



# Ventilación de alta frecuencia por oscilación comparada a la ventilación mecánica convencional asociada a reposición de surfactante en conejos

DRES. JEFFERSON PIVA<sup>1</sup>, PHORNLEERT CHATRKAW<sup>2</sup>, KAREN CHOONG<sup>3</sup>, HELENA FRNDOVA<sup>4</sup>, PETER COX<sup>5</sup>

## Resumen

**Objetivos:** a) evaluar el efecto en la oxigenación y ventilación de conejos artificialmente depleccionados de surfactante al ser sometidos a ventilación mecánica convencional asociada a la reproducción parcial de surfactante exógeno; b) comparar la evolución de este grupo con otro sometido a la ventilación de alta frecuencia por oscilación (HFO) sin reposición asociada de surfactante.

**Métodos:** veinte conejos blancos de la raza New Zealand, peso de  $\pm 3$  kg, fueron anestesiados y artificialmente inducidos a deplección de surfactante endógeno a través de sucesivos lavados pulmonares con alícuotas (25 ml/kg) de solución fisiológica, hasta alcanzar una  $PaO_2$  menor que 100 mmHg al ser ventilados vía traqueotomía bajo forma de presión controlada objetivando un volumen corriente de 10 ml/kg con, PEEP de 5 cm  $H_2O$ ,  $FiO_2$  de 100%, frecuencia respiratoria de 30 rpm, y tiempo inspiratorio de 0,65 seg. Posteriormente los conejos fueron divididos en: a) grupo CMV+S, sometido a ventilación convencional asociada con reposición parcial de surfactante exógeno; b) grupo HFO sometido a

ventilación de alta frecuencia por oscilación. Fueron recogidas gasometrías arteriales antes del lavado pulmonar, luego del mismo 15, 60 y 120 minutos luego de iniciado el tratamiento. Los grupos fueron comparados utilizando el test t de Student.

**Resultados:** en ambos grupos la  $PaO_2$  (posterior al lavado pulmonar) era inferior a 50 mmHg ( $p=0,154$ ), subiendo a los 15 minutos del tratamiento a 254 mmHg (CMV+S) y 288 mmHg (HFO,  $p=0,626$ ). A los 60 y 120 minutos, la  $PaO_2$  fue superior ( $p=0,001$ ) en el grupo HFO (431 y 431 mmHg) al ser comparado con el grupo CMV+S, que presentó caída progresiva (148 y 126 mmHg). A los 60 minutos la  $PaCO_2$  era significativamente menor en el grupo del CMV+S (29 versus 41 mmHg).

**Conclusiones:** en modelo animal con SARA la estrategia de ventilación protectora como la HFO, aisladamente, promueve una rápida y persistente mejora en la oxigenación, inclusive, con niveles superiores a los obtenidos por los animales sometidos a ventilación mecánica convencional asociada a la reposición de surfactante

**Palabras clave:** RESPIRACIÓN ARTIFICIAL

1. Profesor visitante.

2. Posgrado en investigación.

3. Posgrado en clínica.

4. Ingeniera biomédica.

5. Director clínico del Department of Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children. Toronto, Canadá.

Investigación patrocinada por Department of Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children. Toronto, Canadá.

J Pediatr (Rio J) 2000; 76(5): 349-56.

## Resumo

**Objetivos:** a) avaliar o efeito na oxigenação e ventilação de coelhos artificialmente depletados de surfactante quando submetidos à ventilação mecânica convencional associada à reposição parcial de surfactante exógeno; b) comparar a evolução deste grupo com outro grupo submetido à ventilação de alta frequência por oscilação (HFO) sem reposição associada de surfactante.

**Métodos:** vinte coelhos brancos da raça New Zealand, peso de  $\pm 3$  kg, foram anestesiados e artificialmente induzidos à depleção de surfactante endógeno através de sucessivas lavagens pulmonares com aliquotas (25 ml/kg) de solução fisiológica, até atingir uma  $PaO_2$  menor que 100 mmHg, quando ventilados via traqueostomia no modo de pressão controlada objetivando um volume corrente de 10 ml/kg, com PEEP de 5 cm  $H_2O$ ,  $FiO_2$  de 100%, frequência respiratória de 30 mpm, e tempo inspiratório de 0,65 seg. Posteriormente, os coelhos foram divididos em: a) grupo CMV+S, submetido à ventilação convencional associada com reposição parcial de surfactante exógeno; b) grupo HFO submetido à ventilação de alta frequência por oscilação.

Gasometrias arteriais foram coletadas antes da lavagem pulmonar, após a lavagem pulmonar, 16, 60 e 120 minutos após iniciado o tratamento. Os grupos foram comparados utilizando-se o teste t de Student.

**Resultados:** em ambos grupos a  $PaO_2$  (pós lavagem pulmonar) era inferior a 50 mmHg ( $p=0,154$ ), subindo aos 15 minutos de tratamento para 254 mmHg (CMV+S) e 288 mmHg (HFO,  $p=0,626$ ). Aos 60 e 120 minutos, a  $PaO_2$  foi maior ( $p=0,001$ ) no grupo HFO (431 e 431 mmHg) quando comparado com o grupo CMV+S, que apresentou queda progressiva (148 e 126 mmHg). Aos 60 minutos a  $PaCO_2$  era significativamente menor no grupo do CMV+S (29 versus 41 mmHg).

**Conclusões:** em modelo animal com SARA a estratégia de ventilação protetora como a HFO, isoladamente, promove uma rápida e persistente melhora na oxigenação, inclusive, com níveis superiores aos obtidos pelos animais submetidos à ventilação mecânica convencional associada à reposição de surfactante.

**Palabras chave:** RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL

## Introducción

En el síndrome de disfunción respiratoria aguda (SDRA) el daño pulmonar no ocurre de forma homogénea, habiendo áreas con compliance muy reducida en oposición a otras con compliance próxima a lo normal<sup>(1,2)</sup>. Como consecuencia hay una disminución progresiva del volumen pulmonar, siendo por este motivo que los pulmones en el SDRA han sido preferentemente definidos como “pequeños” en sustitución a la denominación de “pulmones duros” (*stiff lungs*) usados en el pasado<sup>(3)</sup>. Aunque la ventilación mecánica sea necesaria para mantener la vida de pacientes con SDRA, el método específico o padrón ideal de ventilación aún no se ha definido. Dependiendo del padrón ventilatorio adoptado, se puede inducir a lesiones pulmonares progresivas. La técnica usada para ventilar áreas de “baja compliance” puede no ser apropiada para ventilar áreas con “compliance normal”, pudiendo, en estas regiones, inducir a daño pulmonar (VILI, *Ventilator Induced Lung Injury*)<sup>(2-6)</sup>.

La lesión pulmonar inducida por el ventilador en el SDRA ha sido asociada con: a) *barotrauma*, cuando la presión excesiva utilizada durante la ventilación mecánica causa escapes de aire (neumotórax, enfisema intersticial, pneumomediastino); b) *volutrauma*, cuando el volumen corriente administrado distiende preferentemente áreas con compliance normal o aumentada, ocasionando estiramiento y ruptura de tejido seguida de extravasamiento capilar, edema alveolar, anormalidades en la producción y distribución del surfactante; c) *atelectrauma*, es la lesión pulmonar relacionada con apertura y cierre (colapso y distensión) de unidades alveolares. En este caso los pulmones son ventilados usando bajos volúmenes corrientes, inferiores al punto de inflexión de la curva presión-volumen, y/o la presión en el final de la espiración no es capaz de mantener las vías aéreas terminales y alvéolos abiertos, llevando a progresivo colapso pulmonar siendo que, para reabrir estas unidades, será necesaria una presión mayor; d) *biotrauma*, cuando la ventilación mecánica causa colapso, estiramiento o ruptura de tejido pulmonar llevando a daño celular con aumento de los mediadores inflamatorios locales (citoquinas, radicales libres de oxígeno, etcétera)<sup>(2,4-7)</sup>.

Durante los últimos años hubo varios estudios demostrando la importancia de la utilización de técnicas protectoras de ventilación mecánica en pacientes con SDRA, reduciendo la incidencia de lesión pulmonar inducida por el ventilador e influyendo en la sobrevida<sup>(8,9)</sup>.

En los pacientes con SDRA ocurre también disfunción del surfactante, promoviendo inestabilidad de las unidades alveolares y favoreciendo su colapso<sup>(3,5,6,10)</sup>. La ventilación protectora en esta situación se basa en au-

mentar el volumen espiratorio pulmonar (por ejemplo, aumentando la presión espiratoria positiva final –PEEP–) para evitar el colapso alveolar, así como usar bajos volúmenes corrientes previniendo la hiperinsuflación (distensión) alveolar. Estrategias que incluyen la maniobra de reclutamiento, manteniendo volumen pulmonar dependiendo de PEEP, uso asociado de surfactante, ventilación líquida o ventilación por oscilación con una presión de vías aéreas superior a la utilizada en la ventilación convencional pueden reducir la lesión pulmonar inducida por la ventilación, promover una insuflación alveolar más fisiológica y reducir la inflamación pulmonar<sup>(2,5,7-9,11-15)</sup>.

La ventilación de alta frecuencia por oscilación (*High Frequency Oscillation* –HFO–) fue desarrollada hace 50 años y se basa en utilizar pequeños volúmenes corrientes manteniendo constante la presión media de las vías aéreas, evitando de esta manera volúmenes pulmonares extremos (bajos y elevados)<sup>(13,16-18)</sup>. Varios autores han demostrado, en diferentes modelos animales, que la HFO puede proteger los pulmones de lesión inducida al ser comparada con la ventilación convencional<sup>(11,17,19,20)</sup>. A pesar de que los estudios clínicos en humanos aún son controvertidos, la HFO viene siendo reconocida como una alternativa eficaz para ser empleada en insuficiencia respiratoria del niño y del recién nacido. Estudios clínicos han sugerido que la HFO estaría asociada con una menor incidencia de lesión pulmonar inducida que la ventilación convencional<sup>(5,13,16,18,21)</sup>.

En modelos animales con SDRA, la lesión pulmonar inducida por el ventilador pudo ser evitada cuando se administró surfactante exógeno asociado con PEEP de 4 cm H<sub>2</sub>O<sup>(11,14,15,22,23)</sup>. A su vez, el uso de surfactante exógeno en series clínicas de pacientes con SDRA ha presentado resultados controvertidos<sup>(18,24,25)</sup>. Estos diferentes resultados pueden ser atribuidos a los siguientes factores: a) tipo y origen del surfactante utilizado; b) método de administración del surfactante; c) dosis y fase de la enfermedad en que el surfactante fue administrado; d) presencia de proteínas inhibitoras en la vía aérea terminal; y e) estrategia ventilatoria utilizada concomitante con la administración del surfactante<sup>(14,15,24,26)</sup>.

El surfactante alveolar existe en dos formas estructurales distintas: a) grandes agregados (activa); y b) pequeños agregados (inactiva)<sup>(14,15,24,27)</sup>. El surfactante exógeno consiste básicamente en la forma de grandes agregados. Una vez depositado en el pulmón, el surfactante exógeno puede ser convertido en la forma inactiva. Se ha demostrado que la utilización de volúmenes corrientes pequeños durante la ventilación mecánica es una de las mejores formas de preservar el surfactante endógeno<sup>(12,14,15,17)</sup>. La utilización de grandes volúmenes corrientes, por otro lado, fue asociada a una mayor con-

versión de la forma de grandes agregados (activa) en pequeños agregados (inactiva)<sup>(14,15,24,27)</sup>.

Nuestros objetivos en este estudio fueron los siguientes: a) evaluar el efecto en la oxigenación y ventilación de conejos artificialmente depleccionados de surfactante al ser sometidos a la ventilación mecánica convencional, usando un volumen corriente de 10 ml/kg y PEEP de 5 cm H<sub>2</sub>O asociado con una reposición parcial de surfactante exógeno; b) comparar la evolución de ese grupo con otro sometido a la ventilación de alta frecuencia por oscilación (HFO) sin reposición asociada de surfactante.

## Método

El presente estudio fue realizado de acuerdo con las normas del *National Institute of Health: guidelines for use of experimental animals* (Canadá) y con la aprobación del *Institutional Animal Care and Use Committee* (Canadá).

Veinte conejos blancos de la raza *New Zealand*, pesando aproximadamente 3 kg fueron premedicados con acepromazine (0,5 mg/kg intramuscular) y anestesiados con pentobarbital sódico (10-20 mg/kg intravenoso). Un acceso venoso periférico fue establecido para infusión de fluidos y fue cateterizada la arteria auricular para monitorización hemodinámica continua (*Hewlett-Packard pressure transducer model 1280*) así como permitir recolección seriada de sangre para gasometría arterial (*Radiometer ABL 330*). Un tubo endotraqueal con diámetro 3,5 mm o 4 mm se insertó vía traqueotomía. Anestesia y parálisis muscular fueron obtenidos a través de una infusión continua de pentobarbital (6 mg/kg/h) y pancuronio (0,2 mg/kg/h). El mantenimiento hídrico fue de 7 ml/kg/h de una solución salina (NaCl a 0,9%) adicionado con glucosa a 5%. La saturación de hemoglobina fue monitorizada continuamente (*Nellcor*) y la temperatura corporal fue monitorizada y mantenida constante (entre 38 y 39°C) con uso de una fuente de calor irradiante y abrigo térmico. El volumen corriente fue monitorizado a través de un monitor (*thermistor pneumotachograph – BEAR NVM-1, BEAR medical System, Riverside, CA*) con reducido espacio muerto (1,3 ml), inserto entre el tubo traqueal y el circuito del respirador.

## Intervención

Inmediatamente después de la realización de la traqueotomía los animales fueron ventilados en el modo de presión controlada objetivando un volumen corriente de 10 ml/kg con una PEEP de 0 cm H<sub>2</sub>O, una FiO<sub>2</sub> de 100%, una frecuencia respiratoria de 30 ventilaciones por minuto, y un tiempo inspiratorio de 0,65 seg (*Humming V, Senko Medical Instrument, Tokio, Japón*). Los animales fueron mantenidos en este régimen por un período de 30 minutos (control).

Posteriormente los conejos fueron artificialmente inducidos a depleción de surfactante endógeno a través de sucesivos lavados pulmonares con alícuotas (25 ml/kg) de solución fisiológica tibia, administrada a través del tubo traqueal. Concomitantemente el tórax de los animales era masajeador para una mejor distribución del fluido dentro de los pulmones. Inmediatamente observada una caída acentuada en la presión arterial, en la frecuencia cardíaca o en la saturación de la hemoglobina, el líquido infundido en los pulmones era succionado. La maniobra era repetida (usualmente entre 4 y 6 veces) hasta alcanzar una saturación de hemoglobina inferior a 90% y una PaO<sub>2</sub> menor que 100 mmHg con una FiO<sub>2</sub> de 100%, PEEP de 5 cm H<sub>2</sub>O; frecuencia respiratoria de 30 rpm, tiempo inspiratorio de 0,65 segundos y pico de presión inspiratoria (PIP) necesario para alcanzar un volumen corriente de 10 ml/kg.

De acuerdo con la estrategia ventilatoria a ser adoptada, los animales eran divididos en dos grupos principales: a) ventilación convencional asociada con reposición parcial de surfactante exógeno (CMV+S); b) ventilación de alta frecuencia por oscilación (HFO). Dentro de cada grupo había animales con discretas diferencias en el tratamiento utilizado, relacionados a otros experimentos asociados. Consecuentemente, cuatro diferentes subgrupos pudieron ser identificados:

- a) Ventilación convencional asociada con reposición parcial de surfactante exógeno (CMV+S): ocho conejos fueron sometidos a ventilación mecánica convencional con los siguientes parámetros: FiO<sub>2</sub> de 1,0; PEEP de 5cmH<sub>2</sub>O; frecuencia respiratoria de 30 rpm; tiempo inspiratorio de 0,65 segundos y PIP necesaria para obtener un volumen corriente de 10 ml/kg. Esos parámetros fueron fijados antes de la administración del surfactante exógeno y permanecieron fijos durante todo el periodo de estudio. De acuerdo al régimen del surfactante utilizado los conejos podrían pertenecer a dos subgrupos:
  - a1) CMV+Sa: cuando la ventilación convencional era asociada apenas a una reposición parcial de surfactante exógeno. Hubo cuatro conejos (peso medio de 2,99±0,10 kg) que recibieron extracto de surfactante bovino (27 mg/ml) en la dosis de 1 ml/kg luego que los parámetros de ventilación fueron alcanzados y fijados.
  - a2) CMV+Sd: cuando la ventilación convencional era asociada a una reposición parcial de surfactante exógeno asociada con Dextran. Hubo cuatro conejos (peso medio de 3,00±0,14 kg) que recibieron extracto de surfactante bovino (27 mg/ml) en la dosis de 1 ml/kg asociados con 2 ml de Dextran (peso

molecular de 70.000) en la concentración de 50 mg/ml. El Dextran fue asociado para explorar la posibilidad de aumento de la actividad del surfactante, de acuerdo a lo demostrado en algunos estudios *in vitro*<sup>(28,29)</sup>. El extracto de surfactante bovino y el Dextran solamente fueron administrados luego que los parámetros de ventilación mecánica convencional fueron alcanzados y fijados.

- b) Ventilación de alta frecuencia por oscilación (HFO) sin administración del surfactante exógeno. Dependiendo de la frecuencia respiratoria utilizada, los 12 conejos de este grupo fueron divididos en dos subgrupos:
  - b1) HFO<sub>15</sub>: ventilación por oscilación con 15 Hz de frecuencia, utilizada en 6 conejos (peso medio de 3,03±0,15 kg) con una presión media de vías aéreas (MAP) de 15 cm H<sub>2</sub>O, tiempo inspiratorio de 33% FiO<sub>2</sub> 100%. La amplitud y el *power* fueron ajustados para mantener una pCO<sub>2</sub> alrededor de 40 mmHg.
  - b2) HFO<sub>5</sub>: ventilación por oscilación con 5 Hz de frecuencia, utilizada en seis conejos (peso medio de 2,93±0,22 kg) con una presión media de vías aéreas (MAP) de 15 cm H<sub>2</sub>O, tiempo inspiratorio de 33%, FiO<sub>2</sub> 100%. La amplitud y el *power* fueron ajustados para mantener una pCO<sub>2</sub> alrededor de 40 mmHg.

*Evaluaciones:* se obtuvieron gasometrías arteriales en cinco momentos distintos: antes del lavado pulmonar (control), luego del mismo, 15 minutos, 60 minutos y 120 minutos luego de iniciado el tratamiento. Los dos grupos principales (CMV+S versus HFO) y los cuatro subgrupos (CMV+Sa, SMV+Sd, HFO<sub>15</sub>, HFO<sub>5</sub>) fueron evaluados y comparados según sus diferencias en el PaO<sub>2</sub>, pH, PCO<sub>2</sub>, índice de oxigenación [(FiO<sub>2</sub> x MAP/PaO<sub>2</sub>) x 100] y presión arterial media en estos cinco momentos de observación.

Los datos continuos fueron expresados a través de medias y de sus desvíos estándar (DE). Las medias de los dos grupos principales (HFO versus CMV+S) fueron comparados utilizando el test t de Student, mientras que la Anova de una vía fue utilizada para comparar las medias de cada variable entre los cuatro subgrupos (CMV+Sa, CMV+Sd, HFO<sub>15</sub> y HFO<sub>5</sub>).

Un valor “p” inferior a 0,05 fue considerado como diferencia significativa.

## Resultados

Durante el periodo “control” (prelavado pulmonar), los cuatro subgrupos no presentaron ninguna diferencia en

lo que se refiere al peso medio de los conejos o número de lavados pulmonares; tampoco las PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y pH medios de los cuatro subgrupos presentaron diferencias (Anova de una vía) antes del lavado pulmonar. De igual manera, durante los otros cuatro momentos de evaluación del estudio (luego del lavado pulmonar, 15, 60 y 120 minutos luego del tratamiento) encontramos los mismos y consistentes resultados cuando comparamos los cuatro subgrupos (CMV+Sa, CMV+Sd, HFO<sub>15</sub> y HFO<sub>5</sub>, a través de la Anova de una vía) o cuando los dos grupos principales fueron comparados (HFO y CMV+S, a través del test t de Student). Así, por razones prácticas los resultados de este estudio se presentan agrupando los cuatro subgrupos en los dos grupos principales: HFO (HFO<sub>15</sub> más HFO<sub>5</sub>) versus CMV+S (CMV+Sa más VMV+Sd) (tabla 1).

Luego del lavado pulmonar, la PaO<sub>2</sub> media en el grupo sometido a ventilación convencional asociada a la reproducción de surfactante (CMV+S) fue de 43,6±9,9 mmHg sin presentar diferencias (p=0,154) al ser comparada con los conejos sometidos a ventilación de alta frecuencia por oscilación o grupo HFO (50,7±10,9 mmHg)

Luego de 15 minutos de tratamiento se observó un importante aumento en la PaO<sub>2</sub> media en ambos grupos.

En los conejos asignados para CMV+S la PaO<sub>2</sub> media a los 15 minutos aumentó a 254,2±107,7 mmHg, mientras que en el grupo HFO alcanzó a 288,5±173,6 mmHg, sin presentar diferencias (p= 0,626). A su vez, luego de una y dos horas de tratamiento (figura 1, tabla 1), el grupo HFO presentó valores de PaO<sub>2</sub> mucho más elevados (431,8±65,4 mmHg y 431,4±72,4 mmHg respectivamente) al ser comparado (p<0,001) con el grupo CMV+S (148,8±101,6 mmHg y 126,1±88,1 mmHg respectivamente).

No observamos diferencias en los índices de oxigenación entre los dos grupos luego del lavado pulmonar (p=0,166) ni luego de 15 minutos de estudio (p=0,187). A su vez, luego de 60 y 120 minutos (figura 2 y tabla 1), el índice de oxigenación en el grupo sometido a ventilación de alta frecuencia por oscilación era menor (3,6±0,6 y 3,4±0,8; respectivamente) al ser comparado (p<0,001) con aquellos conejos que utilizaron CMV+S (10,3±6,1 y 12,3±3,4 respectivamente).

En ambos grupos, luego del lavado pulmonar, la presión media en las vías aéreas (MAP) era la misma (p=0,980).

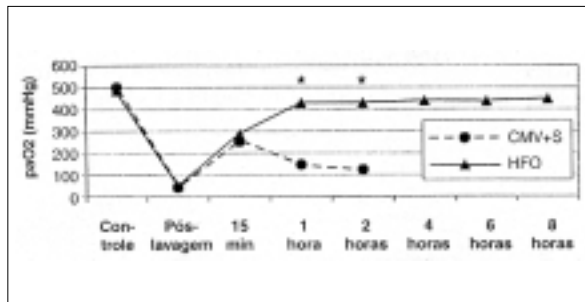
Mientras tanto, a los 15, 60 y 120 minutos luego de ser asignados para HFO o SMV+S, se observó que el grupo CMV+S presentó una MAP significativamente menor (p<0,001) que el grupo HFO (tabla 1 y figura 3).

No observamos ninguna diferencia entre los dos grupos en los niveles de PaCO<sub>2</sub> (p=0,508) en el período poslavado pulmonar. Sin embargo, luego de una hora de estudio (tabla 1 y figura 4) el grupo sometido a CMS+S

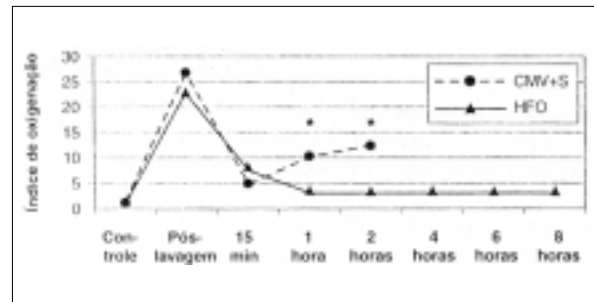
**Tabla 1.** Evolución de la PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, índice de oxigenación, presión media en las vías aéreas, presión arterial media y pH durante los cuatro momentos del estudio en los dos grupos de conejos: CMV+S (ventilación mecánica convencional asociada a la reposición parcial de surfactante bovino) y HFO (ventilación de alta frecuencia por oscilación con 5 y 15 Hz).

	CMV+S (n=8)	HFO (n=12)	"p"
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>			
Poslavado pulmonar	43,6±9,9	50,7±11,0	0,154
15 minutos	254,2±107,7	288,5±173,6	0,626
60 minutos	148,8±101,6	431,8±65,4	<0,001
120 minutos	126,1±88,1	431,4±72,4	<0,001
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>			
Poslavado pulmonar	35,6±5,9	37,5±6,3	0,508
15 minutos	28,3±7,5	40,7±19,1	0,101
60 minutos	29,0±5,4	41,5±12,6	0,008
120 minutos	36,9±14,0	37,4±6,0	0,925
<b>Índice de oxigenación</b>			
Poslavado pulmonar	26,8±6,9	22,9±6,9	0,166
15 minutos	5,0±2,7	8,3±6,4	0,187
60 minutos	10,3±6,1	3,6±0,6	0,001
120 minutos	12,3±3,4	3,4±0,8	<0,001
<b>Presión media de las vías aéreas (cm H<sub>2</sub>O)</b>			
Poslavado pulmonar	11,1±0,4	11,1±0,9	0,980
15 minutos	10,4±0,7	15,00±0,0	<0,001
60 minutos	10,3±0,9	15,4±1,2	<0,001
120 minutos	10,4±0,9	15,0±0,1	<0,001
<b>Presión arterial media (mmHg)</b>			
Poslavado pulmonar	70,4±18,5	74,6±13,5	0,615
15 minutos	67,0±19,6	73,5±16,8	0,477
60 minutos	55,6±11,1	71,8±18,5	0,026
120 minutos	56,4±14,8	67,4±19,8	0,172
<b>pH</b>			
Poslavado pulmonar	7,37±0,06	7,40±0,05	0,303
15 minutos	7,46±0,04	7,43±0,16	0,672
60 minutos	7,41±0,03	7,38±0,09	0,325
120 minutos	7,36±0,09	7,39±0,06	0,420

Grupos comparados según test "t" de Student.



**Figura 1.** Evolución de la PaO<sub>2</sub> en los cinco momentos del estudio: (1) control (prelavado), (2) poslavado pulmonar, (3) 15 minutos, (4) una hora, (5) dos horas después de haber sido asignado a uno de los dos principales grupos (CMV+S: ventilación mecánica convencional asociada a la reposición parcial de surfactante o HFO: ventilación de alta frecuencia por oscilación);\* p<0,001.



**Figura 2.** Evolución del índice de oxigenación en los cinco momentos del estudio: (1) control (prelavado), (2) poslavado pulmonar, (3) 15 minutos, (4) una hora, (5) dos horas de haber sido asignados a uno de los dos principales grupos (CMV+S: ventilación mecánica convencional asociada a la reposición parcial de surfactantes o HFO: ventilación de alta frecuencia por oscilación);\* p<0,001.

presentaba una PaCO<sub>2</sub> media (29,0±5,4 mmHg) significativamente menor (p=0,008) que los conejos sometidos a HFO (41,5±12,6 mmHg).

Luego de una hora de tratamiento los conejos pertenecientes al grupo CMV+S presentaron presiones arteriales medias de 55,6±11,1 mmHg, que eran significativamente menor (p=0,026) que los niveles de presión presentados por el grupo HFO (71,8±18,5 mmHg). Durante los demás periodos de observación no encontramos ninguna diferencia estadística cuando los niveles de presión arterial de los dos grupos fueron comparados (tabla 1 y figura 5).

Durante los cinco momentos de observación del presente estudio, no observamos ninguna diferencia cuando los pH arteriales de los dos grupos fueron comparados (tabla 1).

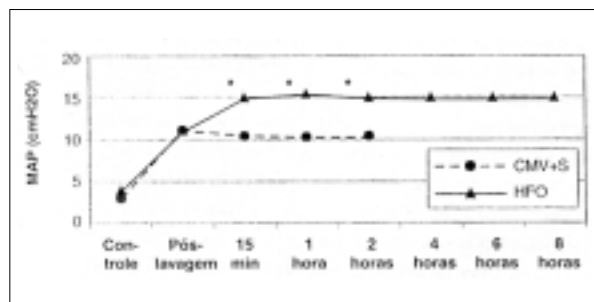
## Discusión

En este estudio, usando conejos inducidos a depleción pulmonar de surfactante y posteriormente sometidos a dos estrategias diferentes de tratamiento, fue posible demostrar (a) que la utilización de una estrategia ventilatoria no protectora asociada a la reposición de surfactante promovió un inmediato aumento (15 minutos) en la oxigenación. Mientras tanto este efecto fue rápida y progresivamente disipado durante los próximos 120 minutos; (b) que la utilización de una estrategia alternativa de ventilación protectora (HFO: ventilación de alta frecuencia por oscilación) aunque no estando asociada a la reposición de surfactante promovió una rápida (15 minutos) y persistente (60 y 120 minutos) mejora en la oxigenación, y con niveles superiores a los obtenidos por los animales sometidos a ventilación mecánica convencional (no protectora) asocia-

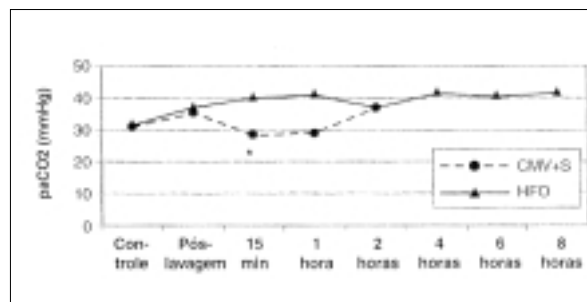
da a la reposición de surfactante durante las dos horas de observación.

Antes de discutir estos resultados, consideramos pertinente que algunos detalles de las experiencias sean considerados:

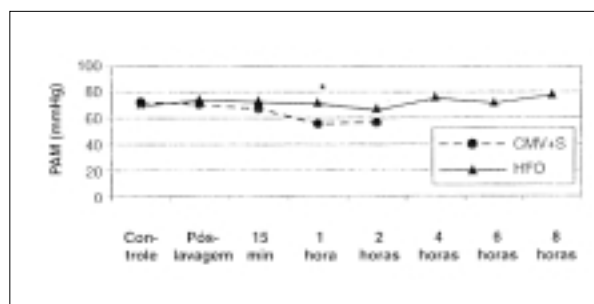
*Definición de la dosis del surfactante utilizado:* la dosis estimada para reponer toda la reserva pulmonar se sitúa alrededor de 100 mg/kg<sup>(24,27)</sup>. Estudios similares en animales han utilizado una dosis entre 50 a 100 mg/kg<sup>(14,15)</sup>. En buenas condiciones el surfactante exógeno tiene una vida media estimada en alrededor de 5 horas<sup>(24,27)</sup>. Mientras tanto, dependiendo de la preparación utilizada, del método de administración, del curso de la enfermedad, de la presencia de inhibidores y de la estrategia ventilatoria utilizada, la vida media del surfactante exógeno administrado puede ser significativamente reducida<sup>(3,10,12)</sup>. Optamos por utilizar aquella considerada como la menor dosis efectiva de surfactante (27 mg/kg), obtenida a través de estudios previos en nuestro laboratorio. Al analizar los datos de nuestra investigación, se constata que luego de 15 minutos de administración del surfactante ocurrió un gran aumento en la PaO<sub>2</sub> (de 43,6 a 254,2 mmHg) y mejora en el índice de oxigenación (de 26,8 a 4,96), demostrando que la dosis administrada, a pesar de reducida, era realmente efectiva. Mientras tanto, la elección de una dosis mínima efectiva nos permite demostrar, de forma más evidente, el efecto de la ventilación convencional sobre la actividad del surfactante exógeno administrado. En el caso que esta forma de ventilación sea protectora o sinérgica con la acción del surfactante, su efecto sobre la oxigenación sería mantenido por un largo período. Por otro lado, en la eventualidad



**Figura 3.** Evolución de la presión media de las vías aéreas (MAP, *Mean Airway Pressure*) en los cinco momentos del estudio: (1) control (prelavado), (2) poslavado pulmonar, (3) 15 minutos, (4) una hora, (5) dos horas de haber sido asignados a uno de los dos principales grupos (CMV+S: ventilación mecánica convencional asociada a la reposición parcial de surfactantes o HFO: ventilación de alta frecuencia por oscilación);\*  $p < 0,001$ .



**Figura 4.** Evolución de la PaCO<sub>2</sub> en los cinco momentos del estudio: (1) control (prelavado), (2) poslavado pulmonar, (3) 15 minutos, (4) una hora, (5) dos horas de haber sido asignados a uno de los dos principales grupos (CMV+S: ventilación mecánica convencional asociada a la reposición parcial de surfactantes o HFO: ventilación de alta frecuencia por oscilación);\*  $p < 0,01$ .



**Figura 5.** Evolución de la Presión Arterial Media (PAM) en los cinco momentos del estudio: (1) control (prelavado), (2) poslavado pulmonar, (3) 15 minutos, (4) una hora, (5) dos horas de haber sido asignados a uno de los dos principales grupos (CMV+S: ventilación mecánica convencional asociada a la reposición parcial de surfactantes o HFO: ventilación de alta frecuencia por oscilación);\*  $p < 0,03$ .

de actuar como un agente inhibidor, el efecto sobre la oxigenación rápidamente sería perdido.

*¿Por qué un subgrupo recibió dextran asociado al surfactante?* Existen algunos experimentos *in vitro* que demostraron que el dextran, además de presentar un efecto protector, potenciaría la acción del surfactante<sup>(28,29)</sup>. Algunos de los animales de nuestro experimento pertenecían también a este estudio en paralelo que pretendía evaluar esta posibilidad *in vivo*. Mientras tanto, como ambos subgrupos (surfactante aislado y surfactante asociado al dextran) en el presente estudio presentaron el mismo comportamiento, decidimos considerarlos como un único grupo.

*¿Por qué no utilizar PEEP más elevado?* Resultados de experimentos anteriores, utilizando este mismo modelo animal, demostraron que aplicándose una PEEP superior a 9 cm H<sub>2</sub>O, presentaban una mortalidad de 100%, 1,5 hora luego de haber administrado el surfactante. Por otro lado, la utilización de una PEEP alrededor de 5 cm H<sub>2</sub>O demostró ser efectiva, segura y con efecto más prolongado sobre la oxigenación, siendo ésta la razón de nuestra elección<sup>(10,12,23)</sup>.

En un primer momento (15 minutos), tanto el grupo de conejos sometidos a la ventilación convencional (no protectora) asociada a la administración del surfactante, como aquellos conejos sometidos a la ventilación de alta frecuencia por oscilación, presentaron los mismos efectos en la oxigenación. Paralelo a este efecto, se debe resaltar la acentuada caída en la PaCO<sub>2</sub> (aumento del volumen minuto) en el grupo que recibió surfactante. Como los parámetros del respirador se mantenían fijos (frecuencia respiratoria y presión inspiratoria), se supone que luego de la administración de surfactante, áreas anteriormente colapsadas volvieron a ser ventiladas, contribuyendo al aumento verificado en el volumen minuto. Sin embargo, a los 60 y 120 minutos, aun sin modificar los parámetros del respirador, se observa en este grupo que recibió surfactante un aumento de la PaCO<sub>2</sub> asociado a una disminución progresiva de la PaO<sub>2</sub>. Siguiendo esta línea de razonamiento se supone que, en este momento, haya habido una progresiva disminución del área de intercambios pulmonares probablemente por colapso progresivo de las unidades alveolares.

En el SDRA, el colapso pulmonar progresivo durante la ventilación mecánica ha sido asociado a: a) uso de PEEP insuficiente, permitiendo la reducción del volumen alveolar en el final de la espiración (atelectrauma);

b) uso de altos volúmenes corrientes llevando a la hiperdistensión alveolar (volutrauma), distensión del tejido alveolar con proceso inflamatorio local (biotrauma) y progresiva inactivación del surfactante<sup>(2-6,10,23)</sup>.

Desde que optamos por utilizar niveles de PEEP considerados adecuados y protectores en este modelo animal<sup>(10,12,23)</sup>, creemos que el colapso pulmonar progresivo sea, prioritariamente, consecuencia de volutrauma y biotrauma<sup>(2-4)</sup>.

En estos dos tipos de lesión inducida por la ventilación mecánica, el volumen corriente elevado (en este caso 10 ml/kg), se presenta como el principal agente causal<sup>(2-4,10)</sup>. El poder iatrogénico del volumen corriente elevado como inductor de lesión pulmonar, en nuestro estudio, fue tan pronunciado y extremadamente rápido que neutralizó los beneficios obtenidos con la reposición de surfactante en un período inferior a 60 minutos.

La utilización de una técnica ventilatoria no convencional (HFO), por otro lado, basada en bajísimos volúmenes corrientes administrados en altas frecuencias respiratorias (5 y 15 Hz), permitió una elevación inmediata en la oxigenación y mantenimiento en el mismo nivel durante las dos horas del experimento. Llama la atención que en este experimento, utilizando conejos deprivados de surfactante, que ya en la primera hora de uso de la ventilación de alta frecuencia por oscilación (HFO) se mostró mucho más eficaz en la mejora de la oxigenación que con la utilización de surfactante asociado a ventilación convencional. A pesar de no integrar los objetivos del presente estudio, cabe resaltar que la mejora en oxigenación permaneció inalterada hasta completar seis horas de observación (figura 1), cuando fue interrumpida la evaluación (datos referentes a otro experimento).

La ventilación de alta frecuencia por oscilación ha presentado resultados consistentes en animales de laboratorio inducidos a SDRA<sup>(11,17,20)</sup>. Los beneficios de la HFO en el SDRA podrían ser atribuidos a dos factores: el mantenimiento de una presión constante en las vías aéreas y en el uso de diminutos volúmenes corrientes<sup>(11,17,20)</sup>. Estos dos factores tienen, como principales ventajas, evitar el colapso pulmonar progresivo (mantiene la estabilidad alveolar), evitar grandes oscilaciones en el volumen alveolar (previenen la distensión y el colapso alveolar), economizar surfactante y disminuir el proceso inflamatorio local<sup>(2,5,6,11)</sup>.

Al contrario de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido, el SDRA es una enfermedad multifactorial en la que la deficiencia del surfactante es apenas uno de sus múltiples aspectos<sup>(1,2,24,25)</sup>. El mejor plan terapéutico debe basarse, por esta razón, en un conjunto de acciones, utilizando los potenciales beneficios de cada una de ellas. Ha sido extensivamente demostrado, dentro de este concepto, que el uso de ventilación mecánica protectora en

pacientes con SDRA reduce la incidencia de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, así como aumenta significativamente la sobrevida<sup>(8,9)</sup>.

La ventilación de alta frecuencia por oscilación (HFO), en este aspecto, parece satisfacer adecuadamente los criterios de seguridad y eficacia pretendido con la ventilación pulmonar protectora, constituyéndose en una excelente opción terapéutica.

## Summary

**Objectives:** a) to evaluate the effect on oxygenation and ventilation of rabbits with induced surfactant depletion when they are submitted to a conventional mechanical ventilation, plus a small dose of exogenous surfactant; b) to compare this group with another group submitted to a High Frequency Oscillation (HFO) without exogenous surfactant administration.

**Methods:** twenty New Zealand white rabbits weighing  $\pm 3$  kg were anaesthetized and artificially induced to an endogenous surfactant depletion by successive lung lavage with normal saline (aliquots of 25 ml/kg) until to reach a persistent PaO<sub>2</sub> less than 100 mmHg when submitted to a mechanical ventilation in a pressure control mode with a target tidal volume of 10 ml/kg, PEEP of 5 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 1.0, respiratory rate 30 /min, and inspiratory time of 0.65 seg. Then the rabbits were divided in: a) CMV+S group, submitted to a conventional mechanical ventilation plus exogenous surfactant replacement; b) HFO group, submitted to a High Frequency Oscillation Ventilation. Arterial blood gases were measured at a control period, post lung lavage, 15, 60 and 120 minutes after treatment started. The groups were compared using Student t test.

**Results:** the post lung lavage PaO<sub>2</sub> in both groups was lower than 50 mmHg ( $p=0,154$ ), increasing after 15 minutes of treatment to 254 mmHg (CMV+S) and 288 mmHg (HFO,  $p=0,626$ ). The PaO<sub>2</sub> at 60 and 120 minutes were higher ( $p=0,001$ ) in the HFO group (431 and 431 mmHg) when compared with the CMV+S group, which showed a progressive fall (148 e 126 mmHg). At 60 minutes of treatment, the PaCO<sub>2</sub> was lower ( $p=0,008$ ) in the CMV+S group (29 versus 41 mmHg).

**Conclusions:** in ARDS animal model a protect mechanical ventilation as HFO by itself promotes a fast and persistent increase in the oxygenation, with superior levels than those observed in animals treated with conventional mechanical ventilation plus exogenous surfactant replacement.

**Key words:** SURFACE-ACTIVE AGENTS  
ARTIFICIAL RESPIRATION  
HYPOXEMIA  
RESPIRATORY INSUFFICIENCY



## Bibliografía

1. **Piva JP, Garcia PC, Carvalho PR, Luchese S.** Síndrome do desconforto (angústia) respiratório agudo (SDRA/SARA). In: Piva JP, Carvalho PR, Garcia PC (eds). *Terapia intensiva em pediatria*. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1997: 176-96.
2. **Slutsky AS.** Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116 (1 Suppl):9S-15S.
3. **Hudson LD.** Progress in understanding ventilator-induced lung injury. *JAMA* 1999;282(1): 77-8.
4. **Ranieri VM, Slutsky AS.** Respiratory physiology and acute lung injury: the miracle of Lazarus. *Intensive Care Med* 1999; 25(10): 1040-3.
5. **Clark RH, Slutsky AS, Gerstmann DR.** Lung protective strategies of ventilation in the neonate: what are they? *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1): 112-4.
6. **Dreyfuss D, Saumon G.** Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 294-323.
7. **Creamer KM, McCloud LL, Fisher LE, Ehrhart IC.** Closing pressure rather than opening pressure determines optimal positive end-expiratory pressure and avoids overdistention. *Chest* 1999; 116(1 Suppl): 26S-27S.
8. **Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al.** Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(6): 347-54.
9. **The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301-8.
10. **Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B.** Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 313-20.
11. **Kolton M, Cattran CB, Kent G, Volgyesi G, Froese AB, Bryan AC.** Oxygenation during high-frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anesth Analg* 1982; 61(4): 323-32.
12. **Froese AB, McCulloch PR, Sugiura M, Vaclavik S, Possmayer F, Moller F.** Optimizing alveolar expansion prolongs the effectiveness of exogenous surfactant therapy in the adult rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3): 569-77.
13. **Doctor A, Arnold J.** Mechanical support of acute lung injury: options for strategic ventilations. *New Horizons* 1999; 7: 359-73.
14. **Ito Y, Manwell SE, Kerr CL, Veldhuizen RA, Yao LJ, Bjarneson D, et al.** Effects of ventilation strategies on the efficacy of exogenous surfactant therapy in a rabbit model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (1): 149-55.
15. **Ito Y, Veldhuizen RA, Yao LJ, McCaig LA, Bartlett AJ, Lewis JF.** Ventilation strategies affect surfactant aggregate conversion in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(2): 493-9.
16. **Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T, Vincent S, Fisher J, Froese A.** Mechanical performance of clinically available, neonatal, high-frequency, oscillatory-type ventilators. *Crit Care Med* 1998; 26(6): 1081-8.
17. **McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB.** Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(5): 1185-92.
18. **Thome U, Topfer A, Schaller P, Pohlandt F.** Effects of mean airway pressure on lung volume during high-frequency oscillatory ventilation of preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1): 1213-8.
19. **Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, et al.** Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989; 66(5): 2150-8.
20. **Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, et al.** Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983; 55(1 Pt 1): 131-8.
21. **Takata M, Abe J, Tanaka H, Kitano Y, Doi S, Kohsaka T, et al.** Intraalveolar expression of tumor necrosis factor-alpha gene during conventional and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1): 272-9.
22. **Cochrane CG, Revak SD.** Surfactant lavage treatment in a model of respiratory distress syndrome. *Chest* 1999; 116(1 Suppl): 85S-86S.
23. **Kerr CL, Ito Y, Manwell SE, Veldhuizen RA, Yao LJ, McCaig LA, et al.** Effects of surfactant distribution and ventilation strategies on efficacy of exogenous surfactant. *J Appl Physiol* 1998; 85(2): 676-84.
24. **Bauman LA, Wilson DF.** Surfactant in pediatric respiratory failure. *New Horizons* 1999; 7: 399-413.
25. **Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, Gadek JE, Hyers TM, Longmore WJ, et al.** Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1309-15.
26. **Krause MF, Schulte-Monting J, Hoehn T.** Rate of surfactant administration influences lung function and gas exchange in a surfactant-deficient rabbit model. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25(3): 196-204.
27. **Hills BA.** An alternative view of the role(s) of surfactant and the alveolar model. *J Appl Physiol* 1999; 87(5): 1567-83.
28. **Kobayashi T, Ohta K, Tashiro K, Nishizuka K, Chen WM, Ohmura S, et al.** Dextran restores albumin-inhibited surface activity of pulmonary surfactant extract. *J Appl Physiol* 1999; 86(6): 1778-84.
29. **William Taesch H, Lu KW, Goerke J, Clements JA.** Non ionic polymers reverse inactivation of surfactant by meconium and other substances. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(5 Pt 1): 1391-5.
30. **Sohma A, Brampton WJ, Dunnill MS, Sykes MK.** Effect of ventilation with positive end-expiratory pressure on the development of lung damage in experimental acid aspiration pneumonia in the rabbit. *Intensive Care Med* 1992; 18(2): 112-7.
31. **Chang HK.** Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 1984; 56(3): 553-63.

**Correspondencia:** Dr. Jefferson P. Piva.  
Hospital São Lucas da PUCRS-UTI. Av. Ipiranga  
6990, 5º andar. Porto Alegre, Brasil.  
E-mail: jpiva@pucrs.br