, mientras

otro se encargaba del análisis gasométrico. La siguiente situación la realizaremos de igual forma pero con I:E 1:2, igualmente tras estabilización de 5 minutos. Posteriormente, realizamos los mismos dos tramos pero aplicando un VG que fue igual al VThf obtenido durante los tramos anteriores sin VG con el que se haya conseguido una PaCO₂ comparable. De esta manera tenemos las 4 primeras situaciones realizadas con condiciones de distensibilidad normal, es decir, distensibilidad pulmonar del animal sano.

Tras finalizar la primera parte, se realizó un LBA de 30 ml/kg con suero salino fisiológico calentado a temperatura corporal en tres alícuotas de 10 ml/Kg con el fin de conseguir una situación de baja distensibilidad para realizar las siguientes 4 situaciones (Imagen 8) ³.

Tras los LBA se realizaron maniobras de reclutamiento en todos los animales con el fin de conseguir una optimización ventilatoria y la mayor similitud posible dentro de la situación deseada de distrés.

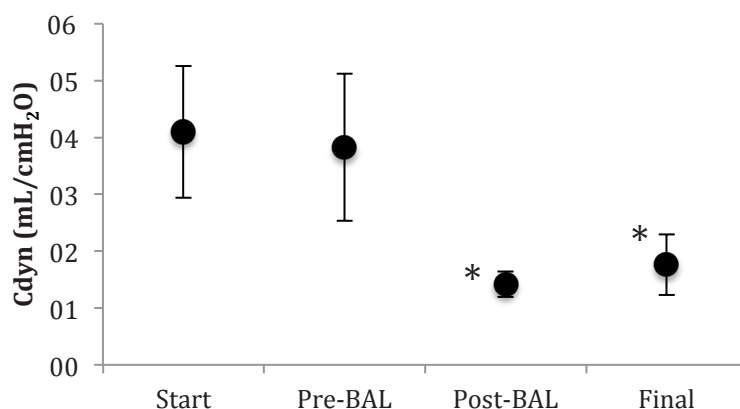


Figura 6.- Cdin (mL/cmH₂O) en las diferentes fases del estudio. Se comparó la Cdin de inicio y después del LBA resultando estadísticamente significativa con P<0,05.

En nuestro modelo, se confirma la efectividad de los LBA mediante la comparación de la Cdin Pre-LBA y Post-LBA en la que claramente fue inferior alcanzando significación estadística. De igual forma se compararon situación de inicio con Pre-LBA y Post-LBA con situación final que resultaron ser similares a nivel estadístico (Figura 6).



Imagen 6.- Finalizada la preparación quirúrgica y anestésica del lechón. Obsérvese canalización de arteria carótida derecha, acceso venoso, tubo endotraqueal y sonda proximal y distal.



Imagen 7.- Modelo en VAFO. Obsérvese a la izquierda ventilador con el que se inicia la ventilación convencional para estabilización al inicio y al final de cada fase y a la derecha el ventilador VN500 donde se puede observar DCO_2 en el segundo canal.

2.3.- Comentarios en el diseño de la metodología

Dado que uno de los objetivos principales del estudio era la transmisión de presiones, un cambio en el diámetro de las tubuladuras podría generar una variación significativa de la resistencia al flujo y llevarnos a un sesgo importante. Por ello se utilizaron las mismas tubuladuras y piezas de conexión en todos los animales.

Otro apartado importante fueron las fugas. El correcto sellado del TET fue una prioridad, dado que una fuga en algún punto podría disminuir las presiones generadas ocasionando un sesgo en las mediciones. Por ello, se decidió un doble sellado del TET, tanto con un lazo como con pegamento.

Por otro lado, se han descritos varias formas de conseguir a nivel experimental baja distensibilidad pulmonar que nos proporcionen un modelo de distrés respiratorio.

El mecanismo principal por el que se produce y se propaga el distrés no está totalmente dilucidado. Los estudios en humanos están sujetos a numerosas variables poco controlables debido a la variabilidad clínica que presentan estos pacientes que habitualmente están en situación crítica.



Imagen 8.- Maniobra de LBA para extracción de surfactante

Como puente para corroborar hipótesis en humanos, se han descrito varias formas para reproducir un modelo de distrés respiratorio en un animal. Entre ellos se han utilizado ácido oleico, daños de isquemia reperusión, lavado broncoalveolar y la aspiración directa de edema pulmonar. Nosotros utilizamos el LBA porque se adaptaba perfectamente al propósito del estudio, dado que tras eliminar el surfactante pulmonar, proporciona unas condiciones muy parecidas a las encontradas en humanos en relación a la distensibilidad con disminución de la C_{din} . y alteración en el intercambio gaseoso. De todas formas para otro tipo de propósito (diferente al estudio de transmisión de presiones) no sería el más adecuado dado que sin un estímulo adicional el daño producido en la membrana alveolar es mínimo. Además, al tratarse de un modelo neonatal es extrapolable a la inmadurez observada en un prematuro donde podemos observar un déficit en la producción de surfactante.

El modelo con LBA fue desarrollado por Lachmann y cols ⁹², basándose en la asociación del distrés respiratorio con la depleción de surfactante .

La depleción de surfactante produce lesión pulmonar por dos vías, por un lado, favorece el colapso alveolar, por lo que aumenta las posibilidades de lesión en la membrana alveolar producida por la ventilación mecánica tras ciclos repetidos en apertura y cierre con la consiguiente disminución de distensibilidad y, por otra parte, disminuyendo las defensas alveolares.

Además, el lavado con cloruro sódico 0,9% produce una hipoxemia inmediata con aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno ⁹³.

2.4.-Análisis estadístico

Basándonos en un estudio realizado previamente, para el análisis estadístico consideramos suficiente una muestra de 5 animales por grupo ³ aceptándose un valor P de 0,05 con un poder estadístico del 90% en un contraste de doble cola. La desviación estándar que se asumió fue de 8. El análisis de datos fue realizado usando el programa SPSS 20.0 (IBM® SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). Tras confirmar que se cumplía con una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk, se analizaron los datos fisiológicos mediante un Test de ANOVA de dos colas multivariante seguido de un Test de Tukey para comparaciones múltiples. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar.

En cuanto a la DCO_2 y $PaCO_2$ también se aplicó un análisis de regresión logístico.

VI. Resultados

1.- Relación de ΔPhf proximal con la frecuencia

En relación con el primer objetivo del estudio se observa que, a medida que aumentamos la f a 5, 8, 11 y 14 Hz, hay un aumento de la ΔPhf proximal para mantener el VG.

La VAFO con VG incrementó la ΔPhf proximal de la vía aérea para mantener constante el V_{Thf} fijado cuando se incrementa la f de oscilación tanto en las situaciones pre como post-LBA (Figura 7 y 8), alcanzando significación estadística (Tabla 4) aunque sin diferencias entre la relación I:E 1:1 y 1:2 para una misma modalidad (Tabla 5).

Este aumento de presiones es realizado de forma automática por el ventilador (ΔP) (Figura 9 y 10) siendo significativo para las situaciones con VG (Tabla 6) y a la vez transmitida a la vía aérea proximal (ΔPhf proximal).

Comparando I:E 1:1 y 1:2 de ΔP , fue significativo en modelo de pulmón sano con VG (Tabla 7). Con frecuencias de 14 Hz, el ventilador fue incapaz de proporcionar el VG fijado por falta de potencia. Tal cómo se verá, esto condicionó varios resultados del estudio a frecuencia altas.

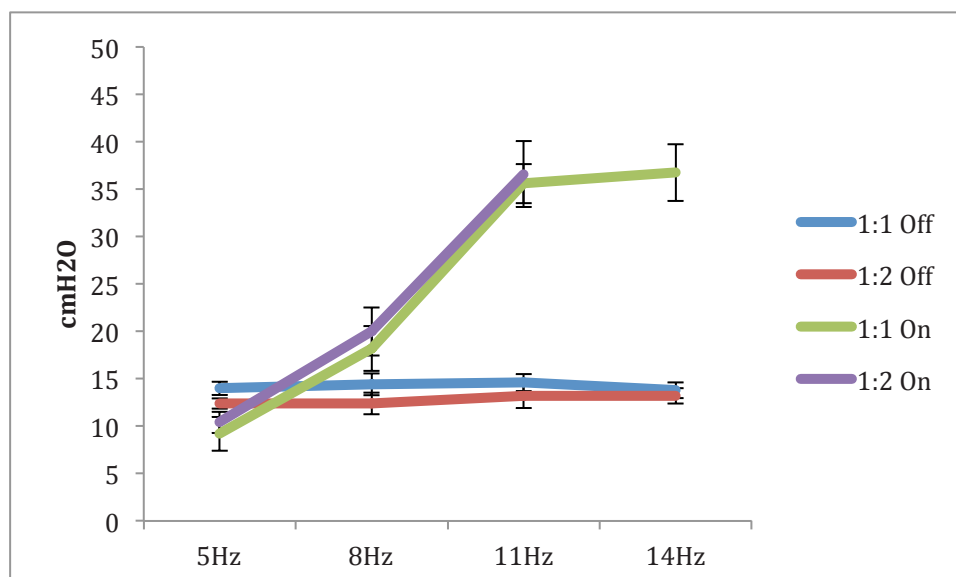


Figura 7.- Presión delta proximal en modelo de pulmón sano

Comportamiento de la Presión delta proximal en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

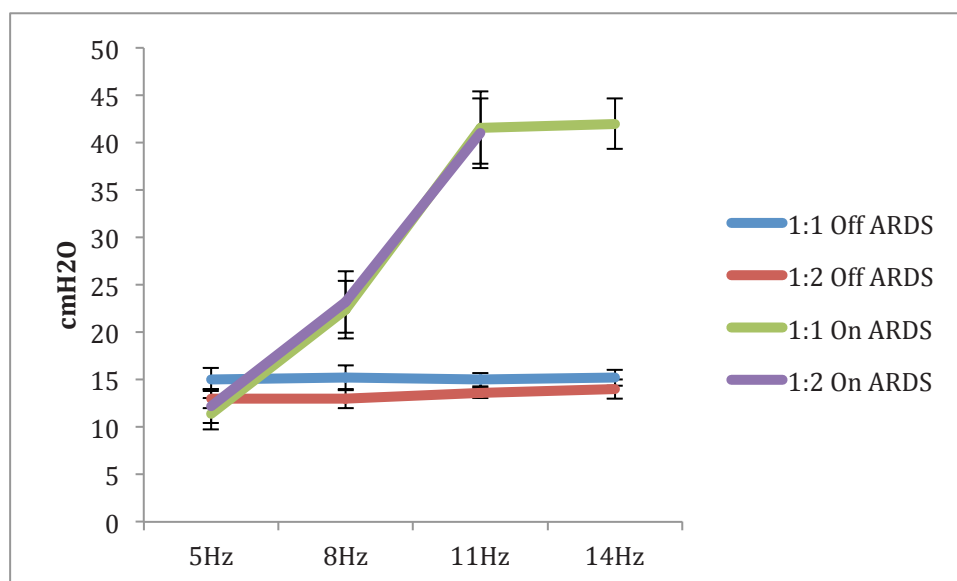


Figura 8.- Presión delta proximal en modelo de Distrés respiratorio. Comportamiento de la Presión delta proximal en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz		ns	ns	8Hz		ns	ns
11Hz			0,016	11Hz			ns
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz		0,016	ns	8Hz		ns	0,034
11Hz			ns	11Hz			ns
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,000	0,000	0,000	5Hz	0,000	0,000	0,002
8Hz		0,000	0,000	8Hz		0,000	0,007
11Hz			ns	11Hz			0,015
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,000	0,000		5Hz	0,000	0,000	
8Hz		0,000		8Hz		0,000	
11Hz				11Hz			

Tabla 4.- Comparación de la Presión delta proximal entre frecuencias para una misma relación I:E y situación.

Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). $P < 0,05$ (ANOVA). *ns: No Significativo.

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,000	ns					
8Hz	0,030	0,000					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000						
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,006	ns					
8Hz	0,001	0,000					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000						

Tabla 5.- Significación estadística de Presión delta proximal

Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias estudiadas. P<0,05. *ns: No significativo

** : Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos.

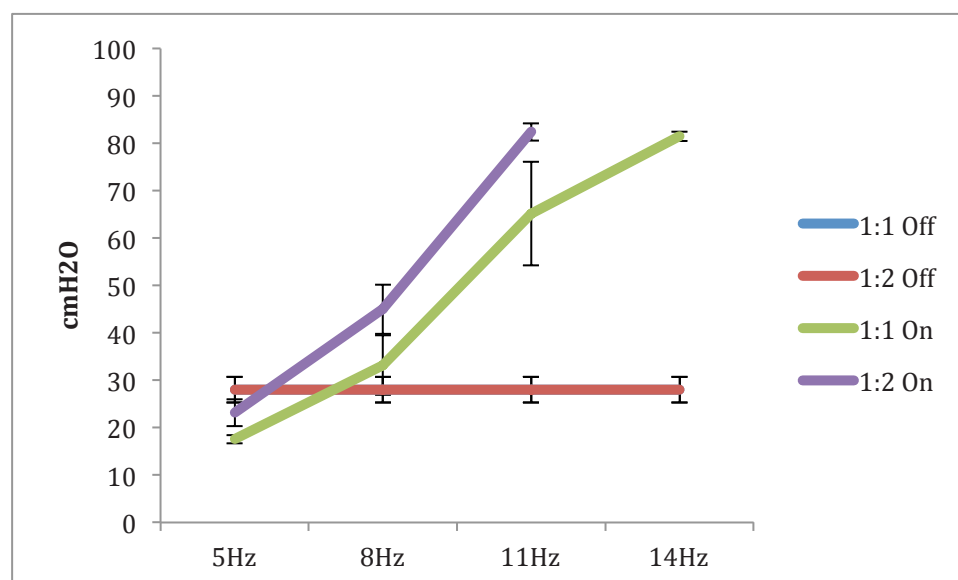


Figura 9.- ΔP (gradiente de presión generada por el ventilador) en modelo de pulmón sano Comportamiento de la ΔP en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

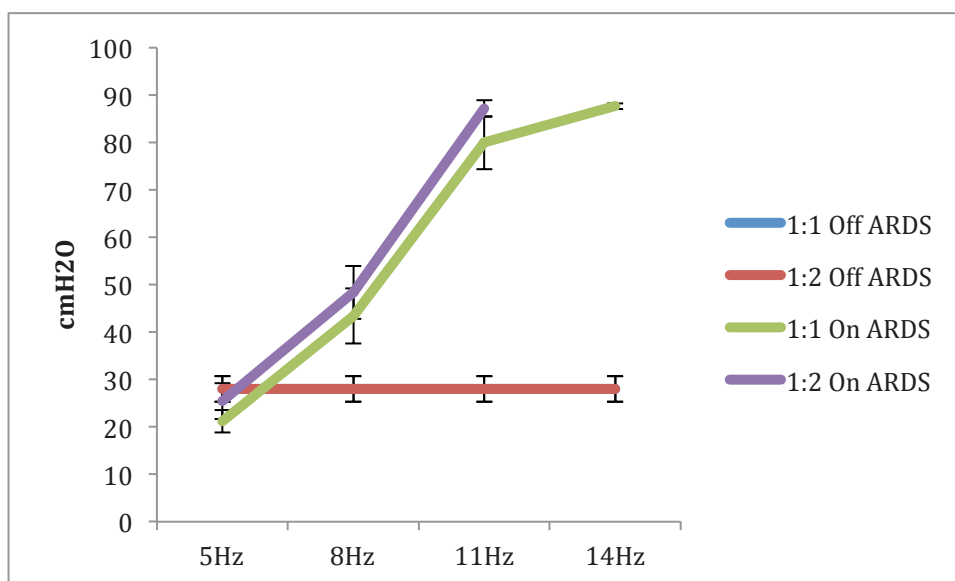


Figura 10.- ΔP (gradiente de presión generada por le ventilador) en modelo de Distrés Comportamiento de la ΔP en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz	ns	ns	ns	8Hz	ns	ns	ns
11Hz	ns	ns	ns	11Hz	ns	ns	ns
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz	ns	ns	ns	8Hz	ns	ns	ns
11Hz	ns	ns	ns	11Hz	ns	ns	ns
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,004	0,001	0,000	5Hz	0,000	0,000	0,000
8Hz	0,000	0,000	0,000	8Hz	0,000	0,000	0,001
11Hz	0,024	0,024	0,024	11Hz	0,006	0,006	0,006
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,000	0,000	0,000	5Hz	0,000	0,000	0,000
8Hz	0,000	0,000	0,000	8Hz	0,000	0,000	0,000
11Hz	0,000	0,000	0,000	11Hz	0,000	0,000	0,000

Tabla 6.- Significación estadística de ΔP entre los diferentes grupos. Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias en Hz estudiadas. P<0,05. *ns: No significativo

** : Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos.

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	0,011	0,004	0,001	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,000	0,032					
8Hz	ns	0,000					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000						
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,004	0,004					
8Hz	0,000	0,000					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000						

Tabla 7. Comparación de ΔP ejercida por el ventilador entre frecuencias de cada grupo
Comparación de la ΔP entre frecuencias para una misma relación I:E y situación.

Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). $P < 0,05$ (ANOVA). *ns: No Significativo

2.- Transmisión de ΔP proximal a ΔP distal

El incremento en la presión delta proximal con el aumento de la frecuencia respiratoria en VAFO con VG, tanto en modelo de pulmón sano como de distrés, no se transmite a la presión delta distal de forma proporcional (Figuras 11 y 12).

En la situación sin VG se observa que la transmisión de ΔP_{hf} proximal a distal, sufre un descenso en todas las frecuencias utilizadas (Figuras 13 y 14).

En cuanto a la ΔP_{hf} distal en la modalidad sin VG, hubo una caída a medida que aumentaba la f en ambas situaciones de complianza. Esta caída fue significativa para el modelo de pulmón sano en las relaciones 1:1 VG Off de 5 a 11 y 14 Hz y de 8 a 14 Hz (Figuras 15, 16 y Tabla 8).

Para la relación 1:2 VG Off fue significativo de 5 a 11 y 14 Hz. En la situación con complianza disminuida la caída fue más significativa a medida que aumenta la frecuencia (Tabla 8).

En las situaciones con VG, en el modelo de pulmón sano, la ΔP_{hf} distal no descendió con el aumento de la frecuencia respiratoria y además hubo un

ligero ascenso a 11 Hz con un descenso en 14 Hz sin significación estadística (Figura 15 y Tabla 8).

Durante la situación de complianza baja disminuyó en todas las frecuencias excepto en la relación 1:1 con VG a 11 Hz (Figura 16), aunque algunas relaciones no alcanzaron significación estadística (Tabla 8).

Comparando la ΔP_{hf} distal de los grupos de pulmón sano y distrés por separados, en función de la relación I:E con y sin VG para una determinada frecuencia, no se hallaron diferencias significativas (Tabla 9).

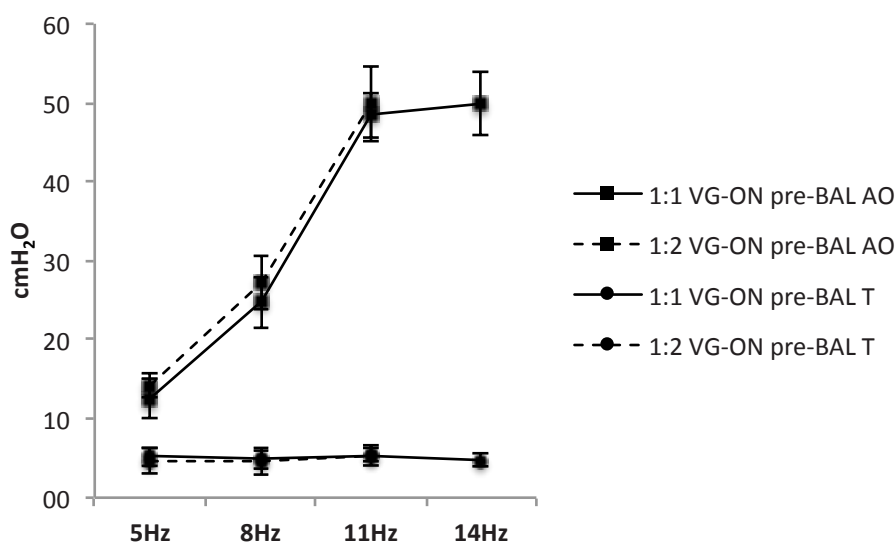


Figura 11 Relación entre ΔP proximal (AO) y distal (T) en modelo sano (Pre-BAL) con VG en cada relación I:E.

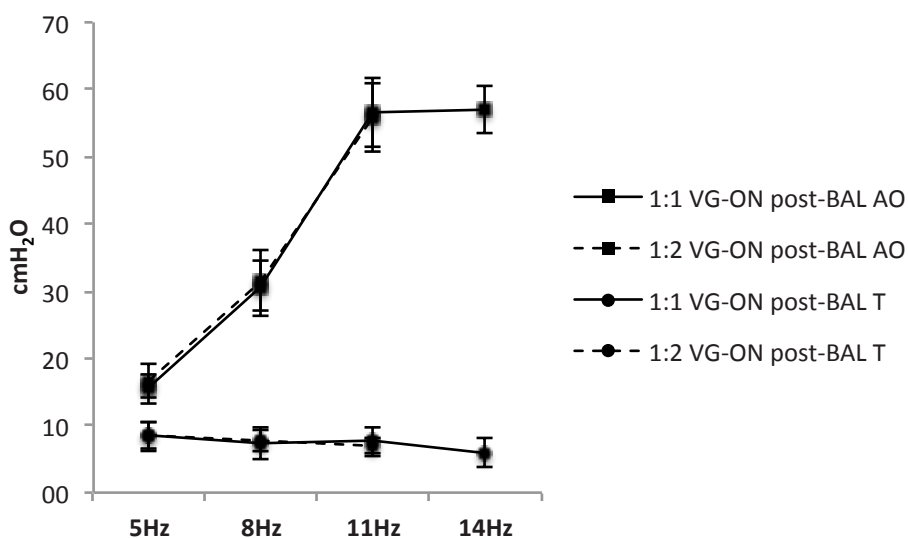


Figura 12. Relación entre ΔP proximal (AO) y distal (T) en modelo de distrés (Post-BAL) con VG en cada relación I:E.

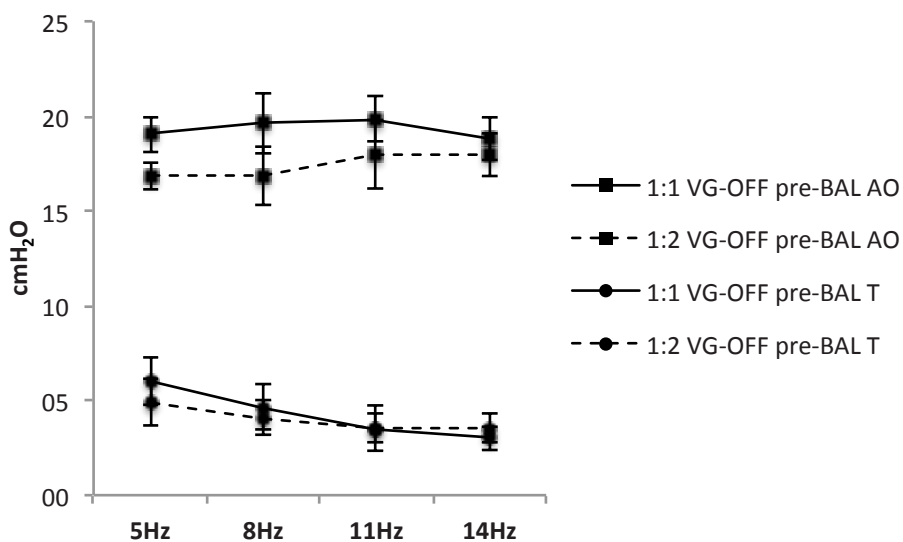


Figura 13. Relación entre ΔP proximal (AO) y distal (T) en modelo sano sin VG (Pre-BAL) en cada relación I:E.

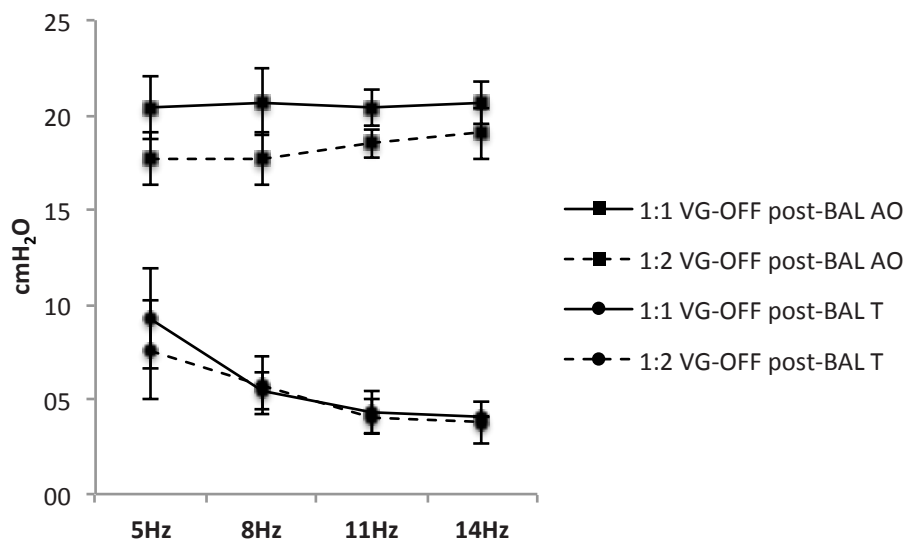


Figura 14 Relación entre ΔP proximal (AO) y distal (T) en modelo de distrés sin VG (Post-BAL) en cada relación I:E.

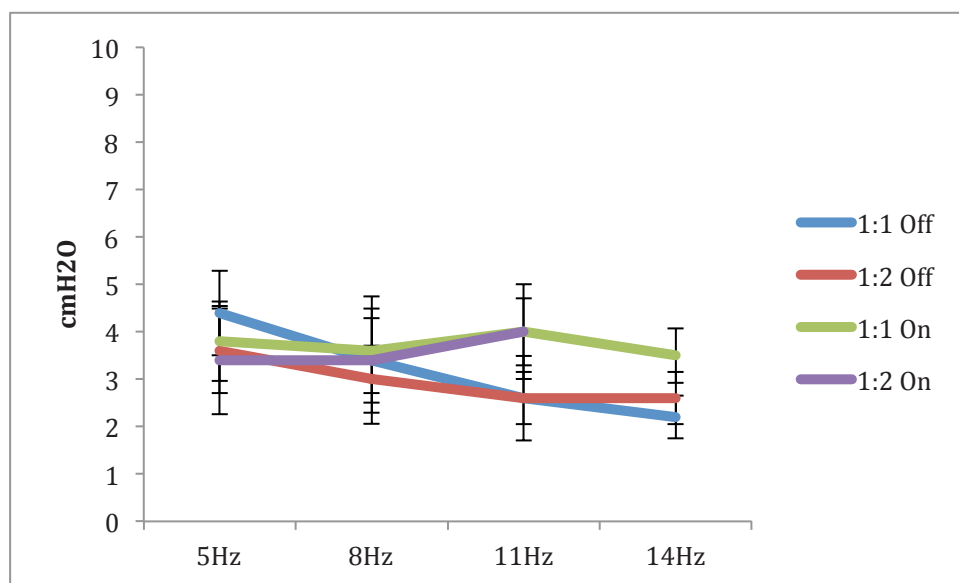


Figura 15. Presión delta distal en modelo de pulmón sano
Comportamiento de la Presión delta distal en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

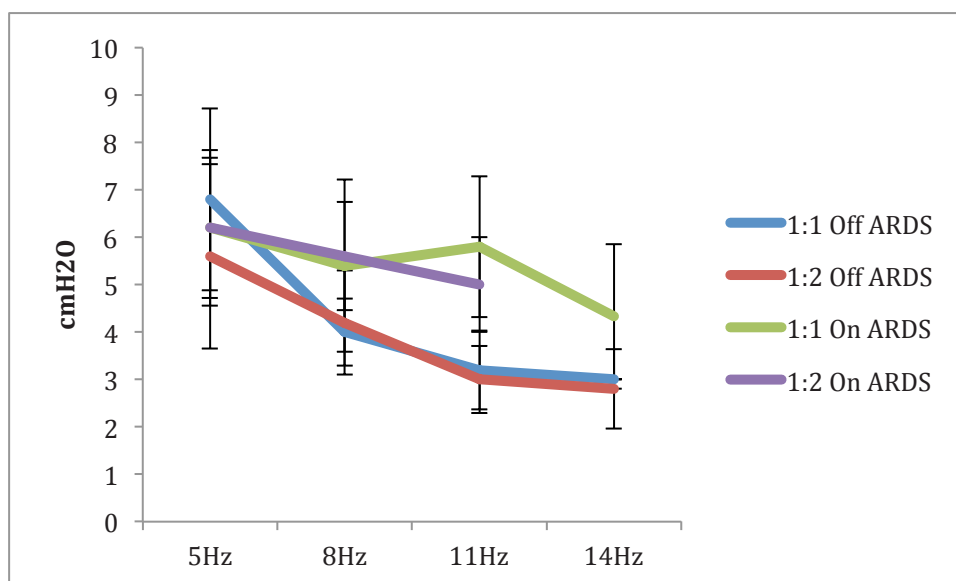


Figura 16. Presión delta distal en modelo de Distrés Respiratorio
Comportamiento de la Presión delta distal en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	0,009	0,004	5Hz	0,009	0,004	0,012
8Hz		ns	0,033	8Hz		0,016	ns
11Hz			ns	11Hz			ns
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	0,034	0,034	5Hz	0,025	0,012	0,009
8Hz		ns	ns	8Hz		0,004	0,005
11Hz			ns	11Hz			ns
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	0,016	ns	0,02
8Hz		ns	ns	8Hz		ns	0,038
11Hz			ns	11Hz			0,02
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns		5Hz	ns	0,033	
8Hz		ns		8Hz		ns	
11Hz				11Hz			

Tabla 8.- Comparación de Presión delta distal entre frecuencias para una misma relación I:E y situación.

Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). $P < 0,05$ (ANOVA). *ns: No Significativo

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	ns	ns					
11Hz	ns	ns					
14Hz	ns						
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	ns	ns					
11Hz	0,006	0,037					
14Hz	ns						

Tabla 9.- Significación estadística de la Presión delta distal.

Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias en Hz estudiadas. $P < 0,05$. *ns: No significativo.

** : Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos.

3.- Eficacia de la VAFO con y sin VG en modelo de pulmón sano y de distrés respiratorio en el lavado de CO₂. Relación entre PaCO₂ y DCO₂.

En el tercer objetivo del estudio sobre la eficacia del lavado de CO₂, así como la relación entre la PaCO₂ y DCO₂, objetivamos que existe correlación inversamente proporcional entre el DCO₂ y la PaCO₂ en VAFO con VG (Figuras 17-20 y Tabla 16).

Al aplicar un análisis de regresión logística, en función de la frecuencia, el resultado fue una correlación no lineal para la DCO₂ sin VG (Figuras 21 y 22) y una correlación lineal tanto para la DCO₂ con VG como en la PaCO₂ con y sin VG en ambas situaciones (Figuras 23-28). Esto se debe, probablemente, al cambio que provoca la f en el VThf, algo que no ocurre en VG al ser este fijo.

La PaCO₂ se incrementó a medida que se aumentaba la frecuencia de oscilación cuando se aplicaba VAFO sin VG tanto en el modelo de pulmón sano como en el modelo de complianza baja, siendo más evidente en este último (Figuras 17 y 18) y alcanzando significación estadística para cualquier frecuencia (Tabla 10). Por otro lado, al realizar la misma maniobra con VG se objetiva un descenso significativo de la PaCO₂ al aumentar la frecuencia respiratoria, confirmándose así la eficacia de la VAFO con VG en el lavado de CO₂ (Figuras 17 y 18). A 14 Hz, la potencia del ventilador fue insuficiente para conseguir el VG fijado.

En cuanto a la DCO₂, ocurre la situación inversa. Sin VG, se objetiva un descenso en todas las frecuencias en ambas situaciones, mientras que con VG hay un aumento progresivo (Figuras 19 y 20), exceptuando en las frecuencias altas donde tal como hemos comentado, el ventilador fue incapaz de proporcionar el volumen pautado con la consiguiente disminución en la eficacia de lavado de CO₂. Estos cambios fueron estadísticamente significativos a todas las frecuencias (Tabla 12). En cuanto a la relación I:E, hubo diferencias significativas a 5 Hz en modelo de pulmón sano tanto en VG-On como en VG-Off (Tabla 13).

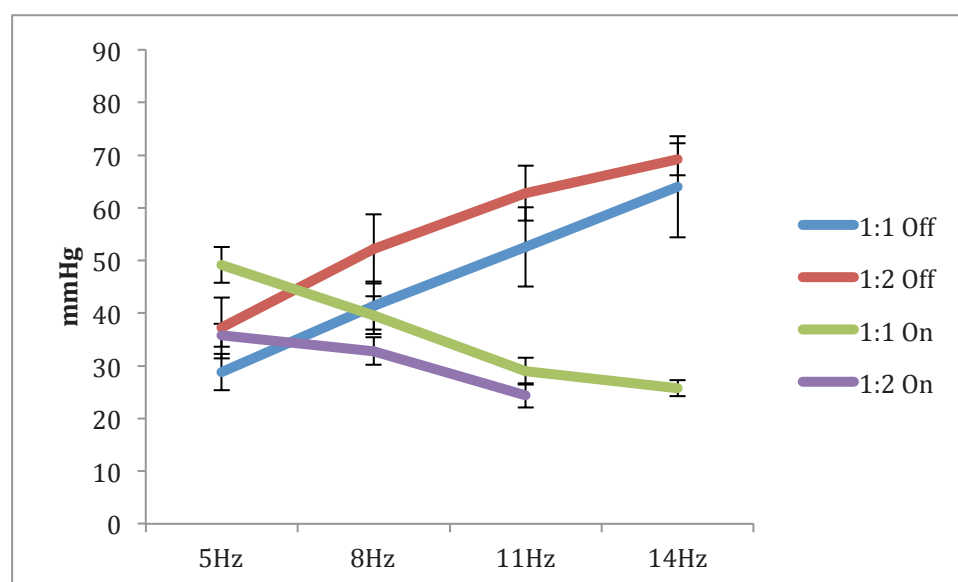


Figura 17.- PaCO₂ en modelo de pulmón sano.

Comportamiento de la PaCO₂ en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

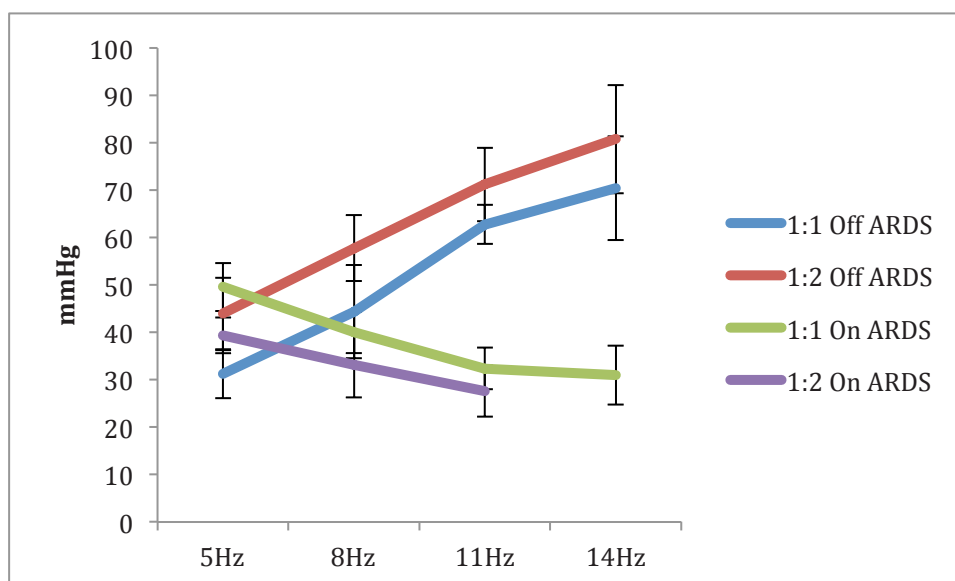


Figura 18.- PaCO₂ en modelo de distrés.

Comportamiento de la PaCO₂ en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,001	0,001	0,001	5Hz	0,008	0,000	0,000
8Hz		0,032	0,004	8Hz		0,012	0,001
11Hz			0,003	11Hz			ns
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,002	0,000	0,000	5Hz	0,000	0,000	0,000
8Hz		0,001	0,001	8Hz		0,001	0,001
11Hz			0,010	11Hz			0,015
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,000	0,001	0,001	5Hz	0,000	0,005	0,043
8Hz		0,016	0,007	8Hz		ns	ns
11Hz			ns	11Hz			ns
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,023	0,000		5Hz	ns	0,007	
8Hz		0,001		8Hz		0,046	
11Hz				11Hz			

Tabla 10.- Comparación de PaCO₂ entre frecuencias para una misma relación I:E y situación. Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). P<0,05 (ANOVA). *ns: No Significativo.

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	0,018	0,009	0,021	ns
VG on	3	4	3 vs 4	0,000	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,000	ns					
8Hz	ns	0,000					
11Hz	ns	0,000					
14Hz	0,000						
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	0,010	0,046	ns	0,014
VG on	3	4	3 vs 4	0,045	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,000	ns					
8Hz	ns	0,000					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,001						

Tabla 11.- Significación estadística de la PaCO₂ entre los diferentes grupos.

Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias en Hz estudiadas. P<0,05. *ns: No significativo.

** : Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos.

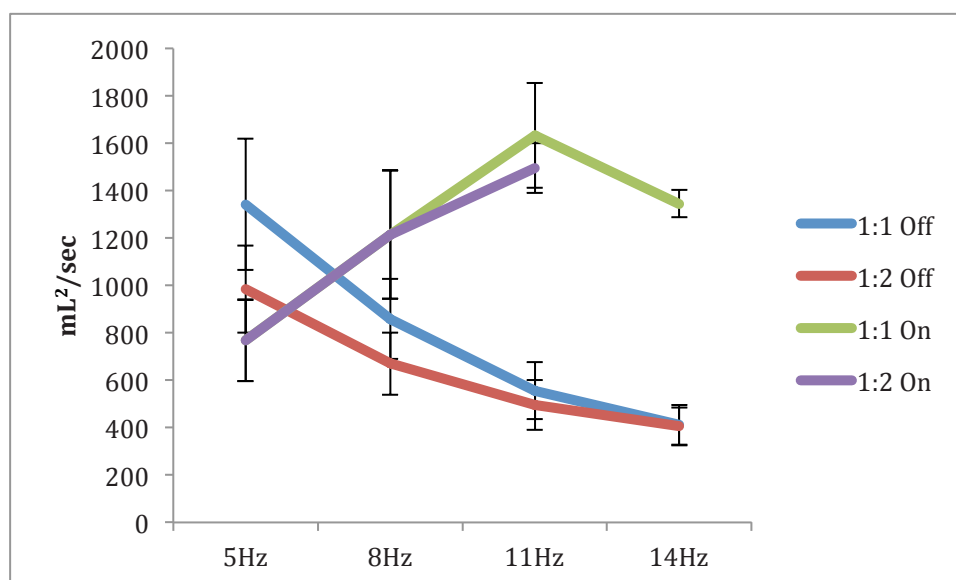


Figura 19.- DCO₂ en modelo de pulmón sano.

Comportamiento de la DCO₂ en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

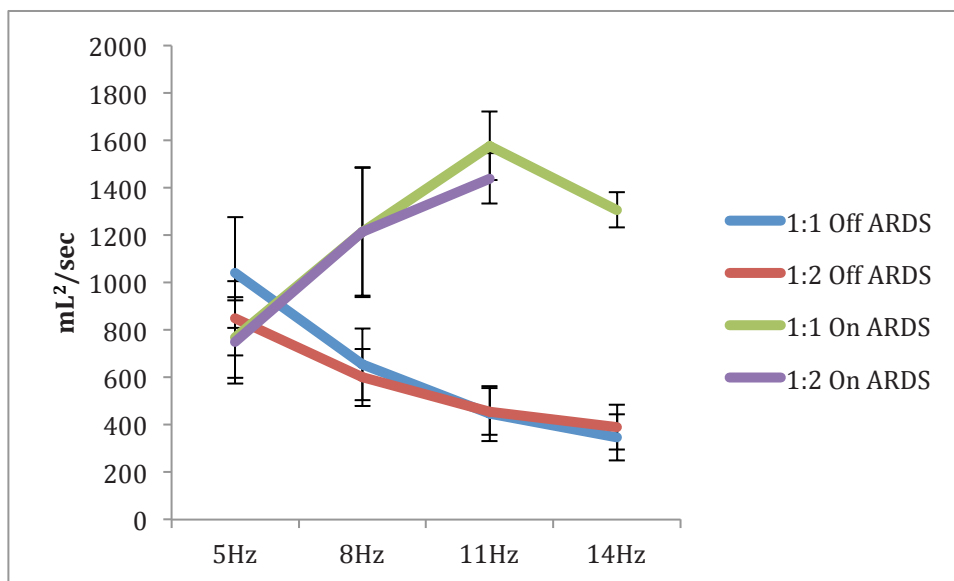


Figura 20.- DCO₂ en modelo de distrés. Comportamiento de la DCO₂ en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,001	0,000	0,000	5Hz	0,001	0,001	0,001
8Hz		0,000	0,000	8Hz		0,000	0,000
11Hz			0,001	11Hz			0,001
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,000	0,000	0,000	5Hz	0,000	0,000	0,000
8Hz		0,000	0,000	8Hz		0,000	0,000
11Hz			0,001	11Hz			0,006
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,001	0,000	0,000	5Hz	0,001	0,000	0,001
8Hz		0,000	0,005	8Hz		0,009	0,006
11Hz			0,031	11Hz			0,017
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,010	0,000		5Hz	0,001	0,001	
8Hz		0,027		8Hz		ns	
11Hz				11Hz			

Tabla 12.- Significación estadística de la DCO₂. Comparación de Presión delta proximal entre frecuencias para una misma relación I:E y situación. Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). P<0,05 (ANOVA). *ns: No Significativo.

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	0,061	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	0,000	ns	ns	■
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,002	ns					
8Hz	ns	0,006					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000	■					
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	■
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	0,004	0,002					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000	■					

Tabla 13.- Significación estadística de la DCO₂ entre los diferentes grupos.

Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias en Hz estudiadas. P<0,05. *ns: No significativo.

**.: Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos.

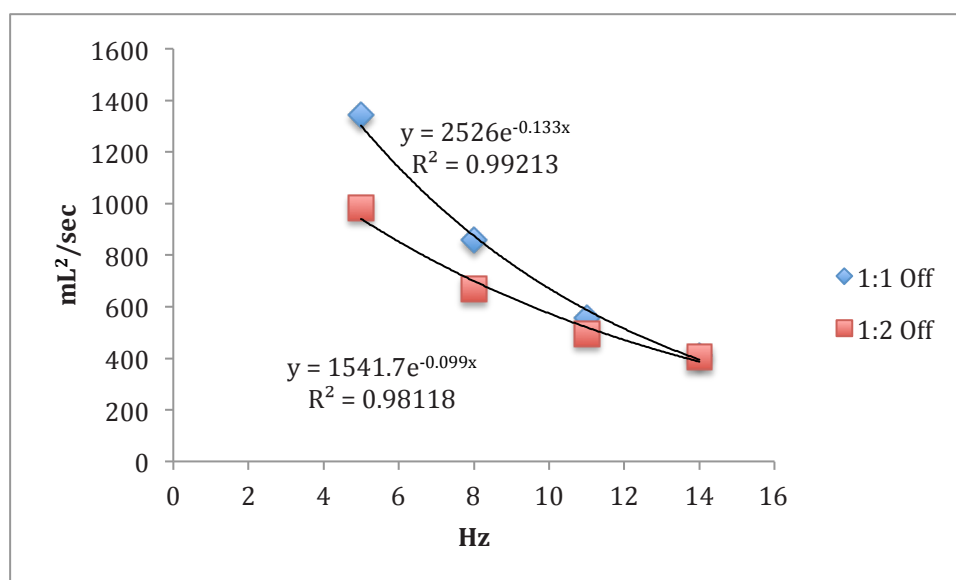


Figura 21.- Curvas de regresión de la DCO₂ (mL²/sec) según la f, sin VG (Off) en modelo de pulmón sano para las relaciones I:E 1:1 y 1:2.

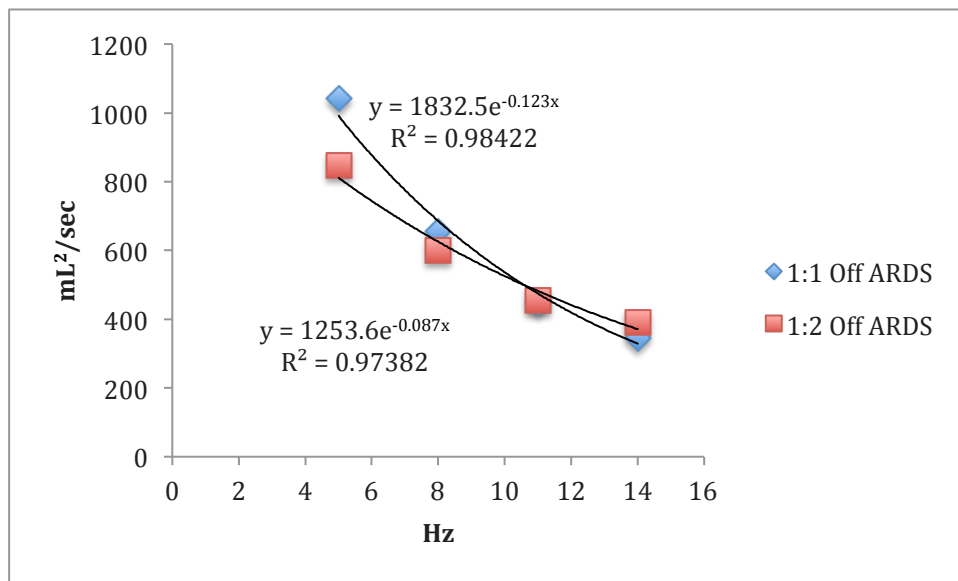


Figura 22.- Curvas de regresión de la DCO₂ (mL²/sec) según la f, sin VG (Off), en situación de Distrés respiratorio (ARDS) para la relaciones I:E 1:1 y 1:2.

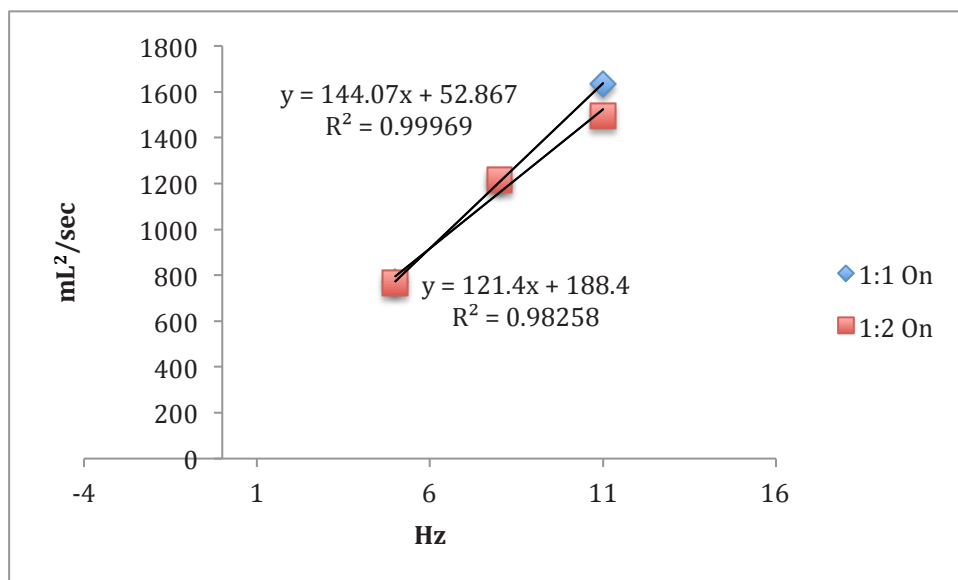


Figura 23.- Líneas de regresión de la DCO₂ (mL²/sec) según la f, con VG (On), en modelo pulmón sano para las relaciones I:E 1:1 y 1:2.

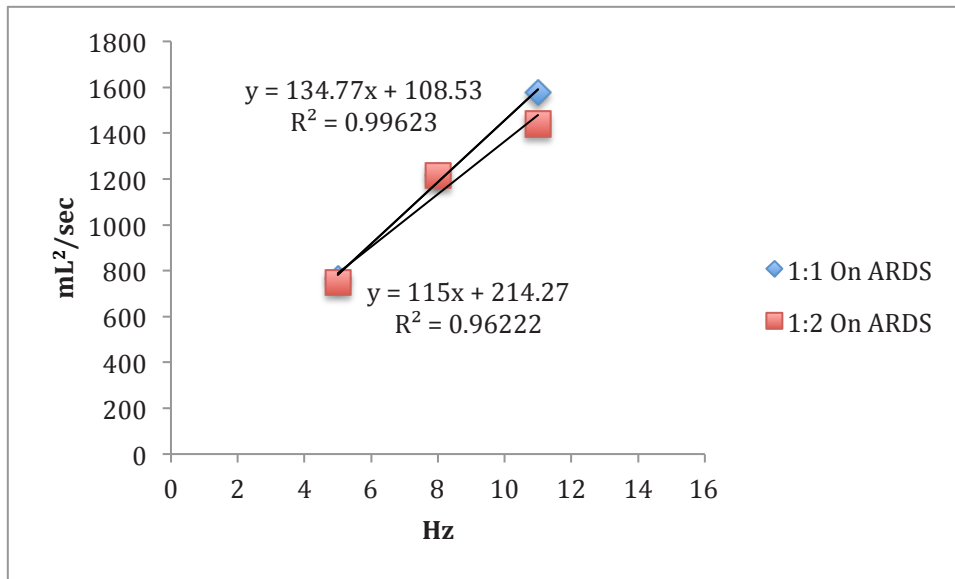


Figura 24.- Líneas de regresión de la DCO₂ según la f, con VG (On), en situación de Distrés respiratorio para las relaciones I:E 1:1 y 1:2.

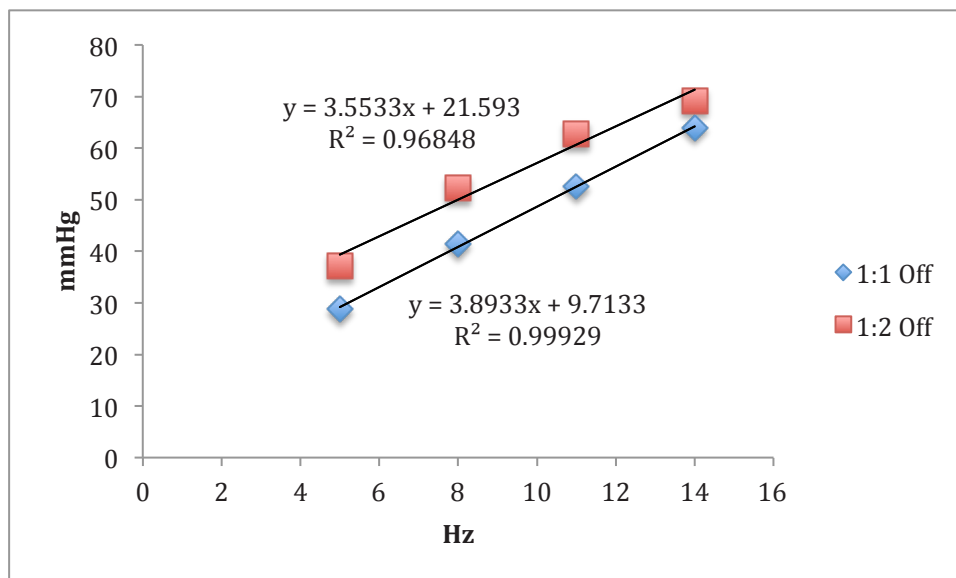


Figura 25.- Líneas de regresión de la PaCO₂ sin VG (Off) en pulmón sano para las relaciones I:E 1:1 y 1:2.

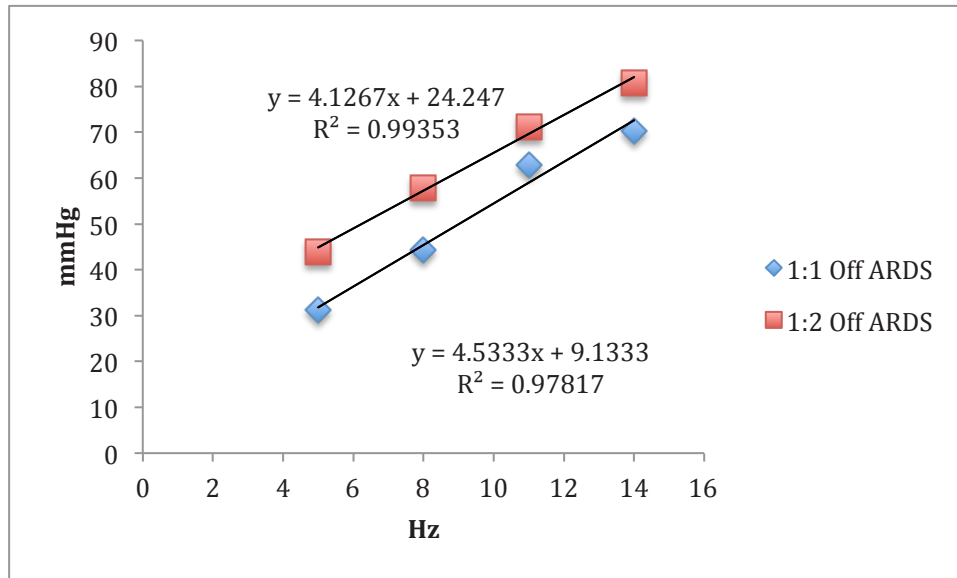


Figura 26.- Líneas de regresión de la PaCO₂ (mmHg) sin VG (Off) en situación de Distrés respiratorio para las relaciones I:E 1:1 y 1:2.

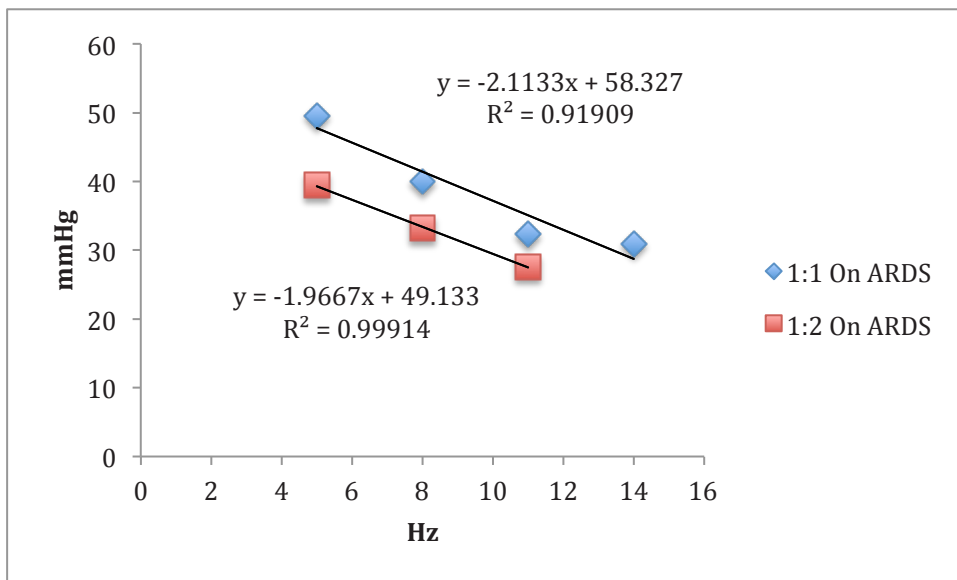


Figura 27.- Líneas de regresión de la PaCO₂ (mmHg) con VG (On) en situación de Distrés respiratorio para las relaciones I:E 1:1 y 1:2.

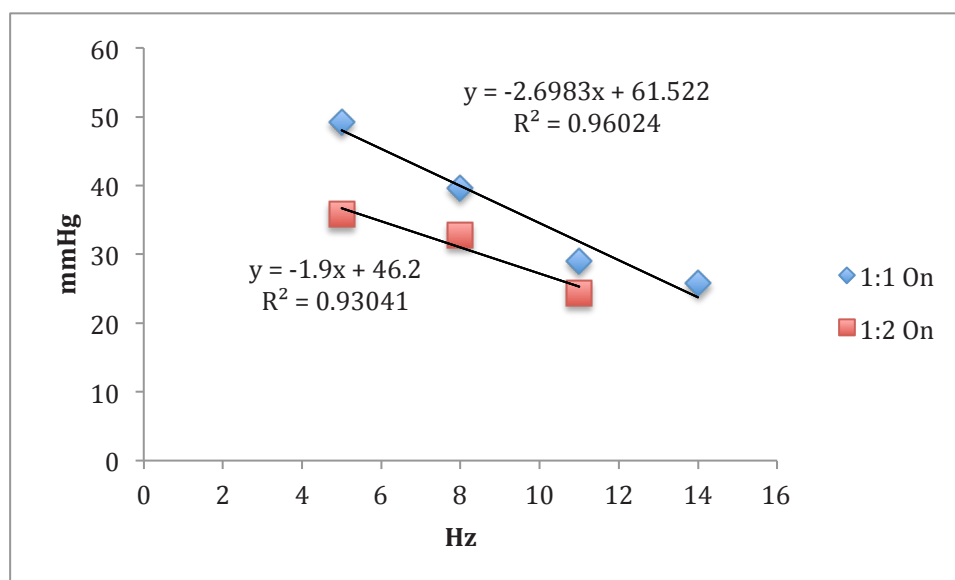


Figura 28.- Líneas de regresión de la PaCO₂ (mmHg) con VG (On) en situación de Pulmón sano para las relaciones I:E 1:1 y 1:2.

4.- Efectos de la relación I:E sobre la PaCO₂, VThf y ΔPhf

Para describir los resultados en relación al siguiente objetivo principal sobre la demostración de que tanto la eficacia de la ventilación en términos de lavado de CO₂ como la transmisión de presiones no depende de la relación I:E, los separaremos en dos apartados: Sin VG (VG-Off) y Con VG (VG-On). Dada su interrelación, describiremos también el efecto producido sobre el VThf que corresponde a un objetivo secundario del estudio y la ΔPhf para mantenerlo.

4.1.- Modo VG-OFF

Durante la VAFO sin VG la PaCO₂ fue menor con la relación I:E 1:1 que con 1:2 tanto en la situación pre-LBA (Cdin normal) (Figura 17) como Post-LBA (baja Cdin) a cualquier frecuencia (Figura 18).

Para una misma relación I:E sin VG, el VThf disminuyó de forma significativa a medida que aumentaba la f (Tabla 14).

Comparando la relación I:E 1:1 con 1:2, el VThf fue más alto con la relación 1:1 que con 1:2 para f de 5 Hz y 8 Hz pero no así con 11 Hz y 14 Hz en modelo de

pulmón sano (Figura 29), mientras que en la situación de baja C_{din} (post-LBA), el V_{Thf} fue similar en todas las f , utilizadas (Figura 30).

Ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística (Tabla 15).

Para ambas relaciones I:E hubo una clara relación inversa entre el V_{Thf} y la $PaCO_2$ a medida que aumentábamos la f , tanto en modelo de pulmón sano como de distrés (Figuras 31 y 32).

La ΔPhf proximal fue constante durante el aumento de la f , tanto en la situación pre-LBA como en la post-LBA (Figura 7 y 8).

Sin embargo, la ΔPhf distal fue ligeramente mayor durante la relación 1:1 que con 1:2, sobre todo para frecuencias bajas, aunque no alcanzó significación estadística tanto en modelo de pulmón sano como de distrés (Figura 15,16 y Tabla 9).

En cuanto a la transmisión de ΔPhf proximal a distal, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la relación I:E 1:1 y 1:2 en ninguna de las situaciones (Pre-LBA y Post-LBA) (Figura 13, 14 y Tabla 16).

4.2.- Modo VG-ON

En la situación Pre-LBA se alcanzó cifras de $PaCO_2$ más bajas cuando se utilizó una relación I:E de 1:2 en comparación con 1:1 a cualquier frecuencia (Figura 17 y Tabla 16). A 14 Hz el ventilador no alcanzó el V_{Thf} fijado. En la situación Post-LBA ocurrió lo mismo, observándose una $PaCO_2$ más baja con el ratio I:E 1:2 en comparación con 1:1 (Figura 18 y Tabla 16). En ambas situaciones se alcanzó significación estadística con frecuencias de 5 Hz (Tabla 11).

Dado que el V_{Thf} fue un parámetro fijado en esta modalidad, se mantuvo constante, independiente de la relación I:E en ambas situaciones de C_{din} (Figura 29, 30 y Tabla 16).

En la figura 33 y 34 se observa como el V_{Thf} permanece constante a medida que aumentamos la frecuencia mientras disminuye la $PaCO_2$. A frecuencias altas el ventilador no consigue alcanzar el VG fijado.

En cuanto a la transmisión de ΔPhf proximal a distal, no se detectaron diferencias significativas entre la relación 1:1 y 1:2 (Figura 11 y 12).

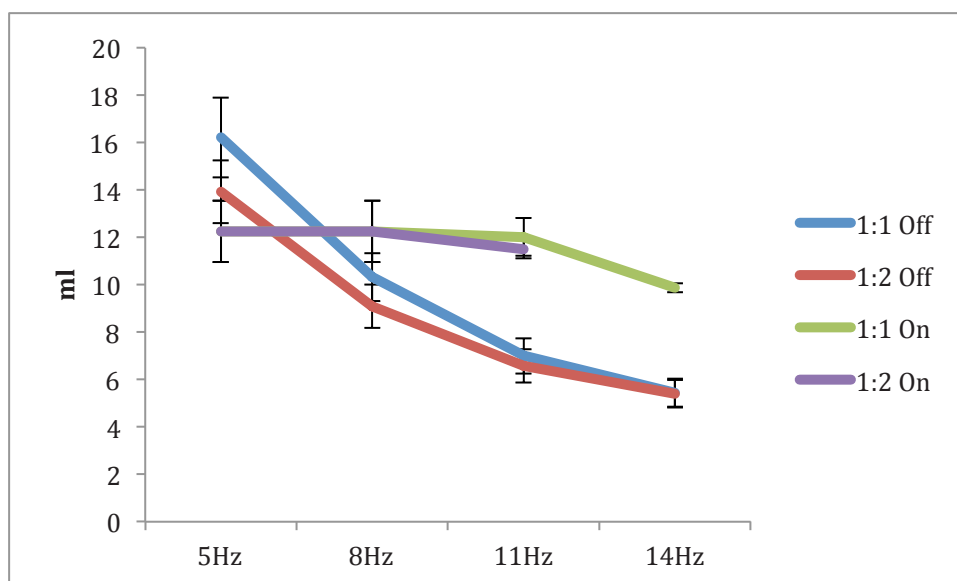


Figura 29.- VThf en modelo de pulmón sano

Comportamiento de la VThf en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

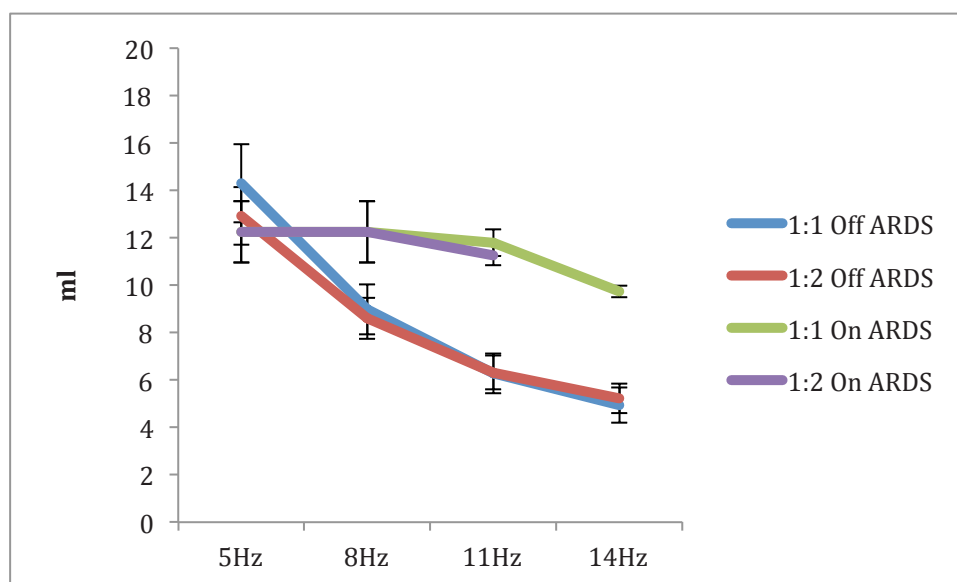


Figura 30.-VThf en modelo de distrés

Comportamiento del VThf en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,000	0,000	0,000	5Hz	0,000	0,000	0,000
8Hz		0,000	0,000	8Hz		0,000	0,000
11Hz			0,000	11Hz			0,000
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,000	0,000	0,000	5Hz	0,000	0,000	0,000
8Hz		0,000	0,000	8Hz		0,000	0,000
11Hz			0,000	11Hz			0,000
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	0,002	5Hz	ns	ns	0,005
8Hz		ns	0,002	8Hz		ns	0,005
11Hz			0,002	11Hz			0,005
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns		5Hz	ns	ns	
8Hz		ns		8Hz		ns	
11Hz				11Hz			

Tabla 14.- Significación estadística del cambio del VThf en relación con la frecuencia.

Comparación de VThf entre frecuencias para una misma relación I:E y situación.

Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). P<0,05 (ANOVA). *ns: No Significativo.

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,002	ns					
8Hz	ns	0,002					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000						
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	0,002	0,001					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000						

Tabla 15.- Significación estadística del cambio del VThf en relación con la frecuencia

Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias en Hz estudiadas. P<0,05. *ns: No significativo. **: Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos

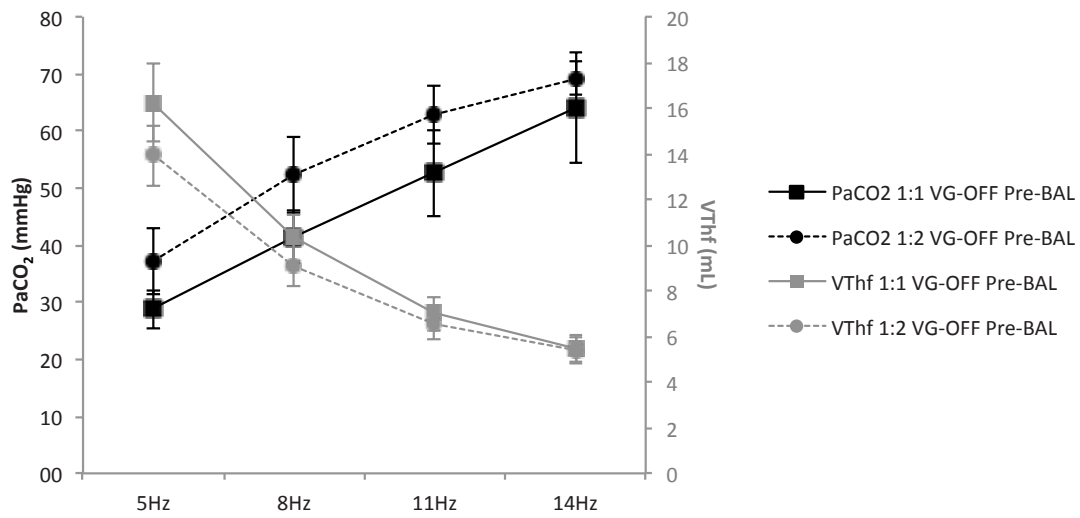


Figura 31 Relación entre PaCO₂ y VTfh con la frecuencia sin VG (Off) en modelo de pulmón sano (Pre-BAL) para las relaciones I:E 1:1 y 1:2

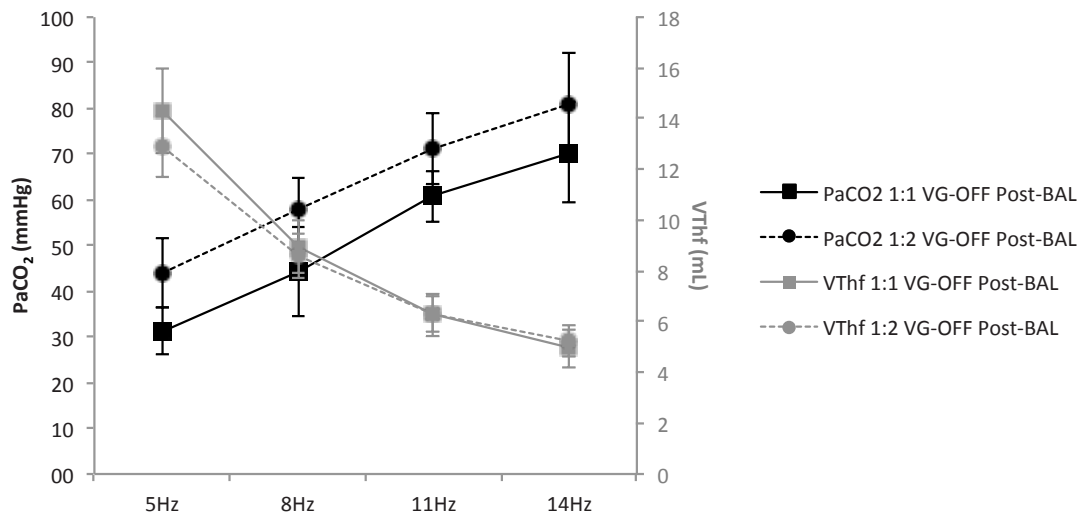


Figura 32 Relación entre PaCO₂ y VTfh con la frecuencia sin VG (Off) en modelo de distrés (Post-BAL) para las relaciones I:E 1:1 y 1:2

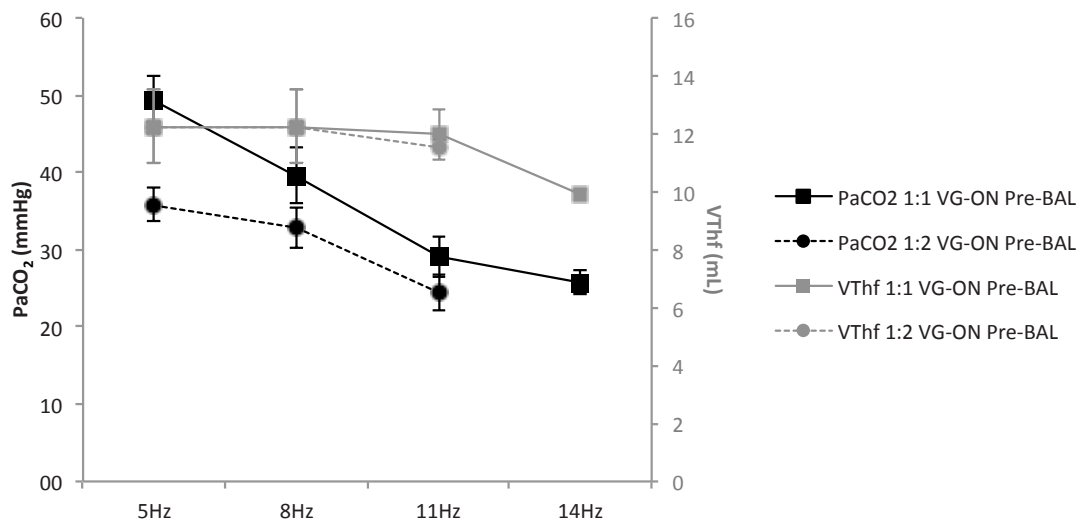


Figura 33 Relación entre la PaCO₂ y VT_{thf} con la frecuencia con VG (On) en modelo de pulmón sano (Pre-BAL) en cada relación I:E.

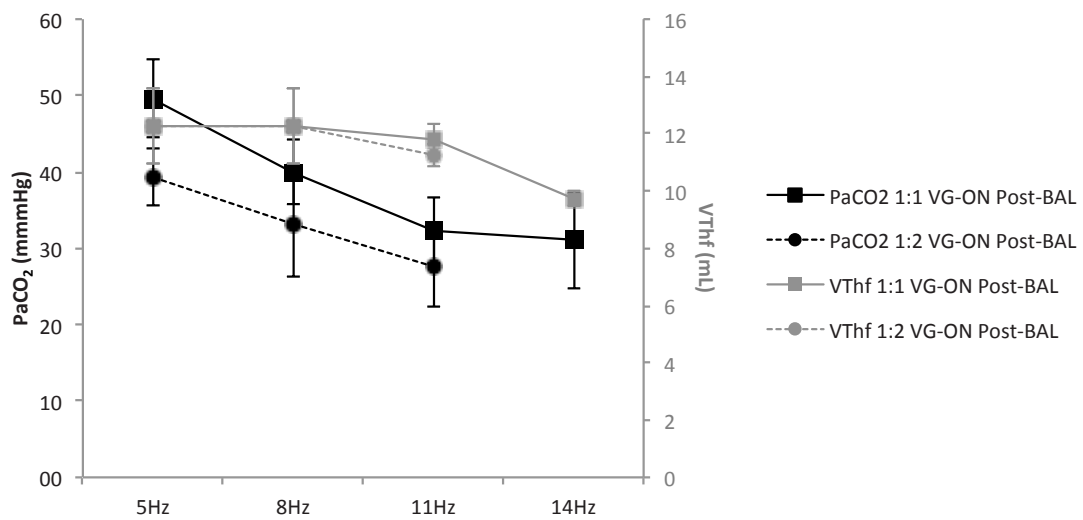


Figura 34 Relación entre la PaCO₂ y VT_{thf} con la frecuencia con VG (On) en modelo de distrés (Post-BAL) según la f y en cada relación I:E

I:E ratio	VG-OFF pre-BAL		VG-ON pre-BAL		VG-OFF post-BAL		VG-ON post-BAL		
	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	
PaO ₂ (mmHg)	5Hz	172 ± 48	151 ± 33	148 ± 26	157 ± 30	104 ± 33	107 ± 32	104 ± 30	115 ± 30
	8Hz	146 ± 31	127 ± 31	156 ± 31	161 ± 34	79 ± 20	87 ± 14	115 ± 35	120 ± 27
	11Hz	110 ± 30	109 ± 22	169 ± 32#	161 ± 41	67 ± 10	68 ± 8	130 ± 33#	105 ± 41
	14Hz	92 ± 27	98 ± 21	167 ± 37#		57 ± 10	60 ± 5	125 ± 52#	
PaCO ₂ (mmHg)	5Hz	28.8 ± 3.4	37.2 ± 5.8*	49.2 ± 3.4#	35.8 ± 2.2*	31.2 ± 5.1	44.0 ± 7.5*	49.6 ± 5.1#	39.4 ± 3.8*
	8Hz	41.4 ± 4.6	52.2 ± 6.6*	39.6 ± 3.6	32.8 ± 2.6#	44.4 ± 9.8	57.8 ± 7.0*	40.0 ± 4.4	33.2 ± 6.9#
	11Hz	52.6 ± 7.5	62.8 ± 5.2*	29.0 ± 2.5#	24.4 ± 2.3#	60.8 ± 4.1	71.2 ± 7.7*	32.4 ± 4.4#	27.6 ± 5.4#
	14Hz	64.0 ± 9.6	69.2 ± 3.0	25.8 ± 1.5#		70.4 ± 10.9	80.0 ± 11.4*	31.0 ± 6.2#	
ΔP _{hft} -ao (cmH ₂ O)	5Hz	19.0 ± 1.0	16.9 ± 0.7	12.5 ± 2.4#	14.1 ± 1.6	20.4 ± 1.7	17.7 ± 1.4	15.5 ± 2.3#	16.6 ± 2.4
	8Hz	19.6 ± 1.6	16.9 ± 1.6	24.8 ± 3.2#	27.2 ± 3.5#	20.7 ± 1.8	17.7 ± 1.4	30.5 ± 4.1#	31.6 ± 4.4#
	11Hz	19.9 ± 1.2	18.0 ± 1.8	48.4 ± 2.8#	49.8 ± 4.8#	20.4 ± 1.0	18.5 ± 0.7	56.6 ± 5.2#	55.8 ± 5.0#
	14Hz	18.8 ± 1.1	18.0 ± 1.1	50.0 ± 4.1#		20.7 ± 1.1	19.0 ± 1.4	57.1 ± 3.6#	
ΔP _{hft} -t (cmH ₂ O)	5Hz	6.0 ± 1.2	4.9 ± 1.2	5.2 ± 1.1	4.6 ± 1.6	9.2 ± 2.6	7.6 ± 2.7	8.4 ± 2.0	8.4 ± 2.2
	8Hz	4.6 ± 1.2	4.1 ± 1.0	4.9 ± 1.2	4.6 ± 1.8	5.4 ± 1.0	5.7 ± 1.5	7.3 ± 2.5	7.6 ± 1.6
	11Hz	3.5 ± 1.2	3.5 ± 0.7	5.4 ± 1.0	5.4 ± 1.4	4.4 ± 1.1	4.1 ± 1.0	7.9 ± 2.0#	6.8 ± 1.4#
	14Hz	3.0 ± 0.6	3.5 ± 0.7	4.8 ± 0.8		4.1 ± 0.0	3.8 ± 1.1	5.9 ± 2.1	
V _T h _f (mL)	5Hz	16.2 ± 1.7	13.9 ± 1.3	12.3 ± 1.3#	12.3 ± 1.3	14.3 ± 1.7	12.9 ± 1.2	12.3 ± 1.3	12.3 ± 1.3
	8Hz	10.3 ± 1.0	9.1 ± 0.9	12.3 ± 1.3	12.3 ± 1.3#	9.0 ± 1.1	8.6 ± 0.9	12.3 ± 1.3#	12.3 ± 1.3#
	11Hz	7.0 ± 0.8	6.6 ± 0.7	12.0 ± 0.8#	11.5 ± 0.4#	6.3 ± 0.8	6.3 ± 0.7	11.8 ± 0.6#	11.3 ± 0.4#
	14Hz	5.4 ± 0.6	5.4 ± 0.6	9.9 ± 0.2#		4.9 ± 0.7	5.2 ± 0.6	9.7 ± 0.3#	
DCO ₂ (mL ² /sec)	5Hz	1342 ± 277	984 ± 183	769 ± 172#	767 ± 171	1042 ± 233	849 ± 157	768 ± 171	750 ± 176
	8Hz	859 ± 169	670 ± 131	1214 ± 270	1216 ± 272#	655 ± 151	600 ± 121	1215 ± 270#	1213 ± 274#
	11Hz	556 ± 120	495 ± 105	1633 ± 221#	1496 ± 105#	447 ± 160	456 ± 99	1577 ± 144#	1440 ± 106#
	14Hz	412 ± 85	405 ± 80	1345 ± 57#		346 ± 98	390 ± 95	1307 ± 74#	

Tabla 16.- Resultados de PaO₂, PaCO₂, ΔP_{hft}-ao, ΔP_{hft}-t, V_Th_f y DCO₂ por cada valor de f. en Hz y relación I:E divididos por grupos: VG-OFF pre-BAL (Situación de pulmón sano sin VG), VG-ON pre-BAL (Situación de pulmón sano con VG), VG-OFF post-BAL (Situación de distrés sin VG), VG-ON post-BAL (Situación de distrés sin VG).
 Datos expresados como X ± DS. *P < 0.05 (ANOVA) comparado ratio 1:1 de cada grupo. #P < 0.05 (ANOVA) comparado para el mismo ratio I:E de los grupos sin VG (VG-OFF).

	VG-OFF pre-BAL		VG-ON pre-BAL		VG-OFF post-BAL		VG-ON post-BAL	
I:E ratio	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2
*mPaw-ao (cmH₂O)								
5Hz	8.2 ± 0.0	8.2 ± 0.0	9.2 ± 0.6	8.7 ± 0.7	13.1 ± 1.6	13.1 ± 1.6	13.1 ± 1.8	13.1 ± 1.6
8Hz	8.2 ± 0.0	8.2 ± 0.0	7.6 ± 0.7	6.8 ± 1.0#	13.1 ± 1.6	12.8 ± 1.2	12.0 ± 1.8	11.2 ± 1.5
11Hz	8.2 ± 0.0	8.2 ± 0.0	4.9 ± 1.6#	3.5 ± 0.7#	13.1 ± 1.6	12.8 ± 1.2	9.5 ± 1.9#	8.2 ± 1.9#
14Hz	8.2 ± 0.0	8.2 ± 0.0	2.4 ± 0.7#		13.1 ± 1.6	12.5 ± 1.1	8.2 ± 0.0#	
**mPaw-t (cmH₂O)								
5Hz	9.5 ± 0.0	8.4 ± 0.6	9.5 ± 0.0	9.2 ± 0.6	14.4 ± 1.6	13.1 ± 1.6	14.4 ± 1.6	13.1 ± 1.6
8Hz	9.5 ± 0.0	8.4 ± 0.6	9.5 ± 0.0	7.6 ± 0.7	14.4 ± 1.6	13.1 ± 1.6	13.9 ± 2.2	11.7 ± 1.6
11Hz	9.5 ± 0.0	8.7 ± 0.7	9.0 ± 0.7	5.2 ± 0.6*#	14.4 ± 1.6	13.1 ± 1.6	13.9 ± 2.2	9.0 ± 1.2*#
14Hz	9.5 ± 0.0	8.7 ± 0.7	6.5 ± 0.7#		14.4 ± 1.6	13.1 ± 1.6	12.0 ± 0.0	

Tabla 17.- Resultados de mPaw-ao (Presión media proximal) y mPaw-t (presión media distal) expresados como X ± DS. ⁹⁴

*P < 0.05 (ANOVA). Se compara ratio I:E 1:1 de cada grupo

#P < 0.05 (ANOVA) comparado para la misma I:E ratio de los grupos con VG-OFF

*mPaw-ao: Mean Pressure of the airway - airway open: PmVA proximal

**mPaw-t: Mean pressure of the airway - traqueal: PmVA distal

5.- Comportamiento de la PmVA proximal, distal y de la PaO₂

5.1.- PmVA proximal

La PmVA fijada en el ventilador en la situación con modelo de pulmón sano fue $10,2 \pm 0,0$ cmH₂O, y $14,7 \pm 1,6$ cmH₂O en la situación con modelo de distrés en todos los animales.

No hubo variación de la PmVA proximal tanto en el modelo de pulmón sano como en modelo de distrés al aplicar las diferentes frecuencias sin VG (Figura 35 y 36).

Al fijar VG se objetivó un descenso significativo de la PmVA proximal en casi todas las frecuencias (Figura 35, 36 y Tabla 17). Sólo en el caso de modelo de distrés con relación 1:1 a 5 Hz comparándolo con 8 Hz, y 11 Hz comparándolo con 14 Hz, no alcanzaron significación estadística aunque presentó una tendencia descendente (Figura 36 y Tabla 18).

Tampoco hubo diferencias significativas para una misma situación de Cdin y frecuencia, entre la relación I:E 1:1 y 1:2 aplicándose o no VG (Tabla 19).

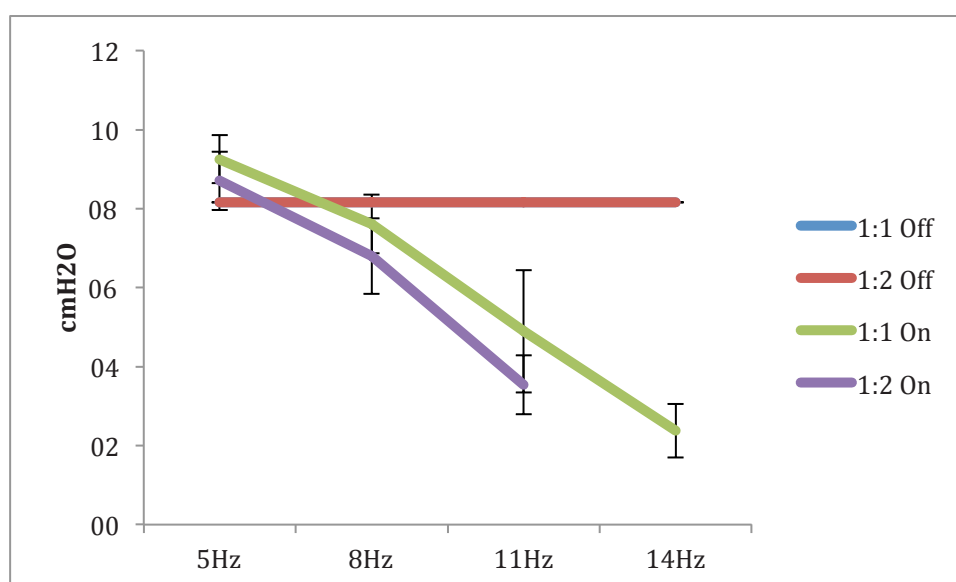


Figura 35.- Presión media proximal en modelo de pulmón sano

Comportamiento de la Presión media proximal en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

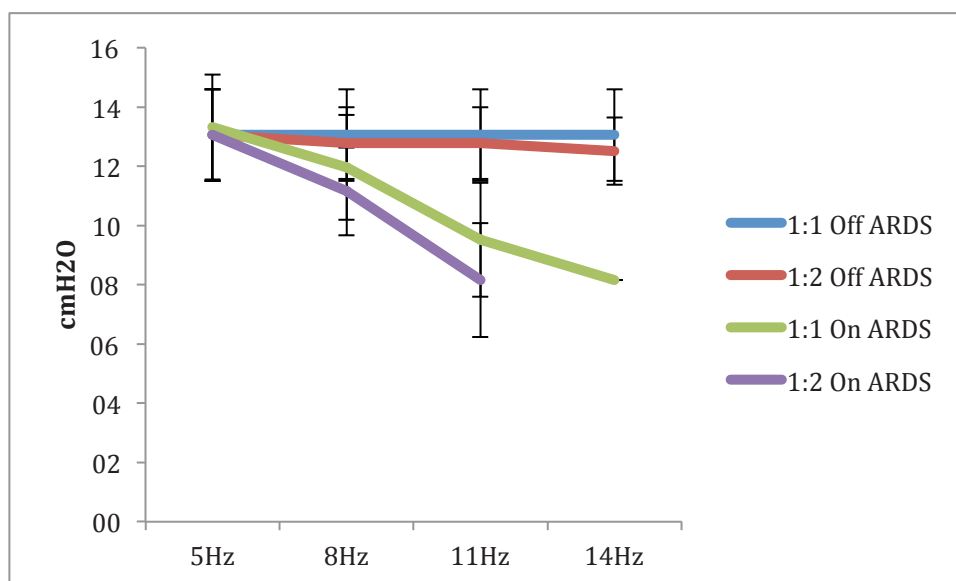


Figura 36.- Presión media proximal en modelo de Distrés respiratorio
Comportamiento de la Presión media proximal en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz		ns	ns	8Hz		ns	ns
11Hz			ns	11Hz			ns
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz		ns	ns	8Hz		ns	ns
11Hz			ns	11Hz			ns
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,004	0,001	0,000	5Hz	ns	0,000	0,005
8Hz		0,003	0,003	8Hz		0,001	0,008
11Hz				11Hz			ns
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,005	0,000		5Hz	0,005	0,000	
8Hz		0,001		8Hz		0,000	
11Hz				11Hz			

Tabla 18.- Significación estadística de la Presión media proximal en relación con la frecuencia
Comparación de Presión media proximal entre frecuencias para una misma relación I:E y situación.

Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). $P < 0,05$ (ANOVA). *ns: No Significativo

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	■
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	0,012	ns					
8Hz	ns	0,013					
11Hz	0,000	0,000					
14Hz	0,000	■					
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	■
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	ns	ns					
11Hz	0,008	0,003					
14Hz	0,001	■					

Tabla 19.- Significación estadística de la Presión media proximal entre los diferentes grupos. Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias en Hz estudiadas. $P < 0,05$.

*ns: No significativo.

** : Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos.

5.2.- PmVA distal

En la modalidad con VG, en general, hubo un descenso en las presiones a medida que aumentaban la f. Este descenso fue significativo en la situación 1:1 al llegar a 14 Hz, tanto en modelo de pulmón sano como de distrés, mientras que la diferencia fue más global en la relación 1:2 (Figura 37, 38 y Tabla 20). Al compararlo con el descenso objetivado con la relación 1:1, fue significativo estadísticamente para las frecuencias 8 y 11 Hz en modelo de pulmón sano y en 11 Hz en el modelo de distrés (Tabla 21).

En la modalidad VG-OFF, la presión distal se mantuvo constante en ambas situaciones (Figura 37 y 38) y fue más alta que la proximal, siendo más clara con la relación 1:1, tanto en la situación pre-LBA como en post-LBA (Figura 39, 40 y Tabla 17).

Con VG, también la PmVA distal fue mayor que la proximal en ambas situaciones, siendo más llamativo en la relación 1:1 (Figura 41, 42 y Tabla 17).

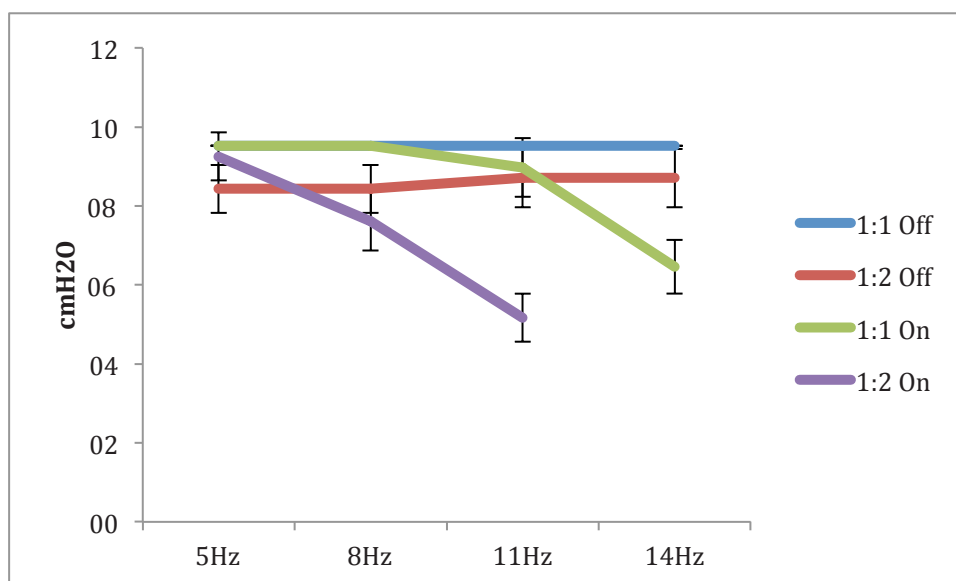


Figura 37.- Presión media distal en modelo de pulmón sano
Comportamiento de la Presión media distal en cmH₂O en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

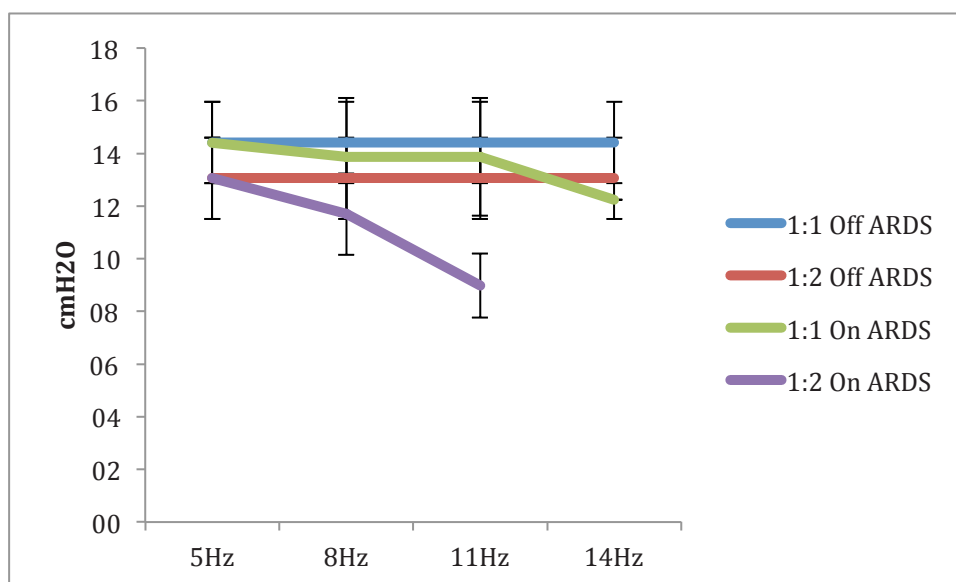


Figura 38.- Presión media distal en modelo de Distrés respiratorio
Comportamiento de la Presión media distal en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

1:1 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz	■	ns	ns	8Hz	■	ns	ns
11Hz	■	■	ns	11Hz	■	■	ns
1:2 Off	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 Off ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	ns	5Hz	ns	ns	ns
8Hz	■	ns	ns	8Hz	■	ns	ns
11Hz	■	■	ns	11Hz	■	■	ns
1:1 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:1 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	ns	ns	0,003	5Hz	ns	ns	0,020
8Hz	■	ns	0,003	8Hz	■	ns	ns
11Hz	■	■	ns	11Hz	■	■	0,020
1:2 On	8Hz	11Hz	14Hz	1:2 On ARDS	8Hz	11Hz	14Hz
5Hz	0,004	0,001	■	5Hz	ns	0,010	■
8Hz	■	0,001	■	8Hz	■	0,003	■
11Hz	■	■	■	11Hz	■	■	■

Tabla 20.- Significación estadística de la Presión media distal.

Comparación de Presión media distal entre frecuencias para una misma relación I:E y situación. Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). $P < 0,05$ (ANOVA). *ns: No Significativo.

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	0,059	0,001	■
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	ns	ns					
11Hz	ns	0,000					
14Hz	0,000	■					
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	0,001	■
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	ns	ns					
11Hz	ns	0,007					
14Hz	ns	■					

Tabla 21.- Significación estadística de la Presión media distal entre los diferentes grupos

Se establecen 4 subgrupos en cada uno de las dos situaciones, Sin ARDS (modelo con pulmón sano) y Con ARDS (modelo de distrés). El subgrupo 1 corresponde a la situación sin VG (VG off) y relación I:E 1:1. El subgrupo 2 incluye VG off relación 1:2, el subgrupo 3 se trata de la situación con VG (VG on) relación 1:1 y el 4, VG on relación 1:2.

Se aplica test de ANOVA enfrentando los diferentes subgrupos dentro de cada situación (Sin y Con ARDS) en base a las diferentes frecuencias en Hz estudiadas. $P < 0,05$. *ns: No significativo. ns: No significativo por falta de potencia del ventilador.

** : Sombreado en negro para la situación en la que el ventilador no pudo alcanzar valores establecidos por falta de potencia.

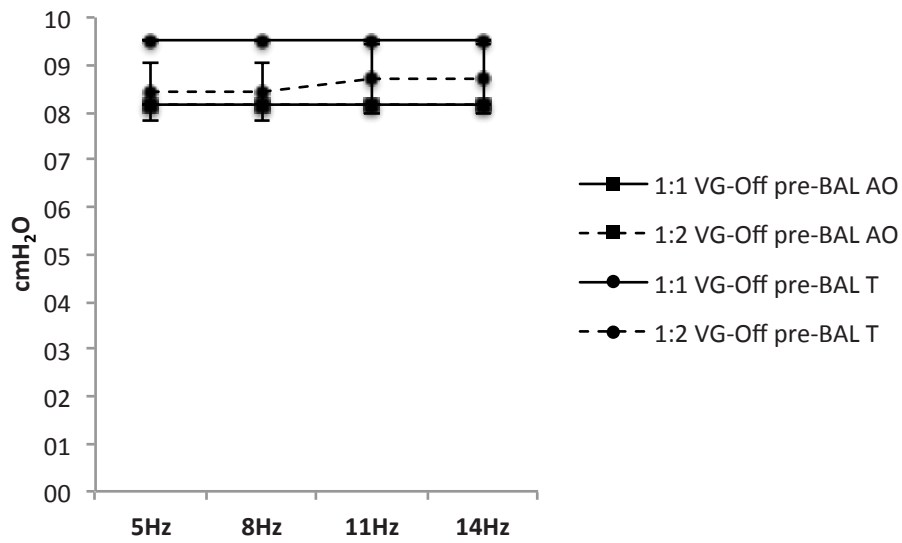


Figura 39 Diferencia entre PmVA proximal (AO) y distal (T) en modelo sano (Pre-BAL) sin VG en cada relación I:E

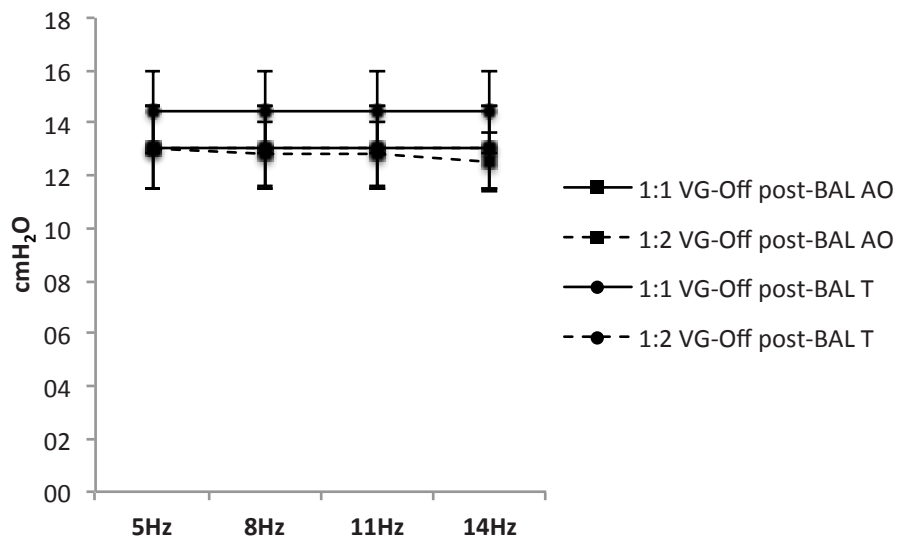


Figura 40 Diferencia entre PmVA proximal (AO) y distal (T) en modelo de distrés (Post-BAL) sin VG en cada relación I:E

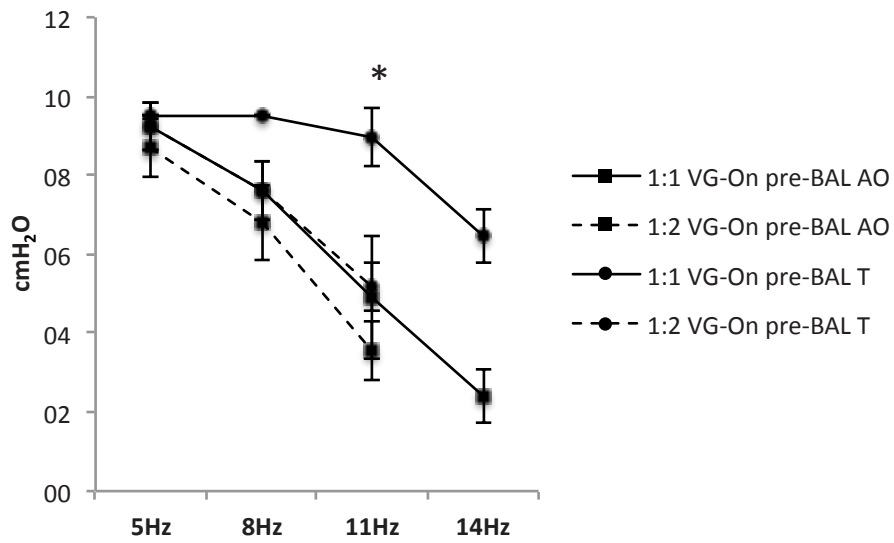


Figura 41 Diferencia entre la PmVA proximal (AO) y distal (T) con VG (VG-On) tanto en modelo sano (Pre-BAL) como en modelo de Distrés en cada relación I:E

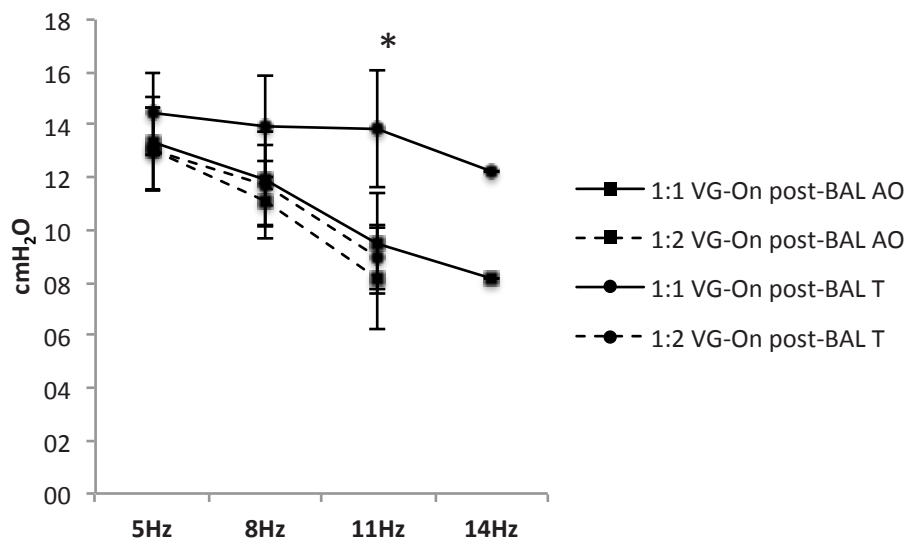


Figura 42 Diferencia entre PmVA proximal y distal en modelo de distrés (Post-BAL) con VG (VG-On) en cada relación I:E

5.3.- PaO₂

En el modelo de pulmón sano y en situación de distrés en las modalidades VG-ON, la oxigenación se mantiene estable a lo largo del estudio con los cambios en la frecuencia respiratoria (Figuras 43 y 44) y , aunque el aumento fue más llamativo en la relación I:E 1:1 que en la relación 1:2, no fue estadísticamente significativo (Tabla 22).

Sin embargo, en la modalidad VG-OFF hay un descenso progresivo de la PaO₂ (Figuras 43 y 44) y esto muy probablemente es debido al mantenimiento constante del VThf con VG-ON en este modelo experimental.

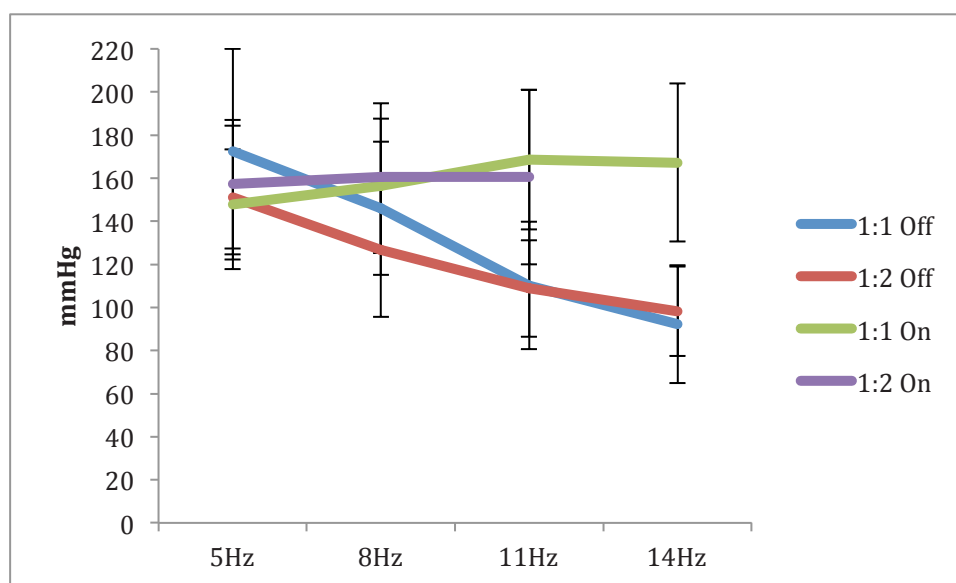


Figura 43.- PaO₂ en modelo de pulmón sano

Comportamiento de la PaO₂ en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de pulmón sano: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

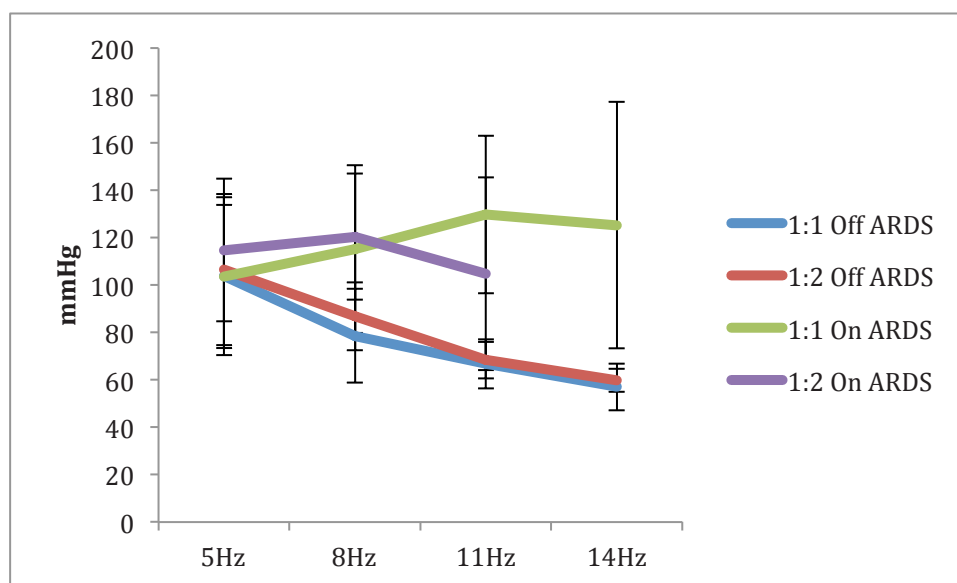


Figura 44.- PaO₂ en modelo de distrés
Comportamiento de la PaO₂ en relación con las diferentes frecuencias utilizadas. Cada línea pertenece a un subgrupo en la situación de modelo de distrés: I:E 1:1 y 1:2, con VG (On) y sin VG (Off).

Sin ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	ns	ns					
11Hz	0.066	ns					
14Hz	0.004						
Con ARDS	1:1	1:2		5Hz	8Hz	11Hz	14Hz
VG off	1	2	1 vs 2	ns	ns	ns	ns
VG on	3	4	3 vs 4	ns	ns	ns	
	1 vs 3	2 vs 4					
5Hz	ns	ns					
8Hz	ns	ns					
11Hz	0,037	ns					
14Hz	0,021						

Tabla 22.- Comparación de PaO₂ entre frecuencias en cada grupo

Comparación de PaO₂ entre frecuencias para una misma relación I:E y situación.

Se dividen los resultados en cuatro subgrupos por cada situación (modelo de pulmón sano y de distrés (ARDS)). Cada subgrupo presenta una determinada relación I:E (1:1 o 1:2) con y sin VG (VG On y VG Off). Se realiza la comparación entre las diferentes frecuencias por cada subgrupo. (5 Hz con 8, 11 y 14 Hz, y 8 con 11 y 14 Hz). P<0,05 (ANOVA). *ns: No Significativo.

VII. DISCUSIÓN

1.- Discusión de los resultados

1.1.- En relación con el primer objetivo del estudio, en nuestro modelo, la VAFO con VG incrementó la ΔP_{hf} proximal de la vía aérea para mantener constante el V_{Thf} fijado cuando se incrementa la frecuencia de oscilación tanto en las situaciones pre como post-LBA, alcanzando la significación estadística (Tabla 4).

Este aumento de presiones es realizado de forma automática por el ventilador gracias al software integrado por el cual, basándose en las características tóraco-pulmonares, regula la ΔP_{hf} necesaria en cada ciclo respiratorio para mantener el VG fijado y transmitirla a la vía aérea proximal⁹⁰.

Cuando se ajusta el ventilador con VG, este se mantiene constante a medida que aumentamos la f a 5, 8, 11 y 14 Hz, incrementándose progresivamente la ΔP generada por el ventilador y siendo transmitida a la VA proximal independientemente de la C_{din} .

Para poder mantener el VG fijado, el ventilador generó una determinada presión de oscilación (ΔP) alrededor de la presión media programada. Esta será mayor a medida que aumentamos la frecuencia dado que el tiempo inspiratorio es menor. Se produce una transmisión de las presiones del ventilador a la VA proximal que igualmente aumenta a medida que el ventilador aumenta la presión generada para mantener ese VG fijado.

Con frecuencias de 14 Hz, el ventilador fue incapaz de proporcionar el VG fijado probablemente por falta de potencia en este modelo. Tal cómo se ha visto, esto condicionó varios resultados del estudio a frecuencia altas.

En general, cualquier modo en VG busca controlar el V_{Thf} administrado, en parte, debido a que hay evidencias que sugieren que el daño pulmonar en el neonato durante la VM podría ser debido, en gran medida, al volutrauma⁹⁵.

De tal forma, reduciendo el exceso de V_{Thf} disminuye la posibilidad de la hiperventilación inadvertida, aunque se desconocen los resultados a largo plazo⁹⁶.

1.2.- En nuestro segundo objetivo del estudio demostramos que a pesar de aumentar la ΔP_{hf} proximal de la vía aérea para mantener un determinado VG, ésta no se transmite al transductor distal de la vía aérea de forma

proporcional tanto en modelo de pulmón sano como de distrés respiratorio (Figura 11 y 12).

Para mantener un V_{Thf} constante a cualquier frecuencia y, por lo tanto, un lavado efectivo de CO_2 , se precisan presiones proximales elevadas según aumenta la frecuencia respiratoria. Se suponía que la transmisión alveolar de estas presiones podrían traducirse en un mayor riesgo de barotrauma⁹⁷. En nuestro estudio comprobamos que, ante un determinado VG, el aumento de las oscilaciones genera un aumento de presiones delta proximal (vía aérea), y que estas no se transmiten distalmente de forma proporcional (Tabla 16). Por lo tanto, no aumentará el riesgo de barotrauma, lo que confirma los datos obtenidos en un modelo experimental previo de pulmón artificial².

1.3.- En este punto demostramos la correlación entre la disminución de $PaCO_2$ y el aumento de DCO_2 que es calculado por el software del ventilador, además de evaluar la eficacia en el lavado de CO_2 en función de las diferentes f utilizadas en el estudio tanto en modelo de pulmón sano como en modelo de distrés respiratorio.

En el caso de la VAFO sin VG, al aumentar la frecuencia de oscilación, disminuye el V_{Thf} y, consecuentemente, la DCO_2 con el consiguiente aumento de la $PaCO_2$ (Figuras 19, 20, 31 y 32).

Este hecho ha sido descrito anteriormente en otros estudios⁷⁸, y es una de las opciones descritas en diferentes estudios sobre VAFO como medida para controlar la eliminación de CO_2 , es decir, cuando existe hipercapnia disminuimos la f para conseguir aumentar el V_{Thf} ^{60,98}. La explicación se deduce de la fórmula $DCO_2 = Vt^2 \times fR$ (mL^2/s), ya que los cambios del Vt influyen en mayor proporción que la f en el lavado de CO_2 . De esta forma, cuando no se usa VG, y manteniendo una misma presión desde el ventilador, el V_{Thf} disminuye en la misma proporción que el aumento de oscilaciones con la consiguiente disminución en la eficacia de la ventilación. En cambio, cuando mantenemos un determinado VG (dentro de la fórmula actuaría como una constante), al aumentar la f obtenemos mayor lavado de CO_2 , que será proporcional a la f aumentada tal como también demostró Mukerji y cols.². Con esto afirmamos que, por una parte, es más eficaz el V_{Thf} que la f en relación al lavado de CO_2 , y por otra, que si mantenemos el VG podemos actuar de forma

más efectiva sobre la eliminación de CO_2 aumentando la f . En esta línea están surgiendo estudios clínicos que confirman estos hallazgos⁴.

Por otro lado, basándonos en los resultados obtenidos al aplicar el cálculo de regresión logística, la falta de correlación lineal de la DCO_2 y de la PaCO_2 sin VG (Figuras 21, 22, 25 y 26), nos confirman la presencia de otros factores que pueden afectar al coeficiente de difusión. Muy probablemente se deba a los cambios que ocurren en el VThf al no usarse VG. Es posible también que la linealidad cambie en función de la frecuencia respiratoria en VAFO, pero esto lo desconocemos en el momento actual.

1.4.- En nuestro análisis sobre la influencia que puede tener el uso de la relación I:E 1:1 vs 1:2 sobre el lavado de CO_2 y la transmisión de presiones, hemos demostrado que la aplicación de una u otra relación puede influir en la eficacia de la ventilación dependiendo si se utiliza con o sin VG, tanto en una situación pulmonar fisiológica normal como de baja complianza.

En la modalidad sin VG, tanto en la situación pre-LBA como post-LBA, la relación I:E 1:1 es más efectiva que 1:2 para disminuir la PaCO_2 a cualquier frecuencia menos en la situación pre-LBA a 14 Hz.

Esto podría ser parcialmente debido al mayor, aunque no estadísticamente significativo, VThf generado por el ventilador al disponer de mayor tiempo inspiratorio, siendo más evidente a frecuencias bajas (Tabla 15). En esta situación, la relación I:E 1:1 genera un mayor VThf , siendo más eficaz para eliminar CO_2 (Figuras 31 y 32). De hecho, dado que la ΔPhf proximal fue similar independientemente de la frecuencia, la única diferencia fue relativa al mayor VThf generado^{75,78,99}.

A frecuencias altas, el mayor tiempo inspiratorio en la relación 1:1 es prácticamente insignificante por lo que la diferencia es inapreciable, sobre todo en la situación post-LBA, probablemente debido a la baja complianza⁸⁰.

En la relación 1:1, el flujo y la resistencia inspiratoria son similares al espiratorio, de manera que el flujo necesario en la inspiración en un ciclo con una determinada presión será menor que el necesario durante la relación 1:2, dado que dispone de más tiempo de inspiración.

Por lo tanto, un mayor tiempo inspiratorio, en general se traduce en un mayor V_{Thf} , por lo que nos lleva a una ventilación más eficaz con una mejor eliminación de CO_2 ($PaCO_2$ más bajas) ¹⁰⁰.

La transmisión de ΔP proximal a distal es similar cuando comparamos las relaciones I:E 1:1 y 1:2. En ambas hay una disminución de la ΔP_{hf} distal a medida que aumentamos la frecuencia tanto en la situación pre-LBA como post-LBA (Tabla 16) sin traducirse en un descenso de la P_{mVA} (Tabla 17).

Vimos una disminución de la PaO_2 con la modalidad sin VG en ambas relaciones I:E con el aumento de la frecuencia (Tabla 16) en probable relación con la caída de la ΔP distal a pesar de que la P_{mVA} se mantuvo constante.

La ΔP_{hf} distal fue similar tanto en la situación pre-LBA como post-LBA al comparar ambas relaciones I:E, por lo que probablemente, otros mecanismos están implicados en la mejor eliminación de CO_2 al utilizar 1:1 en lugar de 1:2, a parte de la mayor ΔP_{hf} distal y mayor V_{Thf} . Ello podría estar en relación con una mejor transmisión de la presión al alveolo ⁸⁵.

En la modalidad con VG, anteriormente se había demostrado que la $PaCO_2$ disminuye cuando la frecuencia aumenta ³, pero con nuestro estudio, hemos visto además que la relación 1:2 es más eficaz que 1:1. Esta diferencia fue estadísticamente significativa a 5 Hz. A frecuencias más elevadas, la tendencia fue similar, pero no alcanzó diferencias significativas (Tabla 11).

Esto podría ser debido al atrapamiento aéreo producido al disminuir el tiempo inspiratorio a frecuencias más altas suponiendo un aumento de la capacidad residual funcional ¹⁰¹. A favor de esta explicación está el hecho de que la P_{mVA} distal fue mayor que la proximal en la relación 1:1 (Figuras 41, 42 y Tabla 17).

No obstante, al utilizar un V_{Thf} fijo en la modalidad con VG, podríamos suponer que un atrapamiento dinámico supondría una disminución en la eficacia para la eliminación de CO_2 , sin embargo, en la situación con VG hubo una mayor eliminación de CO_2 a medida que aumentamos la frecuencia con el ratio 1:2. Esta cuestión se explica porque el Babylog V500 funciona como un oscilador, de manera que en la espiración proporciona una succión activa minimizando el atrapamiento dinámico. Esto no ocurre en otras modalidades de ventilación de alta frecuencia como el Jet, donde la espiración es pasiva y depende de las propias fuerzas elásticas pulmonares y torácicas ¹⁰².

El hecho de que la ΔP_{hf} proximal aumente a medida que aumentamos la frecuencia para mantener un volumen constante, mientras hay un descenso de la PmVA distal, sobre todo en la relación 1:2, también fue descrito en el estudio llevado a cabo por Leipala y cols. en 2005¹⁰³.

En relación con el atrapamiento aéreo, Gerstmann y cols, demostraron que usando relaciones de tiempos inspiratorios de 0,3 era improbable provocar hiperinsuflación y que la presión alveolar generada era menor que las presiones proximales. Por el contrario, con fracciones de tiempos inspiratorios de 0,5, era difícil asegurarlo, dado que aumentaban las presiones alveolares debido a una disminución del tiempo espiratorio en relación con el inspiratorio¹⁰⁴.

1.5.- La caída observada en la PaO₂ en la modalidad sin VG tanto en la relación 1:1 y 1:2 puede ser debido en parte a la caída en ΔP_{hf} distal, que, aunque la PmVA se mantuvo constante, el menor Vt generado con el aumento de frecuencia podría haber provocado un mayor colapso pulmonar.

2.- Aplicabilidad clínica

El VG es una estrategia que desde hace años viene siendo aplicado a los diferentes modos ventilatorios en las UCIN.

La mayoría de los pacientes ingresados en estas unidades que necesitan VM son RNP que, además, son los que más posibilidades tienen de desarrollar enfermedad pulmonar crónica.

El VG ha demostrado que aporta estabilidad según lo programado y que acorta la duración de la VM con un intercambio gaseoso más adecuado a los requerimientos, disminuyendo las incidencias que nos pueden llevar a un desequilibrio en la ventilación, así como a un aumento de los días de conexión a VM⁸³. Previo a este concepto, hasta el 30% de los pacientes ingresados en una UCIN y conectados a VM presentaban hipocapnia inadvertida¹⁰⁵.

En relación al daño pulmonar provocado por la ventilación mecánica, la tendencia ha sido la disminución del Vt para una menor distensión alveolar y disminuir así la producción de citoquinas que, en cierta forma, son parte responsable del VILI⁴⁹. Por ello, se presupone que como en la VAFO con VG

se utiliza un V_t bajo, podría ayudarnos a minimizar los riesgos de lesión pulmonar.

Estudios como el nuestro, además de otros realizados por diferentes grupos, tanto en investigación experimental como en investigación clínica, intentan definir la aplicabilidad clínica que tiene esta modalidad ventilatoria^{2-4,58}.

En nuestro caso, demostramos que el hecho de mantener un VG a expensas de aumentar la presión delta proximal no conduce a un aumento proporcional en la vía aérea distal. A nivel clínico y aún salvando el hecho de que se trata de un estudio experimental, nos confiere cierto grado de seguridad cuando determinados pacientes precisan presiones proximales incrementadas para lograr un VG fijado que nos permita un correcto intercambio gaseoso. A parte de poder asegurar un lavado de CO_2 adecuado evitando así tanto hiper como hipocapnias inadvertidas, optimizamos el volumen pulmonar entregado, asegurando la distribución adecuada del volumen corriente.

La enfermedad pulmonar crónica, sobre todo en el RNP, tiene un origen multifactorial y, aunque el grado de prematuridad y la inflamación intrauterina son de los factores más importantes en su desarrollo, una adecuación de la ventilación evitaría añadir más daño.

A la hora de afrontar un defecto de ventilación en el que el lavado de CO_2 sea uno de nuestros objetivos principales en un determinado paciente, podremos aumentar la f para obtener una mayor eficacia, dado que, tal cómo se traduce de nuestros resultados y, a diferencia de lo que ocurre en VAFO sin VG, conseguiremos un aumento de la DCO_2 . Además, este aumento se conseguirá por el aumento de la presión de la VA proximal para mantener el VG fijado sin que se traduzca en un incremento proporcional de la presión en la VA distal, evitando así, un aumento excesivo del riesgo de barotrauma.

Por otra parte, a la hora de ajustar la relación I:E cuando aplicamos VAFO con VG, preferimos la relación 1:2 debido a que nos aporta mayor eficacia en el lavado de CO_2 y una menor transmisión de presiones.

Este hecho se da tanto en RN con pulmón sano como en una situación de complianza baja, siendo en esta última más evidente.

3.- Limitaciones del estudio

En nuestro estudio, realmente no medimos la presión alveolar sino la presión obtenida a nivel de la carina, siendo un débil indicador de la presión en el parénquima pulmonar y pudiendo infraestimar la presión alveolar real ¹⁰⁶.

Sin embargo, durante la ventilación de alta frecuencia en una situación clínica, la presión de la vía aérea distal está sobreamortiguada y cabe esperar que los cambios en la presión de distensión de la carina sea siempre igual o superior a los cambios de los promedios de la presión de distensión en los alvéolos distales ¹⁰¹.

Además, hay una heterogeneidad regional en la medición de presiones durante la VAFO debido a la diferente distribución del flujo, diferente angulación de los bronquios, a las oscilaciones en las presiones alveolares y volúmenes corrientes. Todo ello debido a la caída de presión a lo largo de la tráquea al aumentar la frecuencia ^{107,108}.

Por otro lado, el uso de un determinado ventilador, hace que los resultados puedan ser menos extrapolables en el caso de utilizar otro dispositivo de VAFO.

VIII. CONCLUSIONES

1.- En VAFO con VG, la ΔP_{hf} proximal aumenta de forma significativa a medida que aumenta la f tanto en modelo de pulmón sano como de distrés respiratorio, siendo significativo para cualquier f .

2.- Este incremento de la ΔP_{hf} sobre la vía aérea generado por el ventilador para mantener un determinado VG, no se transmite de forma proporcional a la vía aérea distal.

3.- En VAFO con VG existe una relación lineal inversa entre la disminución de $PaCO_2$ y el aumento de DCO_2 , por lo que los valores de DCO_2 obtenidos, son útiles para valorar la eficacia de la ventilación.

Además, queda demostrado que la VAFO con VG disminuye la $PaCO_2$ directamente proporcional al aumento de f que apliquemos.

Si bien, no sólo en VAFO sin VG hay una disminución en la eficacia de eliminación de CO_2 con el aumento de la frecuencia, sino que no existe una relación lineal del CO_2 con la DCO_2 .

4.- En VAFO sin VG, tanto en la situación pre-LBA como post-LBA, la relación I:E 1:1 es más efectiva que 1:2 para disminuir la $PaCO_2$ a cualquier frecuencia excepto a 14 Hz.

No existen diferencias significativas en cuanto a la transmisión de la presión generada en la VA proximal sobre la distal en VAFO sin ni con VG.

En VAFO con VG la relación 1:2 es más eficaz para el lavado de CO_2 que la relación 1:1 cuando se aplica con una frecuencia de 5 Hz.

5.- En VAFO sin VG, El V_{Thf} disminuye a medida que aumenta la f , siendo más evidente en la relación 1:2 a frecuencias bajas.

La P_{mVA} distal fue mayor que la P_{mVA} proximal tanto si se aplica VG como si no, siendo significativo a frecuencias más altas además de ser más evidente en la relación 1:1. Por lo que con el uso de la relación 1:2, se consigue más eficacia a la vez que menos presión distal.

En VAFO con VG, la PaO_2 se mantiene más estable que en VAFO sin VG en ambas situaciones de C_{din} .

IX. Bibliografía

1. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *The New England journal of medicine* 2002;347:630-1.
2. Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *JPerinatol* 2014;34:464-7.
3. Sanchez LM, Santos GM, Tendillo CF. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome. *Crit Care ResPract* 2013;2013:593915.
4. Gonzalez-Pacheco N, Sanchez-Luna M, Ramos-Navarro C, Navarro-Patino N, de la Blanca AR. Using very high frequencies with very low lung volumes during high-frequency oscillatory ventilation to protect the immature lung. A pilot study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2016.
5. Pryhuber GS, Hull WM, Fink I, McMahan MJ, Whitsett JA. Ontogeny of surfactant proteins A and B in human amniotic fluid as indices of fetal lung maturity. *Pediatric research* 1991;30:597-605.
6. Hislop A, Reid L. Development of the acinus in the human lung. *Thorax* 1974;29:90-4.
7. Neumann RP, von Ungern-Sternberg BS. The neonatal lung--physiology and ventilation. *Paediatric anaesthesia* 2014;24:10-21.
8. CD J. Super-syringe. *Anesthesiology* 1959:709- 11.
9. Maggiore SM, Brochard L. Pressure-volume curve: methods and meaning. *Minerva anesthesiologica* 2001;67:228-37.
10. Escolar JD, Escolar A. Lung hysteresis: a morphological view. *Histology and histopathology* 2004;19:159-66.
11. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159:1172-8.
12. Jonson B, Svantesson C. Elastic pressure-volume curves: what information do they. *Thorax* 1999;54:82-7.
13. Donn SMS, S.K. *Manual of Neonatal Respiratory Care*. Third ed: Springer; 2012.
14. Lu Q, Rouby JJ. Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care* 2000;4:91-100.

15. Wood B, Karna P, Adams A. Specific compliance and gas exchange during high-frequency oscillatory ventilation. *Critical care medicine* 2002;30:1523-7.
16. Bachofen H, Hildebrandt J, Bachofen M. Pressure-volume curves of air- and liquid-filled excised lungs-surface tension in situ. *Journal of applied physiology* 1970;29:422-31.
17. Bachofen H, Schurch S, Urbinelli M, Weibel ER. Relations among alveolar surface tension, surface area, volume, and recoil pressure. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 1987;62:1878-87.
18. EP R. Respiratory section. Static Mechanical properties of mammalian lungs. In: Fenn WO RH, ed. *Handbook of physiology* 1963.
19. Cannizzaro C. M. PMA. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. *Anestesia, Analgesia y Reanimación* 2011;24:59-74.
20. Levitzky MG. Mechanics of Breathing. In: Medical M-H, ed. *Pulmonary Physiology* 2007.
21. West JB. *Respiratory Physiology. The essentials*. 9 ed 2012.
22. Schmidt M, Banzett RB, Raux M, et al. Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive care medicine* 2014;40:1-10.
23. Carrasco Loza R, Villamizar Rodriguez G, Medel Fernandez N. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Volutrauma and Molecular Effects. *The open respiratory medicine journal* 2015;9:112-9.
24. Blanch L, Villagra A, Sales B, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive care medicine* 2015;41:633-41.
25. Colombo D, Cammarota G, Alemani M, et al. Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. *Critical care medicine* 2011;39:2452-7.
26. Kapasi M, Fujino Y, Kirmse M, Catlin EA, Kacmarek RM. Effort and work of breathing in neonates during assisted patient-triggered ventilation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2001;2:9-16.

27. Narchi H, Chedid F. Neurally adjusted ventilator assist in very low birth weight infants: Current status. *World Journal of Methodology* 2015;5:62-7.
28. Carroll JL, Agarwal A. Development of ventilatory control in infants. *Paediatric respiratory reviews* 2010;11:199-207.
29. Mathew OP. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2011;31:302-10.
30. Gerhardt T, Bancalari E. Apnea of prematurity: I. Lung function and regulation of breathing. *Pediatrics* 1984;74:58-62.
31. Martin RJ, DiFiore JM, Korenke CB, Randal H, Miller MJ, Brooks LJ. Vulnerability of respiratory control in healthy preterm infants placed supine. *The Journal of pediatrics* 1995;127:609-14.
32. Stocks J, Dezateux C, Hoo AF, Rabbette PS, Costeloe K, Wade A. Delayed maturation of Hering-Breuer inflation reflex activity in preterm infants. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154:1411-7.
33. Dransfield DA, Spitzer AR, Fox WW. Episodic airway obstruction in premature infants. *American journal of diseases of children (1960)* 1983;137:441-3.
34. Sant'Anna GM, Keszler M. Developing a neonatal unit ventilation protocol for the preterm baby. *Early human development* 2012;88:925-9.
35. Keszler M, Nassabeh-Montazami S, Abubakar K. Evolution of tidal volume requirement during the first 3 weeks of life in infants <800 g ventilated with Volume Guarantee. *ArchDisChild Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F279-F82.
36. CE HMBRBRH. The respiratory muscles and chest wall. In: Williams&Willkins, ed. *Respiratory control disorders in infants and children*1992:28-46.
37. Mathews KTVZKRJJJAN. Los Neonatos son diferentes. In: Jacob R, ed. *Entendiendo la Anestesia Pediátrica*2008.
38. Guzmán Cabañas J. IdIRI, Muñoz Bonet J.I. . Cuidados intensivos neonatales. In: Alhulia SL, ed. *Principios de urgencias, emergencias y cuidados criticos: Barranco Ruíz, Fernando; 2014.*
39. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England journal of medicine* 1967;276:357-68.

40. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-11.
41. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine* 2010;362:1970-9.
42. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *The Journal of pediatrics* 2001;139:478-86.
43. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatric research* 2004;56:918-26.
44. Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *The Journal of pediatrics* 2012;161:585-8.
45. Notter RH, Shapiro DL. Lung surfactants for replacement therapy: biochemical, biophysical, and clinical aspects. *Clinics in perinatology* 1987;14:433-79.
46. Heymann MA. Regulation of the pulmonary circulation in the perinatal period and in children. *Intensive care medicine* 1989;15 Suppl 1:S9-12.
47. Iqbal Q, Younus MM, Ahmed A, et al. Neonatal mechanical ventilation: Indications and outcome. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2015;19:523-7.
48. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics* 2011;23:167-72.
49. Carvalho CG. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *2013;25:319-26.*
50. Henderson Y WJ. The respiratory dead space. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 1915:1-19.
51. Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 1984;56:553-63.
52. Duval ELIM, D.G.; Van Vught, A.J. High frequency oscillatory ventilation in children: an overview. *Respiratory Medicine CME* 2009;2:155-61.

53. Sjostrand U. Review of the physiological rationale for and development of high-frequency positive-pressure ventilation--HFPPV. *Acta anaesthesiologica Scandinavica Supplementum* 1977;64:7-27.
54. RD. S. Two ventilating attachments for bronchoscopes. *Del Med J* 1967;39:170-5.
55. Klain M, Smith RB. High frequency percutaneous transtracheal jet ventilation. *Critical care medicine* 1977;5:280-7.
56. Bohn DJ, Miyasaka K, Marchak BE, Thompson WK, Froese AB, Bryan AC. Ventilation by high-frequency oscillation. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 1980;48:710-6.
57. Butler WJ, Bohn DJ, Bryan AC, Froese AB. Ventilation by high-frequency oscillation in humans. *Anesthesia and analgesia* 1980;59:577-84.
58. Iscan B, Duman N, Tuzun F, Kumral A, Ozkan H. Impact of Volume Guarantee on High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Neonatology* 2015;108:277-82.
59. Donn SM, Sinha SK. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2006;91:F226-30.
60. Slutsky AS, Drazen FM, Ingram RH, Jr., et al. Effective pulmonary ventilation with small-volume oscillations at high frequency. *Science (New York, NY)* 1980;209:609-71.
61. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. *The New England journal of medicine* 1989;320:88-93.
62. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;98:1044-57.
63. Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007:Cd000104.
64. Ritacca FV, Stewart TE. Clinical review: high-frequency oscillatory ventilation in adults--a review of the literature and practical applications. *Crit Care* 2003;7:385-90.

65. Lampland AL, Mammel MC. The role of high-frequency ventilation in neonates: evidence-based recommendations. *ClinPerinatol* 2007;34:129-44, viii.
66. Liu S, Yi Y, Wang M, et al. Higher frequency ventilation attenuates lung injury during high-frequency oscillatory ventilation in sheep models of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2013;119:398-411.
67. Ronchi CF, dos Anjos Ferreira AL, Campos FJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation attenuates oxidative lung injury in a rabbit model of acute lung injury. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)* 2011;236:1188-96.
68. Rettig JS, Smallwood CD, Walsh BK, et al. High-Frequency Oscillatory Ventilation in Pediatric Acute Lung Injury: A Multicenter International Experience. *Critical care medicine* 2015;43:2660-7.
69. Keszler M. Volume guarantee and ventilator-induced lung injury: Goldilock's rules apply. *Pediatric pulmonology* 2006;41:364-6.
70. Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical ventilation of the premature neonate. *RespirCare* 2011;56:1298-311.
71. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, Yesilirmak CD, Kumral A, Ozkan H. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2012;38:1358-64.
72. Truog WE, Standaert TA, Murphy JH, Woodrum DE, Hodson WA. Effects of prolonged high-frequency oscillatory ventilation in premature primates with experimental hyaline membrane disease. *The American review of respiratory disease* 1984;130:76-80.
73. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, Jr., deLemos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;89:5-12.
74. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;3:Cd000104.
75. Jaeger MJ, Kurzweg UH, Banner MJ. Transport of gases in high-frequency ventilation. *Critical care medicine* 1984;12:708-10.

76. Isabey D, Harf A, Chang HK. Alveolar ventilation during high-frequency oscillation: core dead space concept. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 1984;56:700-7.
77. Froese AB, Bryan AC. High frequency ventilation. *The American review of respiratory disease* 1987;135:1363-74.
78. Rossing TH, Slutsky AS, Lehr JL, Drinker PA, Kamm R, Drazen JM. Tidal volume and frequency dependence of carbon dioxide elimination by high-frequency ventilation. *The New England journal of medicine* 1981;305:1375-9.
79. Schuster DP, Karsch R, Cronin KP. Gas transport during different modes of high-frequency ventilation. *Critical care medicine* 1986;14:5-11.
80. Dimitriou G, Greenough A, Kavvadia V, Laubscher B, Milner AD. Volume delivery during high frequency oscillation. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 1998;78:F148-50.
81. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *NEnglJMed* 2014;370:1121-30.
82. Malhotra A, Drazen JM. High-frequency oscillatory ventilation on shaky ground. *NEnglJMed* 2013;368:863-5.
83. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:Cd003666.
84. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:Cd003666.
85. Pillow JJ, Neil H, Wilkinson MH, Ramsden CA. Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1999;87:407-14.
86. De Luca D, Piastra M, Pietrini D, Conti G. Effect of amplitude and inspiratory time in a bench model of non-invasive HFOV through nasal prongs. *Pediatric pulmonology* 2012;47:1012-8.
87. Frantz ID, 3rd, Werthammer J, Stark AR. High-frequency ventilation in premature infants with lung disease: adequate gas exchange at low tracheal pressure. *Pediatrics* 1983;71:483-8.

88. Carlo WA, Chatburn RL, Martin RJ. Randomized trial of high-frequency jet ventilation versus conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *The Journal of pediatrics* 1987;110:275-82.
89. Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson JJ. High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:1867-76.
90. Klingenberg C, Wheeler KI, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. *JPerinatol* 2011;31:575-85.
91. Chan V, Greenough A, Milner AD. The effect of frequency and mean airway pressure on volume delivery during high-frequency oscillation. *Pediatric pulmonology* 1993;15:183-6.
92. Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1980;24:231-6.
93. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 2008;295:L379-99.
94. Sanchez-Luna M, Gonzalez-Pacheco N, Santos M, et al. Effect of the I/E ratio on CO₂ removal during high-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee in a neonatal animal model of RDS. *European journal of pediatrics* 2016;175:1343-51.
95. Martin JM CM. Respiratory problems. In: Fanaroff AA FJ, ed. *Klaus and Fanaroff's Care of the High Risk Neonate*. 6th ed: Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013:244-69.
96. Tarnow-Mordi W, Stenson B, Kirby A, et al. Outcomes of Two Trials of Oxygen-Saturation Targets in Preterm Infants. *The New England journal of medicine* 2016;374:749-60.
97. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 2005;33:S135-S41.
98. Lia Graciano A, Freid EB. High-frequency oscillatory ventilation in infants and children. *Current opinion in anaesthesiology* 2002;15:161-6.
99. Boynton BR, Hammond MD, Fredberg JJ, Buckley BG, Villanueva D, Frantz ID, 3rd. Gas exchange in healthy rabbits during high-frequency

- oscillatory ventilation. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 1989;66:1343-51.
100. Wu H, Xiao W, Xu X, Gu Y, Lu F, Shi J. Relationship of tidal volume to peak flow, breath rate, I: E and plateau time: mock study. *The American journal of the medical sciences* 2015;349:312-5.
101. Venegas JG, Fredberg JJ. Understanding the pressure cost of ventilation: why does high-frequency ventilation work? *Critical care medicine* 1994;22:S49-57.
102. Pillow JJ, Wilkinson MH, Neil HL, Ramsden CA. In vitro performance characteristics of high-frequency oscillatory ventilators. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:1019-24.
103. Leipala JA, Sharma A, Lee S, Milner AD, Greenough A. An in vitro assessment of gas trapping during high frequency oscillation. *Physiological measurement* 2005;26:329-36.
104. Gerstmann DR, Fouke JM, Winter DC, Taylor AF, deLemos RA. Proximal, tracheal, and alveolar pressures during high-frequency oscillatory ventilation in a normal rabbit model. *Pediatric research* 1990;28:367-73.
105. Luyt K, Wright D, Baumer JH. Randomised study comparing extent of hypocarbia in preterm infants during conventional and patient triggered ventilation. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2001;84:F14-7.
106. Simon BA, Weinmann GG, Mitzner W. Mean airway pressure and alveolar pressure during high-frequency ventilation. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 1984;57:1069-78.
107. Allen JL, Frantz ID, 3rd, Fredberg JJ. Heterogeneity of mean alveolar pressure during high-frequency oscillations. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 1987;62:223-8.
108. Frantz ID, 3rd, Close RH. Alveolar pressure swings during high frequency ventilation in rabbits. *Pediatric research* 1985;19:162-6.

X. Anexos

1.- Esquema de trabajo

