

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

Comparison of ventilatory techniques in response to induced lung injury in newborn piglets

Pilar Abella¹, Martín Badía¹, M. Belén Beltrán¹, Tamara Cabral¹, Lucía Fariás¹, M. Agustina Rico¹, Cecilia Fernández², Lucía Vaamonde², Fernanda Blasina²

RESUMEN

Las estrategias ventilatorias durante patologías de la transición como la hipertensión pulmonar aún requieren mejorar los resultados para disminuir morbilidad neonatal. El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad de terapias ventilatorias (invasivas/no invasivas) en el tratamiento de esta patología en el recién nacido, utilizando como modelo animal cerdos recién nacidos.

Los animales fueron anestesiados, ventilados y quirúrgicamente preparados para inducir daño pulmonar combinando aspiración de meconio y ácido oleico sistémico y, posteriormente, fueron asignados a uno de los siguientes grupos: control, asistencia ventilatoria mecánica, ventilación de alta frecuencia (VAF), VAF-presión continua de la vía aérea por vía nasal. Cada técnica se aplicó durante 2 horas y 30 minutos comparando parámetros ventilatorio-respiratorios, hemodinámicos y metabólicos.

El modelo indujo hipertensión pulmonar (HTP) e hipercapnia con una situación hemodinámica sistémica estable. Cualquiera de las estrategias ventilatorias presentó similar efectividad evidenciada por su disminución significativa en presión de dióxido de carbono y valores finales de presión pulmonar sistólica similares al estado basal.

Se concluyó que todas las estrategias ventilatorias son eficaces en el tratamiento de daño pulmonar en cerdos recién nacidos, sin embargo, la no invasiva resulta muy atractiva ya que presenta una potencial ventaja en inducir menor injuria pulmonar iatrogénica. La mayor velocidad en actuar de la asistencia ventilatoria mecánica puede ser ventajosa ante la gravedad, aunque el riesgo de mayor daño pulmonar inducido podría asociarse a esta modalidad.

Palabras clave: ventilación no invasiva, injuria pulmonar, hipertensión pulmonar del recién nacido, ventilación de alta frecuencia, hipercapnia cerdo.

ABSTRACT

Ventilatory strategies for the treatment of neonatal transitional pathologies such as pulmonary hypertension need to be deeply explored in order to improve results to decrease newborn mortality and morbidity. The objective of this study was to compare the effectiveness of ventilatory therapies (invasive/ non-invasive) in the treatment of this pathology in the newborn, using an animal model (newborn piglets).

The animals were anesthetized, ventilated and surgically prepared to induce lung injury combining meconium aspiration and systemic oleic acid. They were assigned in 4 groups: control, mechanical ventilatory assistance, high frequency ventilation (HFV), HFV with nasal continuous positive airway pressure. Each method was applied during 2 hours and 30 minutes comparing respiratory, ventilatory, hemodynamic and metabolic parameters.

The lung injury model induced pulmonary hypertension and hypercapnia with a stable hemodynamic situation. All ventilatory strategies demonstrated a similar efficiency by a significant decrease

in pCO₂ and similar basal systolic pulmonary pressure at the end of the treatment.

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

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

INTRODUCCIÓN

La asfisia perinatal es una de las principales causas de morbilidad neonatal y una de sus temibles consecuencias es la aspiración de meconio generando daño pulmonar secundario con el consiguiente riesgo de inducir HTP, grave afección del recién nacido (RN). El presente trabajo busca evaluar la terapia ventilatoria, uno de los pilares fundamentales para el tratamiento.

CIRCULACIÓN FETAL Y FISIOPATOGENIA DE LA HTP

Durante la vida intrauterina, la circulación fetal está caracterizada por baja resistencia vascular sistémica (RVS) y elevada resistencia vascular pulmonar (RVP)⁽¹⁾. El circuito pulmonar fetal recibe sólo el 8-10% del gasto cardíaco (GC) total⁽²⁾, esto cambia sustancialmente en el momento del nacimiento donde el RN se enfrenta a diversos estímulos que hacen que la RVP caiga drásticamente y por lo tanto su flujo aumente 8 a 10 veces⁽²⁾.

Por diversos motivos, 1 o 2 de 1000 RN vivos mantiene la RVP aumentada al nacimiento. Este se define como HTP persistente del RN, síndrome caracterizado por la elevación de las RVP que genera shunt derecha-izquierda provocando hipoxemia severa⁽²⁾. Si bien esta patología tiene diferentes causas y se puede clasificar en distintos tipos⁽¹⁾, se destaca por su frecuencia el síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial^(3, 4).

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

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

Contacto: Dra. Fernanda Blasina. Email: fblasina@gmail.com

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

El primer aspecto a resaltar son las medidas generales de sostén que tendrán como objetivo corregir todos aquellos factores que contribuyen a la vasoconstricción pulmonar⁽⁵⁾. El apoyo y control del estado hemodinámico es fundamental para que la perfusión sea óptima⁽⁶⁾. En cuanto a la terapia farmacológica de elección destinada a disminuir la RVP, actualmente los más usados son el óxido nítrico inhalado (ONi) y el Sildenafil⁽⁷⁾.

Por otro lado, la terapia ventilatoria es fundamental para mantener volúmenes pulmonares que garanticen una correcta oxigenación y ventilación, así como alcanzar valores de pH y gases en sangre cercanos a los fisiológicos. Existen distintos tipos de estrategias ventilatorias y en este aspecto es que profundizaremos. En particular se desarrollará asistencia ventilatoria mecánica (AVM), ventilación de alta frecuencia (VAF) y VAF por vía intranasal (VAF-CPAP).

AVM: Con la AVM se pueden perseguir dos objetivos gasométricos: por un lado, mejorar la oxigenación y por otro disminuir el dióxido de carbono (vinculado al pH). Si bien es ampliamente utilizada en nuestro medio no está exenta de generar daño pulmonar. Dentro de las lesiones conocidas por la ventilación mecánica encontramos el barotrauma, volutrauma, atelectrauma, reotrauma y biotrauma⁽³⁾.

VAF: VAF parecería ser una alternativa a la AVM ya que asegura el intercambio gaseoso trabajando con menor amplitud de presión. Su indicación actual es como tratamiento de rescate tardío en casos de insuficiencia respiratoria que no responden a la ventilación convencional y en el tratamiento de rescate temprano en el síndrome de dificultad respiratoria. Tampoco está exenta de efectos secundarios tales como la hiperventilación y el potencial daño cerebral o riesgo secundario de atelectrauma o de hiperinsuflación pulmonar⁽⁸⁾.

VAF-CPAP: Si bien la ventilación de alta frecuencia nasal presenta resultados prometedores por su no invasividad, aún no cuenta con suficiente evidencia científica en neonatos que puedan sustentarla⁽³⁾. Consiste en la aplicación de flujo aéreo a una presión positiva oscilatoria continua superpuesta a las respiraciones espontáneas del paciente, a una alta frecuencia constante y con una fase espiratoria activa, de modo que ambos contribuyen al intercambio gaseoso⁽⁹⁾.

La VAF-CPAP ha demostrado ser un modo que ayuda a prevenir y demorar la intubación endotraqueal, aún así su evidencia es escasa⁽³⁾. Por este motivo, el presente trabajo buscó responder si el VAF-CPAP es una alternativa a las terapias convencionales, igualmente efectiva, ya que tendría la ventaja potencial

de generar menor daño iatrogénico al pulmón.

OBJETIVOS

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

METODOLOGÍA

El estudio se realizó siguiendo los principios éticos que regulan la experimentación animal determinados por la CHEA, la Declaración de Helsinki y la Sociedad Americana de Fisiología. El protocolo experimental fue aprobado por el Consejo de Facultad de Medicina (Exp. N° 070153-0000432-000432-19). Este trabajo es un estudio experimental con cerdos recién nacidos de menos de 48 horas de vida (*Sus scrofa domestica*).

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Se realiza inducción anestésica con ketamina i/m 50 mg/kg. Al obtener vía venosa periférica se administra midazolam 0,3 mg/kg i/v y fentanyl 10 µg/kg i/v luego se mantiene en infusión continua ketamina, midazolam y fentanilo (MKF) para inducir coma profundo. Se realiza aporte i/v de fluidos para mantenimiento, con suero glucosado al 5% 100 ml/kg/día.

Posteriormente a la inducción anestésica se inicia monitorización continua de SatO₂ y registro de frecuencia cardíaca (FC). A continuación, se realiza intubación por traqueostomía en los grupos AVM y VAF o por IOT en los grupos VAF-CPAP y se procede al inicio de ventilación mecánica. En el grupo VAF-CPAP se coloca sonda orogástrica para degravitación del estómago.

Los parámetros iniciales del ventilador fueron: FR 20 rpm, PEEP 5 cmH₂O, PIM entre 18 cmH₂O y 20 cmH₂O y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) 0,21. La FiO₂ fue el parámetro modificable hasta el inicio de la recolección de datos post ácido oleico.

Se colocó termómetro esofágico. Se introdujo un catéter en la arteria umbilical para registro de presión arterial sistémica invasiva y extracción de muestras sanguíneas. Se colocó además acceso venoso por vena umbilical. Se administraron antibióticos 100 mg/kg de cefradina y 4 mg/kg de gentamicina.

Una vez alcanzada la estabilización hemodinámica, respiratoria, térmica y ventilatoria, se procedió a la obtención de datos basales. Se realizó toracotomía para visualizar ventana mediastinal. Se colocó catéter a través del ventrículo derecho dirigido hacia la luz del

tronco de la arteria pulmonar.

Se administró por vía endotraqueal la solución de meconio, líquido amniótico y suero fisiológico, fraccionado en cuatro alícuotas.

Posteriormente se realizó la administración i/v de ácido oleico al 50% diluido en etanol 95%. Se administraron 200µL/Kg de la dilución en dos tiempos: primeramente, se administraron 2/3 del total y a la hora se administró el 1/3 restante.

Se consideró como tiempo inicial del experimento, el momento de la administración de la primera alícuota de AO, se esperaron 30 minutos para que instale hipercapnia y luego se continuó con el modo ventilatorio de elección.

Como criterio para lesión pulmonar aguda se tomó como punto de corte una pCO₂ >50mmHg. Se considera como criterios de HTP cuando la presión pulmonar media alcance más del 50% de valor basal previo a la administración de meconio o un aumento de la presión pulmonar sistólica (PPS) que supere el 80% de la presión arterial sistólica (PAS). En todos los casos el objetivo gasométrico será lograr un pH > 7.25 con una pCO₂ ≤ 60 mmHg y una pO₂ ≥ 40 mmHg.

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

Grupo A (control): Este grupo se mantuvo ventilado con AVM durante todo el experimento. No se realizó inducción de daño pulmonar.

Grupo B: Daño pulmonar y AVM con los siguientes parámetros iniciales: PEEP de 5cmH₂O y una PIM que logran un volumen corriente (V_c) de 8 a 10 mL/Kg, la FR inicial es de 20 rpm y la FiO₂ de 0.21.

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

Grupo D: Daño pulmonar, VAF-CPAP.

En caso de administración de VAF, se inició con 2 puntos más del valor de PMVA alcanzado en la AVM y se modificó el V_c para corregir la pCO₂ según objetivos gasométricos previamente establecidos. Se realizó el cambio de AVM a VAF con los siguientes parámetros iniciales: PMVA de 8cmH₂O (+2 cmH₂O de AVM basal), FR de 10 a 15 Hz, Flujo 6L/min, amplitud máxima 90cmH₂O, V_c de 2 mL/Kg, FiO₂ de 1.

Cada 15 minutos se recolectaron datos: hemodinámicos y ventilatorios. Cada 30 minutos se evaluaron datos metabólicos e ionograma.

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

Por último, se realizó la eutanasia con bolo de MKF, Tiopental sódico y cloruro de potasio.

El programa estadístico que se utilizó fue GraphPad

PRISM 5 (GraphPad Software, San Diego, USA). Los datos fueron expresados en medias y error estándar. Para la comparación entre variables independientes se utilizó el Mann-Whitney test y Kruskal-Wallis, así como ANOVA para variables paramétricas con distribución normal. Para variables dependientes se utilizó el test de Friedman y Wilcoxon. Se toma un valor p menor a 0,05 como significativo en todos los casos.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL MODELO

En el estudio se utilizaron 31 cerdos recién nacidos de menos de 48 horas, 11 de ellos fueron excluidos debido a diversas razones (**Figura 1**).

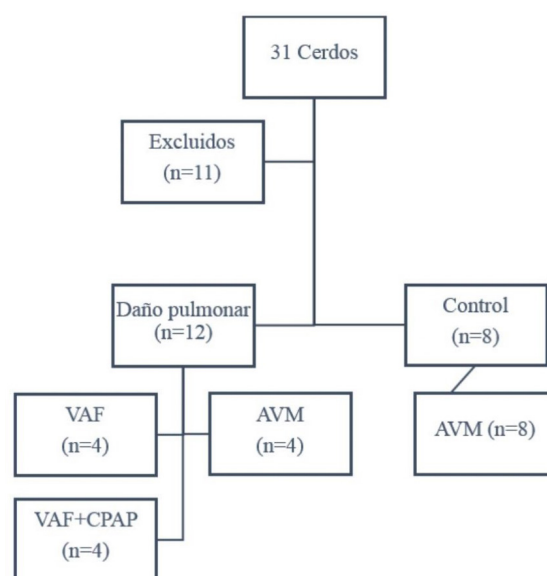


Figura 1. Flujograma de utilización de animales
Fuente: elaboración propia.

En cuanto a los parámetros basales de cada grupo, no hubo diferencias significativas entre ellos hasta el inicio del modelo de daño. Durante el experimento se mantuvo estable la temperatura, hemoglobina, electrolitos y glicemia. Se seleccionaron momentos clave a efectos de su representación gráfica y comparación de las respuestas ante el daño pulmonar establecido, siendo T₀: "tiempo basal", T₃: "final del aspirativo meconial", T₄: "final de inducción de daño" y de T₅ a T₉, los parámetros registrados cada 30 minutos durante cada modo ventilatorio. Los 12 cerdos utilizados para evaluar las estrategias ventilatorias cumplieron con los criterios de hipercapnia e HTP previamente establecidos.

ESTABLECIMIENTO DEL MODELO DE DAÑO PULMONAR

A través del análisis de datos se concluyó que existen diferencias significativas entre el momento basal y el

final de la inducción del daño tanto para el aumento de la presión pulmonar como para la generación de hipercapnia (Figura 2).

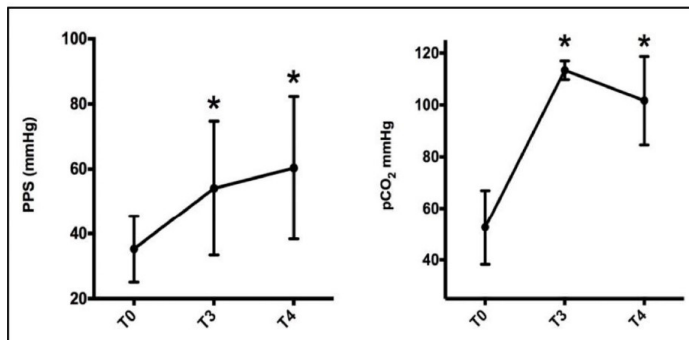


Figura 2. Valores medios de presión pulmonar sistólica y presión de dióxido de carbono en función de los eventos T₀, T₃ y T₄. (ver referencias en texto). Se grafica media y error estándar (T₀ vs T₄: *p<0.05).

Fuente: elaboración propia.

EVALUACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS VENTILATORIAS

Para evaluar la eficacia de las estrategias ventilatorias, nos centramos en la comparación de parámetros a partir de que se establece el daño pulmonar y durante la aplicación de cada una de las estrategias. Se analizan los resultados de las variables más sensibles en la eficacia ventilato-respiratoria, hemodinámica y de agravio encefálico:

Niveles de pCO₂

Con todas las estrategias se logró una disminución significativa de la pCO₂. A pesar de que AVM llegó a los valores de pCO₂ más parecidos al basal, no hay diferencias significativas entre los modos ventilatorios. En el grupo VAF-CPAP el retorno a una pCO₂ comparable con la basal fue más lento, ocurriendo a los 90 minutos.

Índice de oxigenación (IO)

En todas las estrategias ventilatorias se evidenció una disminución significativa del IO. En AVM ocurre a partir de los 60 min del inicio del modelo ventilatorio, mientras que en los otros modos se produjo a los 90 min del mismo (Figura 4).

Resultados de PPS

Todas las modalidades ventilatorias controlaron la HTP, sin embargo, la primera en conseguirlo fue AVM seguida en el tiempo por VAF y luego VAF-CPAP.

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

que dificulta realizar un promedio.

Evaluación de FC y PAS

Al analizar la FC, se evidenció en AVM un aumento significativo a partir de que se establece el daño pulmonar. Tanto para VAF como para VAF-CPAP, no se observaron diferencias significativas con respecto al valor basal (Figura 7A).

Al analizar la PAS sistólica no se evidencian cambios en el grupo AVM ni en VAF-CPAP con respecto a los valores basales. Mientras que en VAF se evidenció un descenso significativo a los 60 min de haber comenzado el modo ventilatorio (Figura 7B).

Monitorización encefálica

Luego de cada dosis de meconio se evidenció una caída en el registro del NIRS, aguda y transitoria, secundaria a la hipoxia resultante tras la aspiración. Fuera de estos momentos puntuales, se observó estabilidad a lo largo del experimento (Tabla 1).

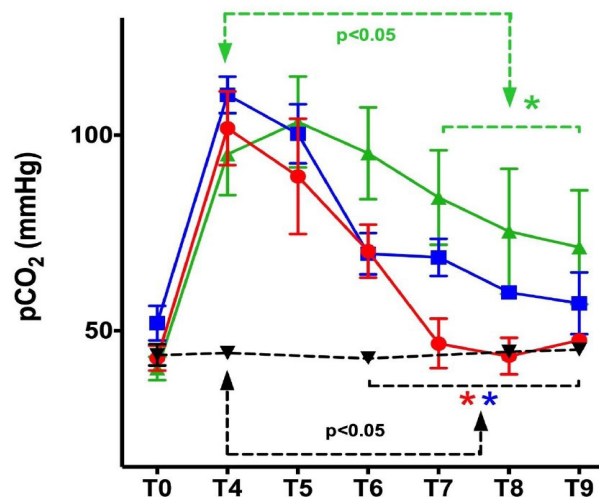


Figura 3. Presión de dióxido de carbono para los distintos modos ventilatorios en función del tiempo. Se grafican media y error estándar. Negro (control), rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF-CPAP). (*=p <0.05) significación estadística de grupo comparado con basal

Fuente: elaboración propia.

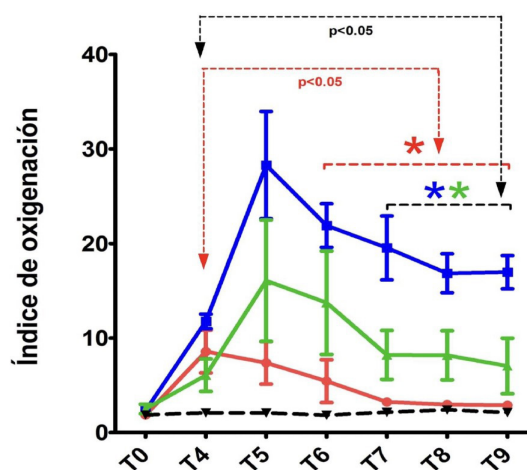


Figura 4. Índice de oxigenación en función del tiempo para cada modo ventilatorio. Se grafican media y error estándar. Negro (control), rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF-CPAP). (*=p <0.05) entre cada grupo y su basal

Fuente: elaboración propia.

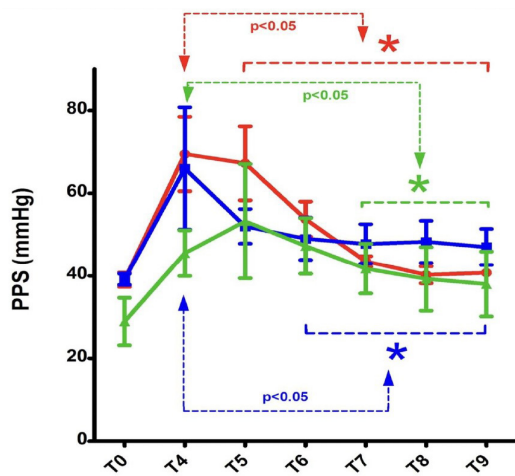


Figura 5. Presión pulmonar sistólica para cada modo ventilatorio en función del tiempo. Se grafican media y error estándar. Rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF-CPAP). (*=p < 0,05) entre cada grupo y su basal.

Fuente: elaboración propia.

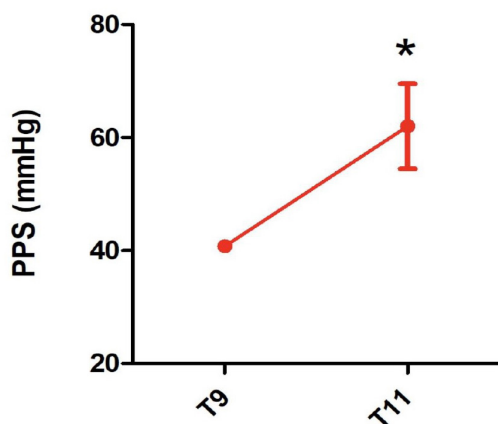


Figura 6. Presión pulmonar sistólica a los 120 minutos y al volver a parámetros basales. Se grafican media y error estándar. Rojo (AVM). (*=p < 0,05) entre cada grupo y su basal.

Fuente: elaboración propia.

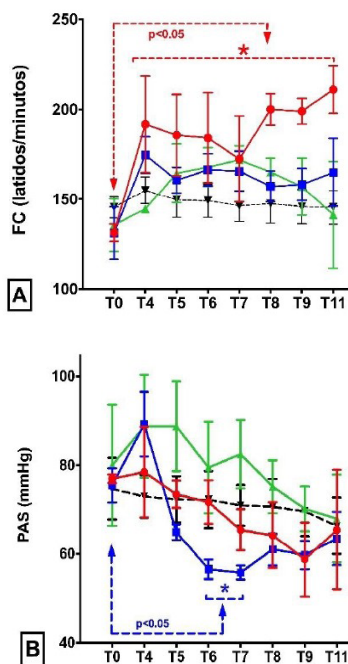


Figura 7. Frecuencia cardíaca en cada modo ventilatorio en función del tiempo (A); Presión arterial sistólica en cada modo ventilatorio en función del tiempo (B). Se grafican media y error estándar. Rojo (AVM), azul (VAF), verde (VAF-CPAP). (*=p < 0,05) entre cada grupo y el basal

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Tabla de resultados de NIRS

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

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

El presente estudio comparó la eficacia AVM y VAF versus VAF-CPAP en el manejo de la HTP.

El modelo animal utilizado tiene la ventaja de ser extrapolable al humano, dada su homología genética y similitud en los aspectos anatómo-fisiológicos^(10, 11).

A pesar de una variabilidad interindividual esperable en la respuesta a las dosis de meconio necesarias para la generación de daño pulmonar, en la mayoría de los cerdos la dosis de meconio y AO establecidas lograron generar daño pulmonar.

Se demostró que todos los modos ventilatorios tuvieron similar eficacia en la ventilo-respiración, aunque AVM y VAF llegaron a valores de pCO₂ bajos de forma más precoz. Esto difiere de los resultados de estudios publicados sobre el tema^(8, 12), donde se evidenció que el lavado de CO₂ con VAF es superior que en AVM.

En la estrategia ventilatoria no invasiva, se obtuvieron resultados significativos a expensas de un mayor tiempo de ventilación. Dado las ventajas teóricas que la VAF-CPAP presenta frente a las estrategias convencionales, tal como menciona Botino et. al.⁽³⁾, los tipos de técnicas ventilatorias estándares pueden inducir injuria pulmonar e inflamación de la vía aérea. Ello justifica el uso de esta estrategia en esta patología a pesar de los niveles más altos de CO₂, teniendo en cuenta el concepto de hipercapnia permisiva⁽⁹⁾.

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

El IO ha mostrado utilidad en el manejo de la falla ventilo-respiratoria en niños, incluso se ha asociado a la necesidad de requerimiento de ventilación invasiva, por lo que consideramos relevante tomarlo en cuenta al aplicar diferentes estrategias ventilatorias en un

modelo neonatal de patología pulmonar⁽¹³⁾.

En cuanto al control de la HTP generada por este modelo, todas las estrategias ventilatorias lograron controlarla siendo la primera en conseguirlo AVM.

El grupo AVM mostró un aumento significativo de su PPS al momento de pasar a parámetros basales. En el caso de las otras estrategias suponemos un comportamiento hemodinámico similar, aunque no certero dada la falta de datos por pérdida de la monitorización, concluyendo que todas las estrategias ventilatorias actúan mejorando la enfermedad.

La PAS se mantuvo constante en AVM y VAF-CPAP durante todo el experimento. En el grupo de VAF se observó una disminución significativa de la PAS en el intervalo de los 60 a 90 minutos de comenzado el modo ventilatorio. El retorno a sus valores basales podría deberse al ajuste de los parámetros ventilatorios adecuados para el paciente. Esto coincide con la evidencia existente hasta el momento que no ha demostrado que la VAF genere mayor repercusión hemodinámica que los otros modos ventilatorios^(9, 14).

El grupo AVM mantuvo la PAS constante durante el experimento, a expensas de un aumento significativo de la FC como método compensatorio. Para valorar la causa de la taquicardia se podría medir la sobredistensión pulmonar que lleva a una disminución del retorno venoso, con el consiguiente incremento de la FC para mantener el GC. Para valorar el volumen pulmonar se pueden utilizar la radiografía de tórax o la medición del volumen minuto. De todas formas, en 2 trabajos encontramos que la AVM tiene mayor repercusión hemodinámica frente a otras estrategias^(14, 15).

Las variaciones de oxemia y pCO₂ generan alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral pudiendo provocar alteraciones encefálicas. A través del monitoreo cerebral mediante el NIRS se pueden anticipar cambios en la oxigenación encefálica y efectuar medidas al respecto para disminuir las consecuencias de sufrimiento neuronal. Generalmente estos monitores no están disponibles en las UCIN, esto sumado a la intubación prolongada aumenta el riesgo de injuria cerebral⁽³⁾. En este estudio se evidenció que en todos los modos ventilatorios se mantuvieron los valores de NIRS estables, siendo sensible a los cambios agudos.

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

Sería óptimo a futuro generar un protocolo donde se realice mayor tiempo de ventilación (24 horas) y en donde se aumente el número de animales a efectos de llegar a conclusiones más certeras.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Todas las estrategias ventilatorias son eficaces en el tratamiento del daño pulmonar, aunque a distintos tiempos. VAF-CPAP es una técnica prometedora en el tratamiento de la HTP e hipercapnia presentando ventajas con respecto a las otras técnicas ya que la injuria pulmonar inducida por el ventilador es menor. Sin embargo, se requieren mayores estudios sobre sus potenciales daños y beneficios, tanto a corto como a largo plazo.

Agradecimientos:

A la granja "La familia", y al Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas "Doctor Manuel Quintela".

REFERENCIAS

1. **Golombek S, Sola A, Lemus L.** Recomendaciones del VI Consenso Clínico de SIBEN para la Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. *Neoreviews*. 2017;18(5):e327-44.
2. **Keszler M.** State of the art in conventional mechanical ventilation. *J Perinatol*. 2009;29(4):262-75.
3. **Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Chijenias V, et al.** Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO₂ removal: A randomized controlled crossover trial. *Pediatr Pulmonol*. 2018;(June):1-7.
4. **Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al.** Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. 2013;106(3):169-77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.005>
5. **Rudolph AM.** High Pulmonary Resistance After Birth Pathophysiologic Considerations and Etiologic Classification. 1980;(May):585-90.
6. **Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR.** Cloherthy and Stark's Manual of Neonatal Care. 8tava ed. Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR, editors. Massachusetts; 2017. 1124 p.
7. **Luecke C, McPherson C.** Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Use of Pulmonary Vasodilators in Term Neonates. *Neonatal Netw*. 2017;36(3):160-70.
8. **Keszler M, ALO, Keszler E.** Asistencia respiratoria mecánica de alta frecuencia: práctica basada en la evidencia e indicaciones clínicas específicas.
9. **Iranpour R, Armanian A, Abedi A.** Nasal high-frequency oscillatory ventilation (nHFOV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) as an initial therapy for respiratory distress syndrome (RDS) in preterm and near-term infants. 2019;1-7.
10. **Cheung ICP.** Not All Models Are Created Equal: Animal Models to Study Hypoxic-Ischemic Encephalopathy of the Newborn. 2008;9:300-3.
11. **Hahn GH, Heiring C, Pryds OLE, Greisen G, Copenhagen D-.** Applicability of Near-Infrared Spectroscopy to Measure Cerebral Autoregulation Noninvasively in Neonates: A Validation Study in Piglets. 2011;70(2):166-70.
12. **Donn S, Sinha SK.** Manual de asistencia ventilatoria en Neonatología. 4th ed. Journal; 2019. 638 p.
13. **Barros DAC, Marson FAL, Almeida CCB, Junior AAA, Ribeiro JD, Paulo S.** Association between oxygenation and ventilation indices with the time on invasive mechanical ventilation in infants . 2018;24(4).
14. **Nakagawa R, Koizumi TK, Ono KO, Tsushima K, Yoshikawa S, K K.** Cardiovascular responses to high-frequency oscillatory

ventilation during acute lung injury in sheep. 2007;340-7.

15. **Herrmann P, Crozier TA, Bleckmann A, Beißbarth T, Moerer O, Quintel M.** Effects of High-frequency Oscillatory Ventilation on Systemic and Cerebral Hemodynamics and Tissue Oxygenation: An Experimental Study in Pigs. 2012;281-92.