

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Nuevas estrategias de ventilación mecánica protectora en neonatología:
ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado

New mechanical ventilation strategies for lung protection in neonatology: high-
frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gonzalo Solís García

DIRECTORES

Cristina Ramos Navarro
Noelia González Pacheco
Manuel Sánchez Luna

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

NUEVAS ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA PROTECTORA EN
NEONATOLOGÍA: VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA OSCILATORIA CON
VOLUMEN GARANTIZADO

NEW MECHANICAL VENTILATION STRATEGIES FOR LUNG PROTECTION IN
NEONATOLOGY: HIGH-FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION WITH
VOLUME-GUARANTEE

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gonzalo Solís García

DIRECTORES

Cristina Ramos Navarro, Noelia González Pacheco, Manuel Sánchez Luna



Universidad Complutense. Facultad de Medicina.

Doctorado en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Memoria para optar al grado de Doctor

*NUEVAS ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA PROTECTORA EN NEONATOLOGÍA:
VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA OSCILATORIA CON VOLUMEN GARANTIZADO*

*NEW MECHANICAL VENTILATION STRATEGIES FOR LUNG PROTECTION IN
NEONATOLOGY: HIGH-FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION WITH VOLUME-
GUARANTEE*

Presentada por: Gonzalo Solís García

Directores: Cristina Ramos Navarro, Noelia González Pacheco, Manuel Sánchez Luna

Madrid, 2023

Agradecimientos

A Manuel, por su liderazgo y por apoyarme y guiarme desde el principio.

A Cristina y Noelia, por enseñarme tanto, por marcarme el camino y por su dedicación a este trabajo durante años.

A mis compañeros de residencia, a todo el personal de Pediatría y Neonatología del Hospital Gregorio Marañón, y a mis compañeros de la Universidad de Toronto, por hacerme sentir en casa y enseñarme a ser médico, pediatra y neonatólogo.

A nuestros pacientes y a sus familias, por su entrega y por empujarnos a ser cada día mejores.

A mis hermanas, Marta y Pilar, por hacerme sentir orgulloso y ser siempre un espejo en el que mirarme para ser mejor persona.

A Amaia, por acompañarme y esperarme.

A mis abuelas, a Elvia y al resto de familia, por ser ejemplo de cómo vivir y cuidar a los demás.

Y a mis padres, sobre todo, por hacerme ver más lejos y caminar a hombros de gigantes.

*All that is gold does not glitter
Not all those who wander are lost
The old that is strong does not wither
Deep roots are not reached by the frost*

JRR Tolkien

A mis padres.

Índice

<i>Abreviaturas</i>	11
<i>Resumen</i>	13
<i>Abstract</i>	18
<i>Introducción</i>	22
Distrés respiratorio de la prematuridad y displasia broncopulmonar.....	22
Fundamentos de la ventilación de alta frecuencia. Modalidades:	28
Parámetros de oxigenación y ventilación en VAFO	37
Volumen garantizado en Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria.....	44
Estrategia de protección pulmonar: VAFO-VG con volúmenes tidal de alta frecuencia más bajos y frecuencias >15Hz	47
La estrategia de pulmón abierto. Maniobras de reclutamiento y ΔPhf	53
<i>Hipótesis de investigación</i>	58
<i>Objetivos</i>	60
<i>Materiales y métodos</i>	62
Parte 1. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado: descripción de volúmenes objetivo con frecuencias altas.	63
Parte 2. Descripción prospectiva de la maniobra de reclutamiento pulmonar en VAFO-VG. Análisis de ΔPhf como marcador precoz de reclutamiento pulmonar.	67

Parte 3. Análisis de los resultados respiratorios de la estrategia de protección pulmonar con VAFO-VG a las 36 semanas de edad postmenstrual y a los dos años.....	72
<i>Resultados: publicaciones</i>	77
<i>Discusión</i>	102
<i>Conclusiones</i>	115
<i>Conclusions</i>	117
<i>Bibliografía</i>	118

Abreviaturas

AIC: criterio de información de Akaike.

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

CRIB: índice de riesgo clínico para recién nacidos.

DBP: displasia broncopulmonar.

DCO₂: coeficiente de difusión de CO₂

EPM: edad postmenstrual

f: frecuencia.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

HFOV-VG: high frequency oscillatory ventilation with volume guarantee

Hz: hercios

I:E: relación inspiración-espriación.

LISA: administración de surfactante menos invasiva.

mPaw: presión media en la vía aérea.

PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno.

PCO₂: presión parcial de CO₂.

SatO₂: saturación transcutánea de oxígeno.

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

VG: volumen garantizado.

VIF: factor de inflación de la varianza.

VILI: daño pulmonar asociado a ventilación mecánica.

VMC: ventilación mecánica convencional.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva nasal.

Vthf: volumen tidal de alta frecuencia.

ΔP_{hf} : amplitud de presión oscilatoria.

Resumen

Introducción.

El recién nacido prematuro presenta con mucha frecuencia un síndrome de distrés respiratorio (SDR) que requiere la aplicación de medidas de soporte ventilatorio. La ventilación mecánica se reserva para los pacientes con un SDR grave que no puede ser manejado con soporte no invasivo. El uso de presión positiva a través del tubo endotraqueal sobre un pulmón inmaduro se asocia a daño pulmonar y alteración en su desarrollo, siendo junto con la inmadurez pulmonar el factor patogénico más importante en el desarrollo de Displasia Broncopulmonar. La ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado (VAFO-VG) ha sido utilizada recientemente como estrategia de rescate ventilatorio, y podría ser capaz de proporcionar un intercambio gaseoso eficaz minimizando las oscilaciones en el volumen pulmonar y el colapso y apertura cíclica de zonas atelectásicas. Se postula por tanto como una estrategia capaz de reducir el daño inducido por la ventilación mecánica, especialmente cuando se utilizan estrategias protectoras con volúmenes bajos y frecuencias altas. El objetivo general de esta tesis fue estudiar estas estrategias protectoras con VAFO-VG en la práctica clínica, siendo los objetivos específicos: definir los parámetros que se asocian a una ventilación adecuada cuando se utilizan rangos de frecuencia más altos que los descritos habitualmente; analizar los cambios en la oxigenación durante las maniobras de reclutamiento pulmonar y correlacionarlos con los cambios en los parámetros ajustados por el respirador; y analizar el impacto de esta ventilación protectora en la morbilidad respiratoria a largo plazo de esta población.

Métodos.

Se presentan tres estudios, realizados en un Servicio de neonatología de máximo nivel de complejidad (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) y aprobados por el Comité de Ética en Investigación de este hospital.

1. El primer trabajo fue un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional, nacidos entre 2016 y 2020, con insuficiencia respiratoria grave que requirió ventilación mecánica con VAFO-VG. Los pacientes fueron tratados siguiendo un protocolo de ventilación estándar con el objetivo de utilizar los volúmenes tidales de alta frecuencia más pequeños posibles, utilizando frecuencias altas para compensar un adecuado lavado de CO₂. Los datos clínicos, las características perinatales y los parámetros de alta frecuencia con los que se consiguió una ventilación adecuada y estable fueron recogidos y analizados.
2. El segundo trabajo fue un estudio de cohortes, prospectivo y observacional. Incluyó a pacientes prematuros menores de 37 semanas con insuficiencia respiratoria que requiriera rescate precoz con ventilación de alta frecuencia durante los primeros 28 días desde el nacimiento, y entre septiembre 2020 – febrero 2022. Se describieron las maniobras de reclutamiento realizadas en los pacientes incluidos y se analizaron los cambios observados en la amplitud de presión oscilatoria (ΔP_{hf}) para analizar su uso como marcador precoz de reclutamiento pulmonar.
3. El tercer estudio fue un trabajo prospectivo, diseñado como un proyecto de mejora de calidad asistencial, y efectuado entre 2012 y 2018. Se incluyeron datos

de recién nacidos prematuros menores de 32 semanas que requirieron ventilación mecánica invasiva. Se diseñó un paquete de mejoras en el cuidado respiratorio de estos pacientes, con un uso precoz de VAFO-VG usando volúmenes tan bajos como fuera posible y frecuencias altas (15-20Hz), y se analizaron dos cohortes de pacientes, antes y después de la implementación de las medidas, comparando los resultados clínicos a las 36 semanas y 2 años de edad corregida.

Resultados.

1. En el primer estudio, se incluyeron 116 pacientes con una mediana de edad gestacional de 25 semanas (RIC 24-27). La mediana de volumen tidal de alta frecuencia (V_{thf}) fue de 1.63ml/kg (RIC 1.44-1.84) y la mediana de frecuencia de oscilación fue de 16Hz (RIC 15-18). El V_{thf} ajustado por peso no se relacionó con la edad gestacional, el uso de corticoides antenatales o la presencia de corioamnionitis, y sí se relacionó inversamente con la frecuencia empleada.
2. En el segundo se incluyeron 27 pacientes, con una mediana de edad gestacional de 24 semanas (RIC 23-25). Se realizaron maniobras de reclutamiento, con una mediana de presión media en la vía aérea (mPaw) inicial de 11 cmH₂O (RIC 10-13), una mediana de presión de apertura durante el reclutamiento de 14 cmH₂O (RIC 12-16) y una mediana de presión óptima de 12 cmH₂O (RIC 10-14, p-valor <0.01). Las maniobras de reclutamiento se asociaron con una mejoría en la oxigenación (FiO₂ 65.0 vs 45.0, p-valor <0.01, SpO₂/FiO₂ ratio 117 vs 217, p-valor <0.01). ΔPhf disminuyó de forma significativa durante el reclutamiento pulmonar

(amplitud media 23.0 vs. 16.0, p-valor <0.01), demostrándose la utilidad de la monitorización de este parámetro como medida de reclutamiento pulmonar.

3. En el tercer estudio, se incluyeron 216 pacientes con una mediana de edad gestacional de 26 semanas (RIC 25-28). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre las dos cohortes de estudio, pero aquellos pacientes que recibieron la estrategia protectora de ventilación (Cohorte 2) tuvieron una mayor supervivencia libre de displasia broncopulmonar 2-3 (odds ratio ajustada, OR 2.93, intervalo de confianza, IC 95%, 1.41-6.05). A los dos años de edad corregida, aquellos pacientes en la Cohorte 2 también tuvieron una mayor supervivencia libre de tratamiento respiratorio basal y de ingresos de causa respiratoria, comparados con la cohorte basal (OR ajustada 2.33, CI95% 1.10-4.93). No se encontraron diferencias en el desarrollo neurológico.

Conclusiones.

1. La modalidad VAFO-VG permite alcanzar una ventilación adecuada y estable con volúmenes tidales de alta frecuencia muy bajos empleando frecuencias de oscilación altas.
2. Las maniobras de reclutamiento pulmonar son seguras, necesarias y efectivas para mejorar la oxigenación de los pacientes prematuros ventilados en VAFO-VG manteniéndose el volumen residual pulmonar y llevando este a la zona de seguridad para reducir el trauma. Estas maniobras pueden ser guiadas por los cambios en la amplitud de presión oscilatoria (ΔP_{hf}), correlacionándose con la mejoría en la oxigenación y la reducción de las necesidades de oxigenoterapia.

3. El uso de una estrategia de ventilación protectora con VAFO-VG puede ser una intervención útil de mejora de la calidad asistencial, mejorando los resultados respiratorios a las 36 semanas y a los dos años de edad corregida.

Abstract

Background.

Preterm newborns often present a respiratory distress syndrome that requires the use of ventilatory support. Invasive mechanical ventilation is usually reserved for infants with severe respiratory distress syndrome that cannot be managed with non-invasive mechanical ventilation. The use of positive pressure through the endotracheal tube on an immature lung results in lung injury and abnormal development, which along with lung immaturity is the main pathogenic factor causing bronchopulmonary dysplasia (BPD). High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee (HFOV-VG) has been recently used as a rescue therapy and might lead to lower rates of death and bronchopulmonary dysplasia, especially when using low tidal volumes and high oscillatory frequencies. Previous studies in experimental models and animals have shown that HFOV-VG can effectively ventilate and oxygenate while hypothetically providing a more protective ventilation to the immature lung. The general aim of this dissertation is to study protective ventilation strategies with HFOV-VG in clinical practice, and the specific aims are to define parameters leading to adequate ventilation when using high oscillatory frequencies; studying oxygenation changes and recruitment maneuvers and analyzing the changes that they make in the ventilator-adjusted parameters; and analyzing the impact of a protective ventilation strategy on preterm infants' respiratory outcomes.

Methods.

Three studies are presented in this dissertation, all of them were conducted in a high complexity neonatology department (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) and all of them were approved by the Hospital Research Ethics Committee.

1. The first study was a retrospective cohort study, including preterm infants born at less than 32 weeks of gestation, born between 2016 and 2020 with severe respiratory insufficiency needing HFOV-VG. Patients were ventilated following a standard mechanical ventilation protocol aiming for low high-frequency tidal volumes and high oscillatory frequencies to maintain adequate CO₂ washout. Clinical data, perinatal characteristics and high-frequency parameters corresponding with adequate and stable ventilation were recorded and analyzed.
2. The second study was a prospective observational cohort study, which included preterm newborns (born at less than 37 weeks) with respiratory insufficiency who required early rescue HFOV-VG during the first 28 days since birth, between September 2020 and February 2022. Lung recruitment maneuvers were described and changes in amplitude (Δ Phf) and other ventilatory parameters were analyzed, demonstrating a high correlation between decrease in amplitude after lung recruitment together with an improve in oxygenation and a decrease in oxygen therapy.
3. The third study is a prospective, quality improvement study, conducted between 2012 and 2018 and including infants born at less than 32 weeks of gestation who required invasive mechanical ventilation. A new ventilation respiratory care

bundle, with HFOV-VG as early rescue therapy using low high-frequency tidal volumes (V_{thf}) and higher frequencies (15-20Hz) was introduced, and two cohorts of patients (before and after implementation of the bundle) were compared in terms of clinical outcomes at 36 weeks and 2 years of corrected age.

Results.

1. In the first study, 116 patients were included with a median gestational age of 25 weeks (interquartile range, IQR, 24-27). Median high-frequency tidal volume was 1.63ml/kg (IQR 1.44-1.84) and median frequency was 16Hz (IQR 15-18). Weight-adjusted tidal volumes did not depend on gestational age, antenatal corticosteroids nor chorioamnionitis, and were inversely correlated with frequencies.
2. In the second study, 27 patients were included, with a median gestational age of 24 weeks (IQR 23-25). Recruitment maneuvers were performed, median baseline mean airway pressure (mPaw) was 11 cmH₂O (IQR 10-13), median critical lung opening mPaw during recruitment was 14 cmH₂O (IQR 12-16) and the median optimal mPaw was 12 cmH₂O (IQR 10-14, p-value <0.01). Recruitment maneuvers were associated with an improvement in oxygenation (FiO₂ 65.0 vs 45.0, p-value <0.01, SpO₂/FiO₂ ratio 117 vs 217, p-value <0.01). ΔP_{hf} decreased significantly after lung recruitment (mean amplitude 23.0 vs. 16.0, p-value <0.01).
3. In the third study, 216 patients were included, with a median gestational age of 26 weeks (IQR 25-28). There were no significant differences in survival between

the groups, but patients with the protective ventilation strategy (Cohort 2) had higher survival without bronchopulmonary dysplasia 2-3 (adjusted odds ratio, aOR, 2.93, confidence interval, CI 95%, 1.41-6.05). At 2 years of corrected age, patients in Cohort 2 also had a higher survival free of baseline respiratory treatment and hospital respiratory admissions than the control group (aOR 2.33, CI 95% 1.10-4.93, p=0.03). The results did not suggest significant differences in neurologic development.

Conclusions.

1. HFOV-VG can reach adequate and stable ventilation with low V_{thf} when using high oscillatory frequencies, providing a feasible ventilation strategy.
2. Lung recruitment maneuvers are safe, necessary and effective in improving oxygenation and can be effectively guided by changes in ΔP_{hf} on HFOV-VG.
3. The use of a lung-protective HFOV-VG strategy can be a useful quality improvement intervention, leading to better pulmonary outcomes at 36 weeks and an additional improved respiratory prognosis at two years of age.

Introducción

Distrés respiratorio de la prematuridad y displasia broncopulmonar.

Cada año nacen en el mundo alrededor de 15 millones de recién nacidos prematuros [1]. Pese a los importantes avances en el cuidado respiratorio de estos pacientes en las últimas décadas y la mejora de la supervivencia global [2–4], el distrés respiratorio de la prematuridad es la principal causa de morbilidad en esta población [5], y la mortalidad secundaria sigue siendo alta en el grupo de recién nacidos más inmaduros [6].

En nuestro país, la prematuridad afecta cada año a más de 20.000 recién nacidos, de los cuales unos 3000 son menores de 32 semanas de edad gestacional, y unos 1000 menores de 1000 gramos y/o de menos de 28 semanas de gestación [7], encontrándose entre estos últimos el grupo de mayor riesgo de sufrir mortalidad y secuelas. De entre estas últimas, las secuelas respiratorias son las más frecuentes, y tras las alteraciones en el desarrollo neurológico son la segunda mayor preocupación en la evolución a medio-largo plazo de los pacientes prematuros desde el punto de vista de los padres [8]. Por esta razón, las estrategias dirigidas a disminuir la mortalidad y morbilidad neurológica y respiratoria continúan siendo prioritarias en nuestro país, con el objetivo de mejorar sustancialmente estos indicadores a lo largo de los próximos años.

La principal secuela respiratoria de los recién nacidos prematuros, sobre todo en los menores de 28 semanas de edad gestacional, es la displasia broncopulmonar (DBP), cuya historia natural evoluciona típicamente desde el distrés respiratorio de la prematuridad en los neonatos más inmaduros. Pese a que existen diversas definiciones sobre esta entidad, la más extendida en nuestro medio y reconocida por la Sociedad Española de Neonatología [9] es la que define clínica y fisiológicamente la displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad postmenstrual como la necesidad de soporte respiratorio durante más de 28 días [10] , estratificando su gravedad según el soporte requerido en ese momento y dividiéndola así en leve, moderada y grave, confirmando la necesidad de oxígeno en cánulas nasales tras la realización de un test de reducción de oxígeno [11]. En clasificaciones más recientes (cuya nomenclatura no se utilizará aquí), se ha dejado de considerar la necesidad de soporte a los 28 días y se han pasado a definir los grados 1, 2 y 3 en función del soporte respiratorio a las 36 semanas [12].

La prevención de la displasia broncopulmonar tiene especial relevancia en el pronóstico de estos pacientes, puesto que los recién nacidos con esta patología no solo tienen peor función pulmonar y mayor mortalidad y morbilidad respiratoria a largo plazo, sino también mayor riesgo de discapacidad intelectual, problemas motores, visuales y auditivos [13].

	<32 semanas de EG	≥32 semanas de EG
DBP Leve (DBP 1)	O ₂ suplementario durante >28 días, respirando aire ambiente a las 36 semanas de EPM o al alta*.	O ₂ suplementario durante >28 días, respirando aire ambiente al alta o a los 56 días del nacimiento*.
DBP moderada (DBP 2)	O ₂ suplementario >28 días, FiO ₂ <30% a las 36 semanas de EPM o al alta*.	O ₂ suplementario >28 días, FiO ₂ <30% al alta o a los 56 días*.
DBP grave (DBP 3)	O ₂ suplementario >28 días, FiO ₂ ≥30% o presión positiva (CPAP) o VM a las 36 semanas de EPM o al alta*.	O ₂ suplementario >28 días, FiO ₂ ≥30% o presión positiva (CPAP) o VM al alta o a los 56 días*.

Tabla 1. Definición de displasia broncopulmonar según Jobe y Bancalari [10], adaptada del consenso de la Sociedad Española de Neonatología [9]. EPM: edad postmenstrual.

VM: ventilación mecánica. *Lo que ocurra antes.

Aunque de etiología multifactorial, la displasia broncopulmonar [14,15] se relaciona fundamentalmente con la inmadurez pulmonar, sobre la que se añade el efecto de otros factores postnatales entre los que se encuentra el daño asociado a la ventilación mecánica que en muchas ocasiones requieren estos pacientes, fundamentalmente los más inmaduros. Los pulmones de los recién nacidos prematuros todavía no han alcanzado al nacimiento las últimas fases (sacular y alveolar, Figura 1) de su desarrollo [16], lo que condiciona una simplificación de la arquitectura alveolar y una alteración en el desarrollo postnatal, en los que diversos factores modificadores van a hacer que este desarrollo no pueda ser comparable al que tendría lugar en condiciones fisiológicas intrauterinas [17,18]. Histológicamente, la displasia broncopulmonar de los

pacientes más inmaduros, que representa el fenotipo más típico en la actualidad, se caracteriza por una reducción significativa del grado de alveolarización con espacios aéreos simplificados y dilatados, estructuras capilares dismórficas y un grado variable de inflamación intersticial y fibrosis alveolar [19].

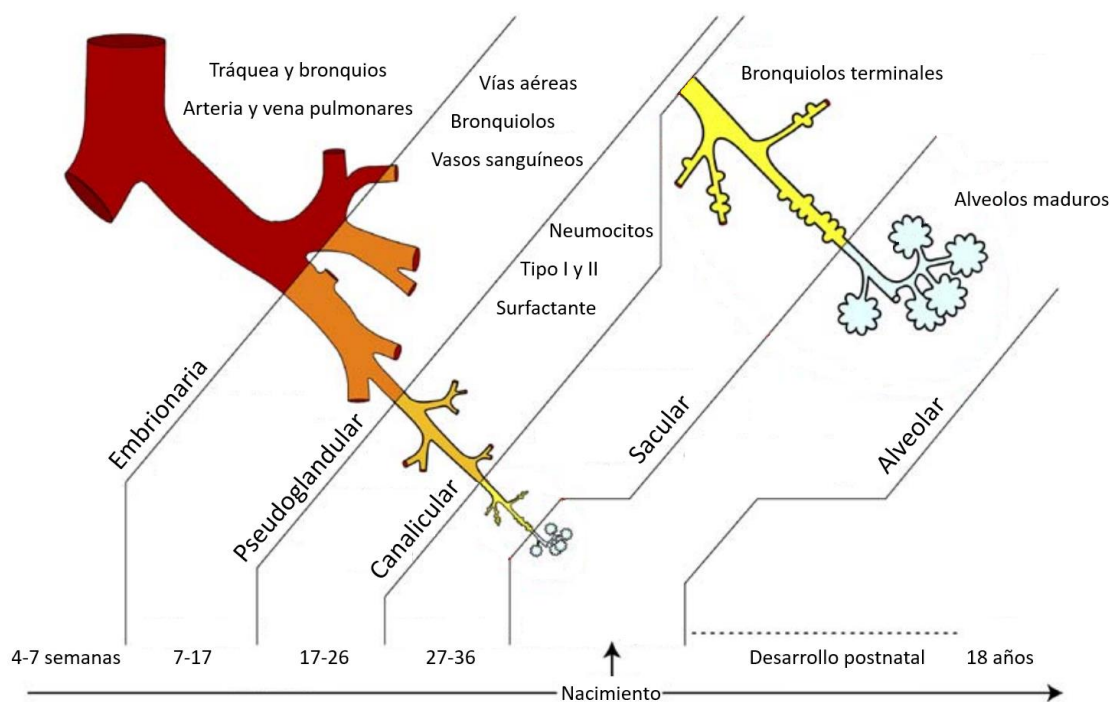


Figura 1. Fases del desarrollo pulmonar fetal. Reproducido con permiso de Kajekar et al., Pharmacol Ther 2007 [20].

Al nacimiento y debido a su inmadurez, estos alveolos simplificados son más vulnerables a la sobredistensión alveolar secundaria a los volúmenes entregados durante la ventilación mecánica invasiva y al daño producido por la apertura y cierre continuos de sus alveolos, que producen respectivamente los llamados volutrauma y

atelectotrauma. Estos factores mecánicos, unidos a cascadas inflamatorias, contribuyen a generar el llamado 'daño pulmonar asociado a ventilación mecánica' (VILI) que se establece fundamentalmente en los primeros días y semanas de ventilación mecánica condicionado por el distrés respiratorio de la prematuridad y que en última instancia es otro de los principales determinantes de la displasia broncopulmonar [21].

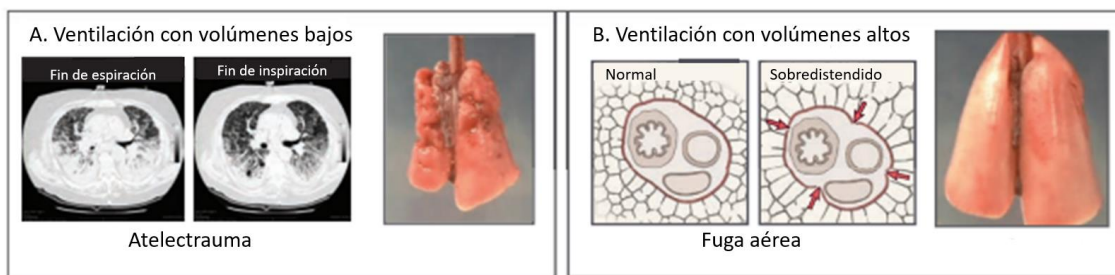


Figura 2. Atelectotrauma y volutrauma en ventilación mecánica. Reproducido con permiso, Slutsky et al. 2013 [22] (Copyright Massachusetts Medical Society)

Dado que el principal factor patogénico de base es la inmadurez pulmonar, la principal intervención para evitar la displasia broncopulmonar radica en la prevención del parto prematuro [23], cuya etiología y fisiopatología todavía es poco conocida, mediante políticas de salud pública y prevención secundaria. Sin embargo, las tasas de prematuridad extrema se han mantenido estables a lo largo de las últimas décadas [24], y el aumento de la supervivencia global en las edades gestacionales más extremas ha aumentado el número total de recién nacidos en riesgo. Dado que una vez se ha producido el parto prematuro la inmadurez pulmonar es un factor poco modificable, la mayoría de las intervenciones dirigidas a la prevención de la displasia broncopulmonar,

tanto más clásicas [25] como más novedosas [26], se basan en frenar la cascada inflamatoria y evitar en lo posible el daño asociado a ventilación mecánica, especialmente durante la fase más aguda del distrés respiratorio, en la que se inician los mecanismos de daño que una vez establecidos van a ser muy difíciles de contrarrestar. Dentro de este grupo, las intervenciones dirigidas a la prevención de la displasia broncopulmonar que han demostrado evidencia científica a su favor incluyen el tratamiento precoz con surfactante intratraqueal, la alimentación con lactancia materna [27], los corticoides sistémicos postnatales [28], el tratamiento con cafeína [29,30], y el empleo de estrategias ventilatorias encaminadas a reducir el daño inducido por la ventilación mecánica [31].

Fundamentos de la ventilación de alta frecuencia. Modalidades:

Con el objetivo de disminuir los mecanismos del daño pulmonar asociado a ventilación mecánica que llevan a favorecer el desarrollo de displasia broncopulmonar, en las últimas décadas se han desarrollado estrategias de ventilación que tratan de apoyar la oxigenación y ventilación de los recién nacidos prematuros causando el menor daño pulmonar posible y permitiendo su desarrollo postnatal. La principal intervención que ha demostrado disminuir las tasas de DBP ha sido el uso generalizado de ventilación no invasiva, fundamentalmente presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y la ventilación mecánica no invasiva nasal (VMNI), como estrategias primarias de soporte respiratorio en el distrés respiratorio de la prematuridad desde el nacimiento [32]. Evitar la intubación se ha convertido en la principal intervención que ha demostrado evidencia sobre la reducción de muerte o displasia broncopulmonar en prematuros [33].

Sin embargo, y pese al aumento del uso de estrategias no invasivas en recién nacidos prematuros en nuestro medio [34], un porcentaje significativo de los recién nacidos extremadamente prematuros todavía requieren intubación y ventilación mecánica invasiva, en ocasiones prolongada, durante las primeras etapas de su desarrollo postnatal [35], debido a la mayor gravedad del distrés respiratorio o a la incapacidad de mantener el esfuerzo respiratorio. La necesidad de ventilación mecánica invasiva en este grupo de pacientes más inmaduros actúa a la vez como factor causal de daño e inflamación pulmonar y como marcador de mayor patología pulmonar de base, y por tanto este es el grupo de pacientes en el que es más necesario buscar mecanismos para proteger el tejido pulmonar, disminuir el daño asociado a ventilación y la cascada

inflamatoria en los pacientes que requieren intubación. Entre las estrategias protectoras de ventilación invasiva convencional, la utilización de surfactante precoz [36] y la ventilación con volumen garantizado o volumen objetivo [37] son las intervenciones que han demostrado disminuir las tasas de mortalidad o DBP. Sin embargo, los mecanismos de sobredistensión regional [38], las atelectasias [39] y el daño enfisematoso [40] todavía ocurren cuando utilizamos surfactante y cuando empleamos volúmenes fisiológicos (4 a 6 ml/kg de peso) en ventilación mecánica convencional (VMC), incluso cuando ésta se utiliza durante periodos cortos de tiempo.

Con el objetivo de garantizar una ventilación y oxigenación adecuadas a la vez que intentamos minimizar el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica, en las últimas décadas se ha generalizado el uso de la ventilación mecánica de alta frecuencia. Esta modalidad de ventilación, utilizada por primera vez en los años 70, se basa en el uso de frecuencias respiratorias suprafisiológicas (>180 respiraciones por minuto) con volúmenes tidal inferiores al espacio muerto anatómico (<2.7 ml/kg), manteniendo una presión de distensión continua en la vía aérea [41]. Existen varios tipos de ventilación de alta frecuencia, entre los que, en el momento actual, hay disponibles dos modalidades que hayan probado seguridad y eficacia en la ventilación de recién nacidos.

La **ventilación de alta frecuencia tipo jet** se basa en el empleo de pulsos cortos de gas humidificado y caliente que se inyectan a gran velocidad desde una válvula a la vía aérea a través de un inyector estrecho conectado al tubo endotraqueal. Estos pulsos

de aire, con una frecuencia de 240-660 por minuto (4-11 Hz), unos tiempos inspiratorios cortos (0.02-0.034 segundos) y controlados por presiones similares a las de la ventilación convencional, se transmiten por el centro de la vía aérea mediante flujo laminar penetrando a través del espacio muerto, a la vez que otro flujo de aire asciende de forma pasiva por la parte periférica de la vía aérea en forma de flujo espiral, permitiendo, teóricamente, la entrada de flujo central continuo de O₂ y lavado también continuo de CO₂ a través del flujo espiral periférico [42]. La espiración es pasiva y los tiempos espiratorios son largos. Estos ventiladores, entre los que actualmente únicamente está disponible el Life Pulse (Bunnell Inc, Salt Lake City, Utah) se conectan en serie a otro ventilador convencional, que genera la PEEP basal y en ocasiones proporciona un número reducido (entre 2 y 5/ minuto) de respiraciones convencionales que tienen como objetivo mantener el reclutamiento pulmonar.

Esta modalidad presentó resultados prometedores en estudios de los años 90 respecto a enfermedad pulmonar crónica [43], ha demostrado ser más eficiente que otros modos de ventilación en estudios animales [44] y es utilizada en algunos centros de Norteamérica como ventilación de primera elección en prematuros extremos con buenos resultados [45,46]. Como estrategia de rescate es especialmente interesante por sus tiempos espiratorios largos en casos de atrapamiento aéreo, neumotórax y enfisema intersticial. Sin embargo, la literatura reciente sobre sus resultados es escasa y no existen estudios que hayan comparado clínicamente ventilación de alta frecuencia tipo jet con ventilación de alta frecuencia oscilatoria [47]. En la actualidad esta modalidad no se encuentra disponible en nuestro país.

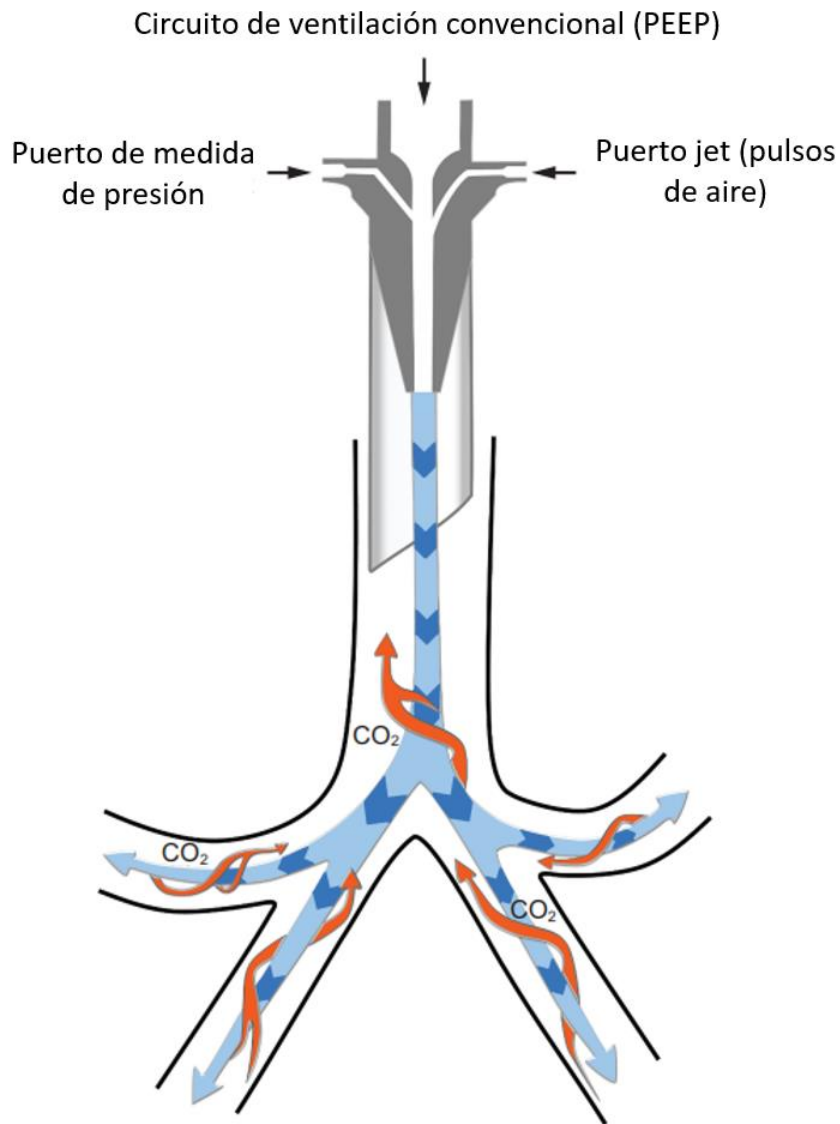


Figura 3. Mecanismo de intercambio de gas durante la ventilación de alta frecuencia tipo jet. Los pulsos de aire generados se transmiten desde un inyector a la parte central de la vía aérea, mientras el flujo espiratorio asciende en espiral de forma pasiva a través de la periferia de la vía aérea. El ventilador convencional, colocado en serie, mantiene la PEEP. Reproducido con permiso, Miller AG et al. Respiratory Care 2021[48]

La segunda modalidad de ventilación de alta frecuencia, en la que está centrada esta tesis, es la **ventilación de alta frecuencia oscilatoria** (VAFO). En esta modalidad ventilatoria, el respirador genera una onda de presión sinusoidal alrededor de la presión de distensión media, generando un desplazamiento activo de aire bifásico [49], es decir, con una inspiración y espiración activas que permiten tiempos inspiratorios y espiratorios muy cortos y frecuencias, en general, superiores a las generadas en otras modalidades, entre 3 y 20 Hz. Existen varios dispositivos que ofrecen la posibilidad de ventilar pacientes neonatales, pero sus características oscilatorias y capacidad de transmitir presiones y amplitudes a la vía aérea distal son variables [50,51]. Originalmente, en los ventiladores clásicos, esta onda sinusoidal y desplazamiento de aire eran generados por el efecto de un pistón o una membrana en el flujo continuo de aire del respirador; sin embargo, en los ventiladores actuales híbridos (válidos tanto para VMC como para VAFO) la onda sinusoidal proviene de flujos de aire y presiones opuestas limitadas por la válvula espiratoria asistida por efecto Venturi [51].

La fisiología del transporte de gas al espacio alveolar en ventilación de alta frecuencia oscilatoria es compleja y no del todo conocida. Los mecanismos de intercambio de aire en la vía aérea en ventilación convencional requieren de volúmenes tidales superiores al espacio muerto para lograr ventilar las vías aéreas distales y los alveolos, y por tanto no aplican a la ventilación con volúmenes infrafisiológicos, aunque las frecuencias sean mayores. Los trabajos de Slutsky et al. describen distintos tipos de mecanismos, probados en modelos animales y experimentales, que pueden jugar un papel en este intercambio de gas en las vías aéreas [52–56]:

1) El mecanismo de **convección**, flujo convectivo o transporte directo de aire al alveolo, típico de VMC, predomina en la parte más proximal de la vía aérea, pero no es capaz de ventilar el pulmón en su totalidad al ser el volumen entregado menor al espacio muerto anatómico. Las unidades alveolares más cercanas a la carina sí podrían ventilarse de forma directa por este flujo directo, siendo este mecanismo más significativo cuando el volumen tidal de alta frecuencia se acerca al volumen de espacio muerto, y teniendo menos importancia cuanto menores son los volúmenes empleados.

2) El **flujo turbulento inspiratorio** en la vía aérea superior puede generar una mezcla rápida de aire mayor a la generada con el flujo laminar típico de la VMC, favoreciendo el intercambio lateral de gases de unas unidades a otras, y aumentando el intercambio total por mecanismo de convección anteriormente descrito.

3) El **intercambio de gas cardiogénico** consiste en el movimiento de aire secundario a los cambios de presión provocados por las contracciones del músculo cardíaco, que se encuentra en relación directa con la vía aérea y que también aumenta, como los dos mecanismos anteriores, el intercambio por convección.

4) La **asimetría axial en las velocidades de gas inspiratoria y espiratoria**, típica de la mecánica de fluidos a través de sistemas que se bifurcan, puede generar flujos diferentes en la misma vía aérea, de tal forma que justo después de cada bifurcación bronquial el aire inspiratorio penetra a mayor velocidad por la parte interna del bronquio bifurcado, mientras la velocidad espiratoria se mantiene constante, generando un transporte de gas neto hacia la vía aérea distal durante la inspiración y hacia el exterior durante la espiración.

5) El mecanismo conocido como **pendelluft** consiste en el desplazamiento de aire entre unidades alveolares con distinta constante de tiempo. Así, al final de la inspiración, las unidades alveolares que más rápido se han llenado de aire tienden a ceder este a aquellas que todavía se están llenando y que, por tanto, tienen menores presiones. Este mecanismo es más importante cuanto más heterogéneo es el pulmón en términos de complianza y resistencia, puesto que en esos casos habrá más unidades alveolares con mayores diferencias en sus constantes de tiempo y, por tanto, mayor intercambio lateral entre ellas.

6) La **difusión** o desplazamiento pasivo de moléculas de CO_2 y O_2 por mecanismos de movimiento browniano es el mecanismo que predomina en la parte más distal del sistema respiratorio. En estas zonas distales, el área total de sección transversal de las vías aéreas es mucho mayor que en la zona proximal, y el flujo de aire es por tanto mucho menor, por lo que casi todo el intercambio que tiene lugar lo hace a partir de

estos mecanismos de difusión. Esta difusión viene determinada precisamente por el área total de sección transversal de la vía aérea y el gradiente de concentración de ambos gases, según la ecuación de Fick.

$$J = -D \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

Ecuación de Fick. El flujo (J) definido como átomos por centímetro cuadrado de sección transversal y por segundo, depende del coeficiente de difusión (D) y del gradiente de concentración ($\frac{\Delta c}{\Delta x}$).

7) La **dispersión de Taylor**, o flujo laminar con transporte lateral, mezcla los mecanismos anteriormente descritos de flujo por convección/laminar y difusión. Así, la velocidad de flujo laminar en las vías aéreas es mayor en la parte central del conducto que en la periferia, generando un desplazamiento neto de gas oxigenado que entra más directamente hacia las vías distales (dispersión longitudinal), de forma similar a como describíamos en la ventilación jet. Este aire oxigenado, por gradiente de concentración, difunde moléculas de oxígeno hacia la periferia de esta vía aérea (dispersión radial), generando un intercambio que, junto a la dispersión longitudinal, para algunos autores, puede constituir junto con la difusión el mecanismo responsable de mayor transporte de gas en ventilación de alta frecuencia.

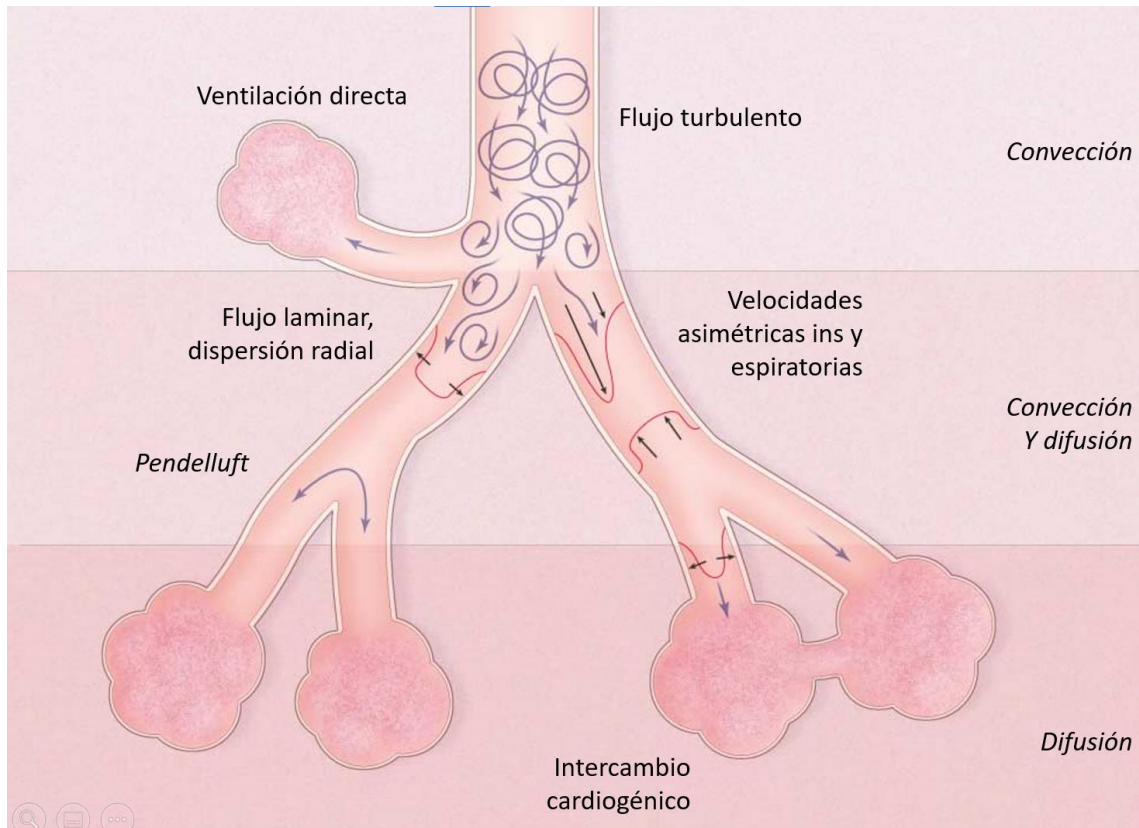


Figura 4. Mecanismos de intercambio gaseoso en ventilación de alta frecuencia oscilatoria. Reproducido con permiso, Slutsky et al. 2002 [55] (Copyright Massachusetts Medical Society)

Parámetros de oxigenación y ventilación en VAFO

Los mecanismos de intercambio gaseoso descritos en el anterior apartado dotan a la ventilación de alta frecuencia oscilatoria de una serie de particularidades que hacen que las estrategias y los parámetros dirigidos a optimizar la ventilación o la oxigenación de los recién nacidos conectados a esta modalidad ventilatoria no sean directamente comparables a los utilizados en la ventilación mecánica convencional.

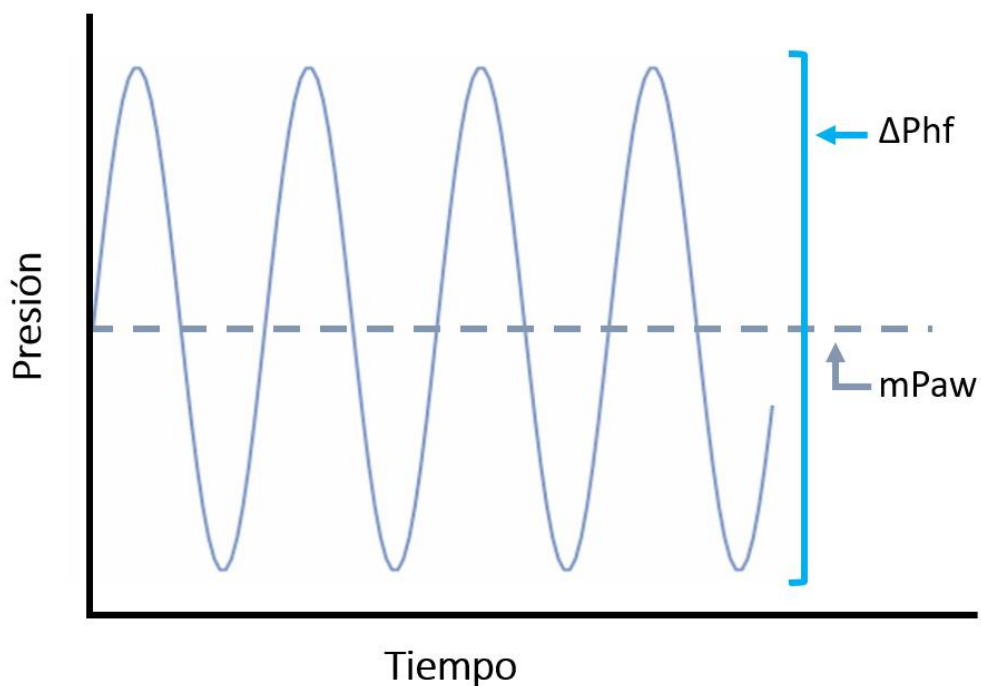


Figura 5. Curva presión-tiempo en ventilación de alta frecuencia oscilatoria. ΔPhf : amplitud de presión oscilatoria. mPaw: presión media en la vía aérea. Fuente: elaboración propia.

La oxigenación en ventilación de alta frecuencia oscilatoria viene condicionada por dos parámetros independientes: la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y la presión de distensión continua en la vía aérea, también llamada presión media (mPaw).

La FiO_2 actúa en la oxigenación de la misma forma que en VMC, aumentando la PaO_2 o la saturación de una forma más o menos lineal siempre que no existan alteraciones subyacentes (shunt o problemas en el cociente ventilación perfusión). La presión de distensión o presión media, sin embargo, supone una de las diferencias fundamentales con la ventilación convencional: mientras que en ésta la presión media depende de una presión al final de la espiración y una presión inspiratoria entre las que puede haber grandes diferencias, en VAFO la presión media se mantiene constante a lo largo de todo el ciclo respiratorio, con el objetivo de optimizar el volumen pulmonar, manteniendo los alveolos abiertos de forma constante evitando la sobredistensión y consiguiendo así reducir el posible daño asociado a ventilación mecánica y el shunt intrapulmonar. Así se mejora el intercambio gaseoso [49] y se optimiza la relación ventilación-perfusión, consiguiendo una distribución más homogénea del oxígeno en el tejido pulmonar [57]. Para conseguir esta protección pulmonar y mantener la oxigenación en niveles óptimos, como se describe más adelante, es fundamental mantener el pulmón reclutado con el mayor número de alveolos abiertos. Clásicamente, y dado que existe una relación clara entre ambos, la oxigenación se ha utilizado como principal marcador de reclutamiento pulmonar [58], pero esta relación es imperfecta y

no siempre es inmediata [59], existiendo otros marcadores que quizás puedan indicarnos de manera más fiable cuándo logramos alcanzar el reclutamiento pulmonar óptimo [60].

La ventilación, es decir, el aclaramiento de dióxido de carbono del aire alveolar, está determinada por el volumen tidal de alta frecuencia (V_{thf}) y la frecuencia respiratoria de oscilación (f) que, sin embargo, se relacionan entre sí de forma diferente a como lo hacen en ventilación convencional. En ventilación mecánica convencional, la ventilación es directamente proporcional al volumen minuto, que es el producto del volumen corriente por la frecuencia respiratoria. En ventilación de alta frecuencia, sin embargo, esta relación es más compleja.

El parámetro clave para cuantificar el aclaramiento de CO_2 en VAFO es el coeficiente de difusión de CO_2 (DCO_2) [61]. Este parámetro se corresponde con el producto del cuadrado del volumen tidal de alta frecuencia (V_{thf}) y la frecuencia respiratoria de oscilación en hercios (Hz):

$$DCO_2 = V_{thf}^2 \times f$$

Al estar elevado al cuadrado, el V_{thf} será el parámetro que más contribuirá al lavado de CO_2 [62], y ya no será por tanto igual de proporcional a los aumentos de volumen corriente y de frecuencia como ocurre en ventilación convencional. Esta relación se mantiene de forma más o menos constante a lo largo de las frecuencias empleadas en VAFO en la práctica clínica habitual y, aunque puede no ser del todo correcta para las frecuencias más altas [63], es una buena referencia para calcular o aproximar el aclaramiento de CO_2 en los pacientes en VAFO.

Sin embargo, los respiradores clásicos de VAFO no permiten mantener un volumen tidal de alta frecuencia V_{thf} fijo, y los aumentos de frecuencia no se acompañan de aumentos de ventilación o aclaramiento de CO_2 , lo que tiene su explicación en la relación entre la frecuencia programada y el V_{thf} entregado. Así, en estos respiradores tradicionales, el V_{thf} no es un parámetro programado (y en muchos de ellos ni siquiera medido) sino que es directamente proporcional a la amplitud de presión oscilatoria y el tiempo inspiratorio, e inversamente proporcional a la frecuencia en Hz. Por tanto, en estos respiradores clásicos, el volumen puede aumentarse aumentando ΔP_{hf} o disminuyendo la frecuencia, pero no programarse directamente. Aumentos en la frecuencia, al disminuir el tiempo inspiratorio, provocan una disminución del V_{thf} entregado, y como este está elevado al cuadrado en la fórmula de DCO_2 , el aumento de ventilación secundario a una mayor frecuencia se ve siempre contrarrestado por una disminución paralela del V_{thf} que influye más en la DCO_2 que el cambio original de frecuencia. Este fenómeno se mantiene en todos los respiradores que utilizan VAFO sin volumen garantizado, en los que el V_{thf} entregado depende de

estos dos parámetros y de las características del sistema respiratorio del paciente, que son variables a lo largo del tiempo.

La mecánica respiratoria del paciente prematuro está sujeta a variaciones frecuentes, especialmente en las fases iniciales del distrés respiratorio; estos cambios importantes en las características del sistema respiratorio en poco tiempo pueden generar, con la misma ΔP_{hf} y frecuencia, importantes cambios en el volumen entregado a lo largo del tiempo produciendo inestabilidad clínica, tendencia a la hipocapnia e hipercapnia, y dificultades prácticas a la hora de mantener una ventilación estable. Es por esto que poder fijar y asegurar el V_{thf} supone un avance tan interesante, ya que permite asegurar los efectos beneficiosos de esta estrategia ventilatoria con el uso de un volumen tidal realmente por debajo del espacio muerto y facilita el manejo clínico, manteniendo la ventilación estable a pesar de los cambios en la mecánica pulmonar.

Pese a que la ventilación de alta frecuencia mostró resultados prometedores en algunos estudios clínicos en población neonatal, tanto en la menor incidencia de enfermedad pulmonar aguda y crónica [64–67] como en la mejoría de la función pulmonar respecto a la ventilación convencional [68], un trabajo encontró mayor incidencia de complicaciones neurológicas [69] y la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados realizados comparando VAFO con VMC no encontraron beneficio [70–78]. El metaanálisis de F Cools et al. publicado en Lancet en 2010 [79] afirmó que no había beneficio en el uso de ventilación de alta frecuencia, y aunque una revisión sistemática

Cochrane del mismo grupo de autores [80] describió que existía una pequeña reducción en las tasas de displasia broncopulmonar con esta estrategia, la inconsistencia de los diferentes estudios hizo que los resultados no fueran concluyentes. Los dos ensayos con más peso en ese metaanálisis, publicados a la vez en 2002 en *New England Journal of Medicine*, encontraron resultados contradictorios: mientras que Courtney et al. [81] sí demostraron un pequeño beneficio con el uso de ventilación de alta frecuencia frente al uso de ventilación convencional, consistente en la extubación más precoz y 46 vs 57% de supervivencia sin displasia broncopulmonar definida a las 36 semanas, el estudio de Johnson et al. [73] no observó diferencias significativas entre ambas formas de ventilación sobre el riesgo de displasia broncopulmonar. En un interesante análisis de subgrupos de este ensayo, publicado como material suplementario, se observó como los pacientes ventilados con respiradores más clásicos de alta frecuencia, con mayor potencia y sin capacidad de medir volúmenes tidal, tuvieron mayor mortalidad o DBP. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes de este estudio, se observó mejora en la función pulmonar entre los 11 y los 14 años de edad [68], pero estas diferencias no persistieron al analizar los resultados entre los 16 y los 19 años [82] De forma similar, respecto a la inflamación pulmonar y daño asociado a ventilación mecánica, pese a que algunos estudios encontraron menor respuesta inflamatoria sistémica en pacientes en VAFO [74] otros no encontraron tales diferencias [83] e incluso en algún caso describieron menor inflamación en pacientes en ventilación convencional [84].

Todo ello hace que en base a estos ensayos y, sobre todo, a la falta de evidencia de mejores resultados clínicos, en ese momento no pudiese recomendarse de forma

electiva la ventilación de alta frecuencia frente a la estrategia habitual de ventilación convencional con volumen garantizado para los pacientes con distrés respiratorio de la prematuridad.

Volumen garantizado en Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria.

La combinación de volumen garantizado (VG) con ventilación de alta frecuencia oscilatoria apareció como una estrategia dirigida a mantener el V_{thf} constante a lo largo de la ventilación, permitiendo ajustar de forma independiente la frecuencia en Hz y el V_{thf} . Así, por una parte, permite mejorar el aclaramiento de CO_2 aumentando tanto el volumen como la frecuencia, y, además, el volumen entregado permanece relativamente invariable a lo largo de las respiraciones, manteniendo una ventilación constante y evitando episodios de hipercapnia o hipocapnia [85,86].

Para ello, el ventilador, empleando un sensor de alta precisión de flujo de doble hilo caliente [87], realiza una medida en tiempo real de los V_{thf} entregados y ajusta automáticamente ΔP_{hf} para mantenerlos constantes independientemente de los cambios de la mecánica pulmonar [88]. Al aumentar la frecuencia oscilatoria programada, el ventilador aumenta también la amplitud para compensar la pérdida inicial de volumen (por el efecto inversamente proporcional que tiene este cambio sobre el mismo), consiguiendo con ello que podamos modificar frecuencia y volumen de manera independiente sin que repercuta en la ventilación. La ΔP_{hf} generada por el respirador para entregar el V_{thf} programado no tiene la misma repercusión en términos de daño pulmonar que la presión empleada en ventilación convencional: en VAFO, la presión de distensión media se mantiene constante, y la amplitud alrededor de esta

presión media se modifica pero sin transmitirse directamente a las unidades alveolares distales, ya que la amplitud se atenúa a medida que avanza por el sistema respiratorio, especialmente cuando se utilizan frecuencias altas [62,89]

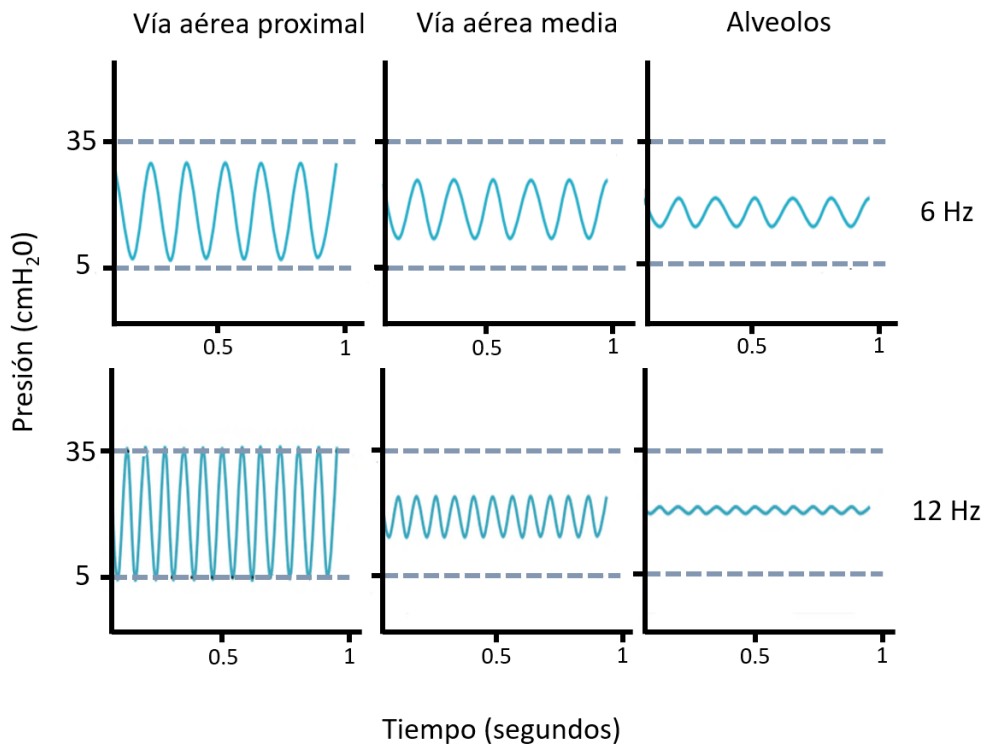


Figura 6. La amplitud de presión oscilatoria desciende a medida que avanzamos hacia zonas distales de la vía aérea y es mínima a nivel alveolar. Este fenómeno es especialmente marcado cuando se utilizan mayores frecuencias respiratorias.

Adaptado de Pillow J, 2016 [90]

La estrategia de volumen garantizado ha sido ampliamente utilizada en las últimas décadas en ventilación mecánica convencional permitiendo una mejora de los resultados respiratorios y neurológicos en recién nacidos prematuros y reduciendo no sólo la mortalidad y la DBP, sino también la hemorragia intracraneal grave y la fuga aérea [37,91]. En estos pacientes, la mejoría de los resultados se debe probablemente no sólo a la reducción de la variabilidad del volumen tidal [92], sino a la disminución del volutrauma y el daño asociado a ventilación mecánica, habiéndose demostrado la disminución de citoquinas proinflamatorias en el aspirado bronquial de neonatos ventilados con volumen garantizado respecto a ventilación controlada por presión [93].

Los pocos estudios de los que disponemos hasta el momento sobre volumen garantizado en ventilación de alta frecuencia oscilatoria en recién nacidos indican que esta estrategia de ventilación es segura [85,86,94], y los todavía más escasos datos de seguimiento que existen sugieren, aunque con un tamaño muestral muy reducido [95], que el empleo de VAFO con volumen garantizado puede llevar a una mayor supervivencia sin displasia broncopulmonar y a una menor incidencia de neumotórax. Al igual que en ventilación convencional, también se ha sugerido que la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la ventilación mecánica es menor en pacientes VAFO-VG comparados con VAFO sin VG [96]. Sin embargo, todos estos datos están limitados a pequeñas cohortes retrospectivas de pacientes, y en la literatura no existen hasta el momento artículos que describan resultados más allá de las 36 semanas de edad postmenstrual.

Estrategia de protección pulmonar: VAFO-VG con volúmenes tidal de alta frecuencia más bajos y frecuencias mayores de 15Hz

En la literatura científica no existe evidencia sobre qué frecuencias son las más adecuadas en VAFO. Los estudios clásicos han utilizado frecuencias entre 8 y 15Hz [52], e inferiores incluso en pacientes adultos [97], ya que la transmisión de la onda de oscilación y por lo tanto la eficacia de la ventilación se reduce a frecuencias más elevadas y sobre todo en vías aéreas muy ramificadas y más largas [98].

Sin embargo, la adición de VG y el desarrollo de nuevos ventiladores de alta frecuencia han permitido que sea posible aumentar las frecuencias utilizadas [62]. Esto es especialmente interesante, al menos desde el punto de vista teórico, porque aumentando más la frecuencia podemos acercarnos a la frecuencia de resonancia del sistema respiratorio de los pacientes prematuros [52].

El sistema respiratorio y la dinámica de sus gases a su través se definen por una serie de propiedades entre las que se encuentran la inercancia, la resistencia y la complianza, que cambian con la frecuencia con la que se ventila, y a las que contribuyen la vía aérea, el gas que circula a su través, el tejido pulmonar y la pared torácica [99]. La impedancia, parámetro global que resume a los anteriores, representa la barrera mecánica al flujo de gas y por tanto supone una mayor eficacia del intercambio de gas

cuanto menor es su valor [52]. A frecuencias muy bajas, el parámetro que domina el comportamiento del gas a través del sistema respiratorio es la elastancia (relación entre los cambios de volumen y presión, e inverso de la complianza), y a frecuencias muy altas la inertancia (dependiente de la inercia en el movimiento del sistema respiratorio). Existe una frecuencia determinada, denominada frecuencia de resonancia, en la cual la inertancia y la elastancia están en equilibrio y la impedancia del sistema es mínima, optimizando la mecánica respiratoria y permitiendo, al menos en teoría, una ventilación menos agresiva y menor grado de VILI.

La frecuencia de resonancia en recién nacidos prematuros es probablemente más alta que en neonatos a término y en pacientes mayores, en parte por las características intrínsecas del sistema respiratorio inmaduro y arquitecturalmente simple, con constantes de tiempo muy cortas (figura 7) pero también por el déficit de surfactante y la poca distensibilidad de estos pulmones [100]. Los estudios diseñados para definir la frecuencia de resonancia en esta población la han estimado entre 12 y 20Hz [100,101], encontrando en este intervalo, por tanto, las frecuencias óptimas para ventilar a estos pacientes. Las limitaciones de potencia de los ventiladores [51] pueden en algunas ocasiones limitar la utilización de frecuencias tan altas, pero estudios previos demuestran que es posible ventilar eficazmente a modelos animales de distrés respiratorio de la prematuridad utilizando estos parámetros [63].

En VAFO-VG, además, al aumentar la frecuencia es posible controlar y disminuir los V_{thf} de forma proporcional, permitiendo el uso de volúmenes inferiores a los utilizados en el manejo clásico de estos pacientes [102], y por lo tanto, disminuyendo también el volutrauma al que sometemos a los pulmones inmaduros, manteniendo similares presiones en la vía aérea distal y quizás contribuyendo con todo ello a disminuir el daño pulmonar asociado a ventilación mecánica y la DBP [103].

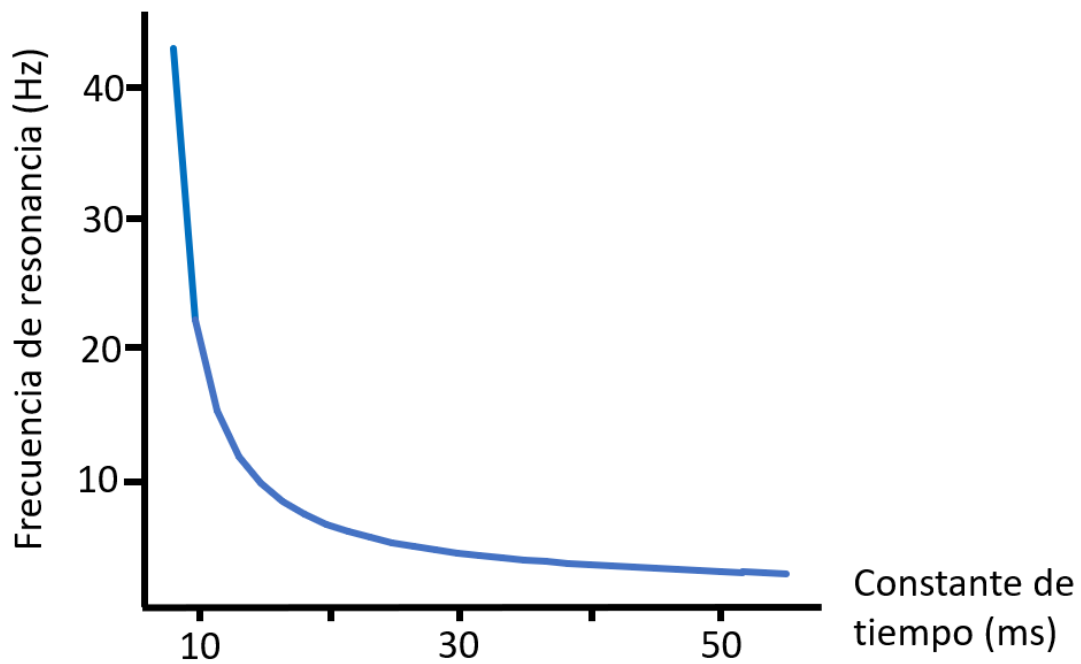


Figura 7. Efecto de la constante de tiempo (en milisegundos) del sistema respiratorio en su frecuencia de resonancia (en Hz). Adaptado de Pillow J, 2016 [90]

Más allá de la teoría, esto se ha demostrado experimentalmente en los modelos animales publicados por González-Pacheco et al. [40] en los que la inflamación pulmonar y el daño enfisematoso son menores a frecuencias mayores cuando minimizamos los volúmenes de alta frecuencia oscilatoria. Esta estrategia protectora parece prometedora y ha sido implementada en un estudio piloto previo [94], pero hasta el momento no existen suficientes datos publicados sobre su utilización en la práctica clínica.

Respecto a los volúmenes tidal de alta frecuencia a emplear, se han descrito algunas series de casos que recogen los volúmenes necesarios para lograr una ventilación adecuada en alta frecuencia con volumen garantizado [104,105], pero el número de pacientes es escaso y, en el caso de frecuencias más altas de 12 Hz, que son precisamente las que permitirían reducir aún más el V_{thf} y optimizar la protección pulmonar, la bibliografía no recoge ningún estudio publicado. Por ello, resulta interesante recoger y analizar los datos de ventilación de este grupo de pacientes para tratar de averiguar qué volúmenes y frecuencias permiten optimizar la protección pulmonar durante VAFO para tratar de disminuir el daño y las secuelas a medio y largo plazo. Esto permitiría una estandarización y mejora en el manejo en esta modalidad, unificando criterios y permitiendo una mejor valoración del impacto de esta nueva estrategia en la futura evolución pulmonar de los pacientes.

De igual manera, y pese a que, como hemos señalado, la teoría y los estudios animales respaldan esta estrategia de ventilación, tampoco hay prácticamente datos publicados sobre los resultados respiratorios de pacientes ventilados en VAFO con volumen garantizado. El seguimiento a largo plazo de pacientes incluidos en ensayos clínicos se ciñe a los publicados sobre VAFO sin volumen garantizado [65,69,82,106–109] que, como ya se ha comentado antes en esta introducción, provienen de poblaciones y contextos muy diferentes al actual, con una VAFO muy diferente a la que empleamos en la época contemporánea.

La evidencia sobre los resultados de estrategias de VAFO-VG se limita a estudios retrospectivos y observacionales con reducido número de pacientes. El primero de ellos es el estudio de Chen et al. [95] en Taiwan, que describe resultados en 34 pacientes en VAFO sin VG y 18 pacientes con VAFO-VG, encontrando mejores datos de supervivencia libre de DBP en este grupo y menores tasas de hemorragia intraventricular, aunque con un sesgo importante dado que existen diferencias en las características basales de los grupos que no se corrigieron con un análisis multivariante. El estudio de Ramos-Navarro et al. [110], en el que se incluyen datos de parte de la cohorte de pacientes del tercer artículo de esta tesis, también encontró mejores datos de supervivencia libre DBP 2-3 en la cohorte de pacientes en la que se comenzó a utilizar VAFO-VG de rescate precoz junto al uso de frecuencias elevadas para disminuir al máximo el V_{thf} empleado, comparando estos pacientes con controles históricos en los que VAFO se empleaba sin volumen garantizado.

Ambos estudios, sin embargo, se ciñen a datos a corto plazo, con muestras reducidas de pacientes seguidos únicamente hasta las 36 semanas de edad postmenstrual. No existen, previamente a la publicación de este proyecto, trabajos que describan la evolución a medio-largo plazo de pacientes ventilados con VAFO-VG y evalúen su impacto en la morbilidad respiratoria posterior al ingreso neonatal. Estos resultados son especialmente necesarios, dado que el diagnóstico de displasia broncopulmonar no deja de ser una variable subrogada que trata de predecir la enfermedad respiratoria crónica a largo plazo, pero que puede no evaluar de forma precisa el impacto de las distintas estrategias preventivas en la morbilidad respiratoria y calidad de vida real en el futuro de estos pacientes [111].

La estrategia de pulmón abierto. Maniobras de reclutamiento y ΔP_{hf}

Con el objetivo de obtener una oxigenación y ventilación óptimas y de minimizar el daño asociado a ventilación mecánica en VAFO, la llamada estrategia de pulmón abierto se ha propuesto como la estrategia óptima de ventilación en estos pacientes [112–114]. Esta estrategia consiste en ventilar en el área óptima de la curva presión-volumen del sistema respiratorio, utilizando la propiedad conocida como histéresis [115] para maximizar la complianza y mantener la presión en unos niveles que minimicen al mismo tiempo el riesgo de atelectasias y sobredistensión [116], pues ambos fenómenos contribuyen al daño asociado a ventilación mecánica [117].

El estado de pulmón abierto se suele alcanzar mediante la realización de maniobras de reclutamiento pulmonar [118,119], en las que la presión media de la vía aérea (mPaw) se aumenta de forma gradual (o brusca, en algunas ocasiones) hasta alcanzar la llamada presión crítica de apertura del sistema respiratorio. A partir de aquí, la mPaw se disminuyen de nuevo y, tras encontrar la presión crítica de cierre, se programa en el punto conocido como “presión óptima”, con el objetivo de ventilar al paciente en la rama descendente de la curva presión volumen [120,121]. De este modo, es posible aprovechar la histéresis del sistema respiratorio y la energía elástica almacenada en él tras este juego de presiones, permitiendo así mantener volúmenes óptimos y presiones de distensión mínimas para evitar tanto la sobredistensión como las atelectasias.

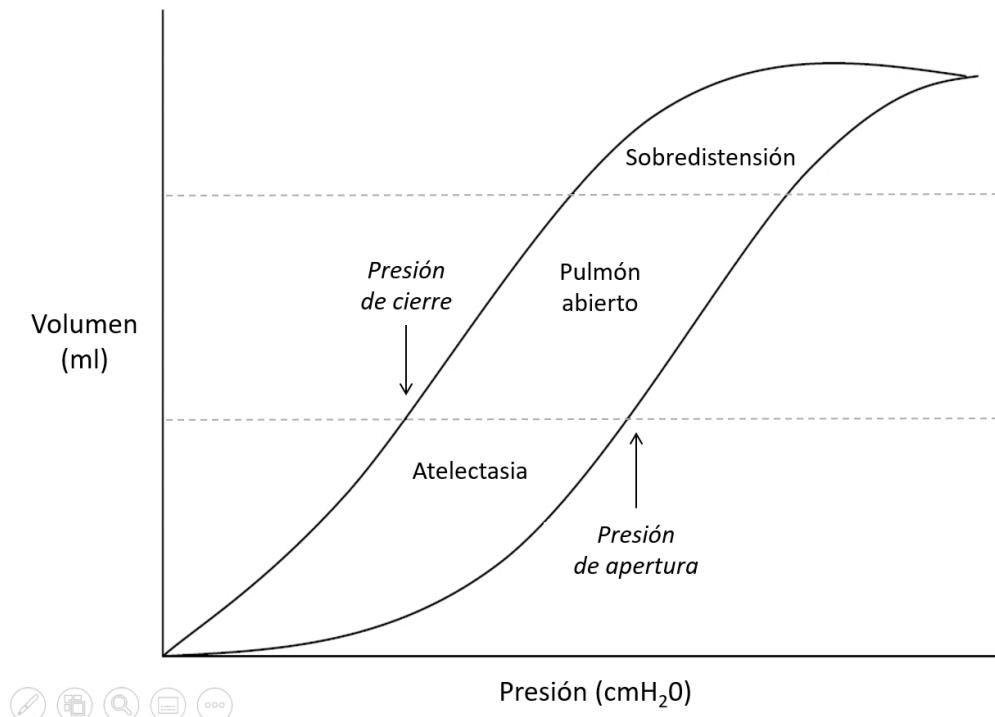


Figura 8. Curva presión volumen en estrategia de pulmón abierto. En la rama ascendente de la curva se necesitan mayores presiones medias para mantener el volumen que en la rama descendente, en la que la complianza es mayor, de acuerdo con el fenómeno conocido como histéresis. Fuente: elaboración propia

En modelos animales se han demostrado las ventajas de estas maniobras de reclutamiento pulmonar y de la estrategia de pulmón abierto [113,114] y en adultos se ha observado un probable beneficio en las tasas de mortalidad en UCI [122], pero hay muy pocos estudios que las describan de forma detallada en pacientes pediátricos [59,119] y neonatales [120], y ninguno, hasta la publicación de este trabajo, describe

maniobras de reclutamiento y estrategia de pulmón abierto en contextos de VAFO con volumen garantizado.

Una de las dificultades de la estrategia de pulmón abierto en general y de las maniobras de reclutamiento pulmonar en particular es la variabilidad en las presiones medias en la vía aérea necesarias para lograr el reclutamiento y mantener la vía aérea y los alveolos abiertos. No existe, en el momento actual, una manera práctica de medir volúmenes pulmonares de forma continua a pie de cama; y, aunque en contextos de investigación sí se han utilizado instrumentos como la tomografía eléctrica de impedancia [115] o la pletismografía [123], estos son poco prácticos en la clínica, por lo que las maniobras se guían habitualmente por cambios en la saturación transcutánea de oxígeno. La mejoría de la oxigenación se relaciona de forma más o menos fiable con la apertura alveolar, pero estos cambios en la oxigenación pueden tardar tiempo en aparecer tras llegar a la presión crítica de apertura [119]. La oxigenación, además, no depende únicamente del reclutamiento pulmonar y cambios en otras variables clínicas pueden afectar a la saturación transcutánea de oxígeno durante el reclutamiento, por lo que su sensibilidad y especificidad pueden, por tanto, ser subóptimas.

Recientemente, un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en un modelo animal [60] conectado a VAFO-VG ha demostrado que un parámetro alternativo para guiar estas maniobras de reclutamiento puede ser la amplitud de presión oscilatoria, o ΔP_{hf} . En VAFO sin volumen garantizado, el ajuste manual de la amplitud condiciona, junto con la frecuencia oscilatoria programada, el volumen entregado y por

tanto la ventilación alveolar. En VAFO-VG, en cambio, pasa a ser un valor ajustado automáticamente por el respirador, dependiente del volumen y la frecuencia programados, y, por tanto, cuando estos parámetros se mantienen estables depende únicamente de los cambios en las características de la mecánica respiratoria.

Por ello, ΔP_{hf} puede aportarnos una valiosa información durante el reclutamiento pulmonar; al alcanzar el pulmón del paciente la presión crítica de apertura y el reclutamiento de la mayor parte de las unidades alveolares, la diferencia de presiones necesaria para lograr el volumen tidal y la ventilación del paciente debería ser menor a la necesaria inicialmente, acompañándose por tanto de una disminución significativa de ΔP_{hf} . De esta manera, los cambios en la mecánica pulmonar en general y en ΔP_{hf} en particular podrían ser más precoces que los cambios en la oxigenación, dando lugar a un marcador de reclutamiento pulmonar más directo que la saturación transcutánea de oxígeno, permitiéndonos guiar los cambios de $mPaw$ a lo largo de la maniobra.

De nuevo, la literatura publicada respecto al uso de ΔP_{hf} en maniobras de reclutamiento es escasa. El estudio de Rodríguez-Sánchez de la Blanca et al. [60] demuestra que, al menos en modelos animales, ΔP_{hf} es un parámetro útil y puede guiar de forma segura y fiable estas maniobras, encontrándose un descenso significativo al alcanzar la presión crítica de apertura del sistema respiratorio. Este estudio demuestra también que una vez alcanzada la apertura pulmonar y comprobado con el descenso de

la amplitud de presión oscilatoria, aplicar una mayor presión media en la vía aérea no tiene ningún efecto beneficioso añadido e incluso podría ser contraproducente, y la falta de mejoría de la oxigenación en este punto podría no deberse a colapso alveolar sino a presencia de cortocircuito extrapulmonar o alteración de la relación ventilación perfusión.

En población neonatal, sin embargo, prácticamente todos los estudios sobre maniobras de reclutamiento publicados hasta el momento [115,120] utilizan VAFO sin VG y por tanto no pueden describir los cambios en ΔPhf al tratarse de uno de los parámetros programados en el ventilador. Por esta razón, no existen trabajos clínicos hasta el momento que recojan el uso de ΔPhf como parámetro guía de maniobras de reclutamiento en VAFO-VG y describan la apertura del pulmón independientemente de la respuesta en la oxigenación.

Parece interesante, por tanto, recoger y analizar los cambios clínicos y de parámetros ventilatorios en VAFO-VG durante el reclutamiento pulmonar, con el fin de conocer mejor la mecánica pulmonar, sus cambios a lo largo del proceso de reclutamiento, y el posible papel que puedan jugar parámetros como ΔPhf en la guía de maniobras de reclutamiento pulmonar en estos pacientes.

Hipótesis de investigación

1. La Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria con Volumen Garantizado (VAFO-VG) es una modalidad segura y aplicable a la práctica clínica de Neonatología.
2. Es posible mantener una ventilación estable en VAFO-VG con unos rangos de volumen bien definidos. Estos volúmenes podrían ser gradualmente inferiores a medida que aumentamos la frecuencia de oscilación, lo que podría ser utilizado para optimizar el papel protector de VAFO en el distrés respiratorio de la prematuridad.
3. Es posible alcanzar una oxigenación adecuada utilizando una presión media de distensión de la vía aérea continua en VAFO-VG, ajustada tras realizar maniobras de reclutamiento que optimicen la mecánica pulmonar, buscando alcanzar la estrategia de pulmón abierto.
4. Las maniobras de reclutamiento pulmonar pueden ser eficazmente guiadas por la evolución en la amplitud de presión oscilatoria o ΔP_{hf} secundarios a la

modificación de mPaw en VAFO-VG, constituyendo un parámetro complementario a la oxigenación a la hora de guiar estas maniobras en la práctica clínica.

5. La aplicación de una estrategia de protección pulmonar VAFO-VG, basada en su uso como rescate precoz utilizando volúmenes tidal bajos y frecuencias de oscilación elevadas, y con estrategia de pulmón abierto, puede mejorar el pronóstico respiratorio de los pacientes prematuros.

Objetivos

1. Describir la utilización de VAFO-VG en el distrés respiratorio del prematuro menor de 32 semanas de edad gestacional a lo largo de 5 años en nuestro centro, definiendo la población y el contexto clínico en el que se utiliza.
2. Describir los volúmenes tidal de alta frecuencia y las frecuencias de oscilación utilizadas en VAFO-VG para conseguir una ventilación adecuada en estos pacientes durante la fase aguda (primeras 72 horas) del distrés respiratorio neonatal. Analizar V_{thf} y frecuencias, así como el parámetro ventilatorio DCO_2 , y su asociación con variables demográficas y gasométricas (pCO_2).
3. Describir, de forma prospectiva, las maniobras de reclutamiento pulmonar realizadas en una cohorte de pacientes prematuros ventilados en alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado. Definir las presiones utilizadas en estos pacientes para alcanzar el reclutamiento pulmonar, y analizar y comparar los cambios de oxigenación y de ΔPhf que ocurren como consecuencia del aumento progresivo de la $mPaw$ hasta alcanzar la presión crítica de apertura.

4. Describir los resultados de supervivencia y morbilidad respiratoria a las 36 semanas de edad postmenstrual y a los 2 años de edad corregida en una cohorte de pacientes ventilados en ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado.

5. Evaluar el impacto de una estrategia de ventilación protectora en la morbilidad respiratoria, comparando esta cohorte de pacientes con una cohorte histórica previa al uso de VAFO-VG y a estos cambios en la estrategia de ventilación protectora, utilizando una metodología de proyecto de mejora de calidad asistencial.

Materiales y métodos

A continuación, se resume la metodología empleada. Dado que el proyecto está dividido en tres partes, cada una de las cuales corresponde a un artículo, esta metodología se divide también en tres secciones.

Parte 1. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado:

descripción de volúmenes objetivo con frecuencias altas.

Para esta primera parte del proyecto, se diseñó un estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico, en el Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (unidad de referencia en Neonatología de nivel IIIC). Se incluyeron en el mismo todos los pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional, nacidos entre 2016 y 2020, que precisaron ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado durante al menos una hora durante las primeras 72 horas desde el nacimiento, por distrés respiratorio de la prematuridad. Adicionalmente, se incluyeron en el análisis 20 pacientes provenientes de un estudio piloto previo en el que se había probado la utilización de esta misma estrategia de VAFO-VG en el mismo centro [94]. Se excluyeron todos aquellos pacientes en los que el inicio de la ventilación mecánica fue posterior a las primeras 72 horas, así como todos aquellos con malformaciones cardíacas o pulmonares mayores que pudiesen afectar de alguna manera a la oxigenación o a la ventilación de estos pacientes.

Los recién nacidos prematuros incluidos en el estudio fueron ventilados con el dispositivo Dräger Babylog VN500 (Dräger Medical®, Lübeck, Germany). Este dispositivo proporciona ventilación de alta frecuencia oscilatoria combinando una inspiración y espiración activas, mediante un oscilador que genera una onda de presión sinusoidal alrededor de una presión mPaw pautada en el respirador. Los volúmenes tidal son medidos con un anemómetro electrónico de hilo caliente de alta precisión [88], de tal

forma que para garantizar el volumen tidal pautado, se tiene en cuenta el volumen espirado en el ciclo respiratorio previo, con un sistema de compensación de fugas y ajuste automático de la amplitud o ΔP_{hf} , consiguiendo un volumen estable a lo largo del tiempo. Como se detalla previamente en la introducción, en esta modalidad ventilatoria (VAFO-VG) aumentos tanto del V_{thf} como de la frecuencia conllevan un aumento de la ventilación.

Todos los recién nacidos fueron ventilados siguiendo el protocolo de ventilación mecánica estándar de la unidad. La modalidad inicial de ventilación mecánica fue siempre ventilación mecánica convencional, y el surfactante se administró según el protocolo de la unidad a todos los recién nacidos prematuros que requirieron ventilación mecánica invasiva. La VAFO-VG se indicó como estrategia de rescate precoz en aquellos prematuros en los que la ventilación convencional no consiguió mantener una ventilación u oxigenación adecuadas, y en todos aquellos en los que para conseguir esta ventilación/oxigenación fueron necesarios picos de presión inspiratoria (en VMC) mayores de 15 cmH₂O para recién nacidos <1000 g, y >17 cmH₂O entre 1000-2000 g. En estos recién nacidos ventilados con VAFO-VG se realizó una maniobra de reclutamiento pulmonar de forma sistemática cuando fue necesario por la indicación del paso a VAFO, y posteriormente los parámetros ventilatorios se modificaron de acuerdo a las gasometrías, con el objetivo de mantener el menor V_{thf} posible para proteger el pulmón del VILI, utilizando frecuencias entre 10 y 20 Hz [124].

Para su posterior descripción y análisis, se recogieron características demográficas, tratamientos perinatales, variables clínicas y características de la ventilación mecánica (tiempo desde el nacimiento a la intubación, tiempo desde la intubación al inicio de VAFO), para lo cual se revisaron tanto la historia clínica electrónica como las gráficas ventilatorias de la historia clínica física (en papel). Para cada paciente, se recogieron los parámetros de VAFO que, dentro de las primeras 48 horas de ventilación, se correspondieron con una ventilación adecuada en la gasometría (definida como pCO₂ venosa 45-55 mmHg o capilar arterializada 40-50 mmHg). Los parámetros ventilatorios incluidos fueron: frecuencia (en hercios, Hz), volumen tidal de alta frecuencia ajustado por peso (en mililitros por kilogramo), y presión media en la vía aérea (en centímetros de agua). La DCO₂ fue obtenida por la fórmula $DCO_2 = V_{thf}^2 * f$, y la DCO₂ ajustada por peso (DCO₂corr) por la fórmula $DCO_2 = (V_{thf}/peso)^2 * f$. En caso de que un paciente tuviese más de una combinación de parámetros de VAFO que correspondiesen con una gasometría bien ventilada, se incluyó aquella combinación de menor V_{thf} / mayor frecuencia, ya que en estos pacientes, una vez que se obtuvo una ventilación adecuada se realizaron cambios para minimizar el V_{thf} y maximizar la frecuencia de cara a una estrategia ventilatoria más protectora.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) y R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Se realizó un análisis descriptivo usando medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas, y proporciones y porcentajes para las variables cualitativas. Se compararon medias de las variables cuantitativas con la prueba

T de Student para muestras independientes, o medianas con la U de Mann Whitney en caso de distribuciones no normales. Se estableció la significación estadística en $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (con el código VAFO01).

Parte 2. Descripción prospectiva de la maniobra de reclutamiento pulmonar en VAFO-VG. Análisis de ΔPhf como marcador precoz de reclutamiento pulmonar.

Para la segunda parte del proyecto, se diseñó un estudio de cohortes, prospectivo, unicéntrico. El estudio se realizó entre junio de 2020 y febrero de 2022, también en el Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se incluyeron recién nacidos prematuros (menores de 37 semanas de edad gestacional) con insuficiencia respiratoria grave que requirieron VAFO-VG durante los primeros 28 días desde el nacimiento. Se excluyeron aquellos pacientes a término, aquellos en los que se inició VAFO-VG más allá de los primeros 28 días del nacimiento, aquellos recién nacidos con malformaciones graves que pudieran afectar a oxigenación o ventilación, aquellos que no precisaran reclutamiento y, por último, los recién nacidos inestables hemodinámicamente en los que el médico responsable no consideró que precisaran o fueran a tolerar la maniobra de reclutamiento pulmonar.

Todos los recién nacidos incluidos fueron ventilados en modalidad VAFO-VG mediante el uso del ventilador Dräger Babylog VN500 (Dräger Medical®, Lübeck, Germany; ver apartado anterior). Los criterios para el inicio de VAFO-VG fueron: oxigenación o ventilación inadecuada tras la optimización de la ventilación mecánica convencional, o necesidad de presiones pico inspiratorias en ventilación mecánica convencional mayores de 15 cmH₂O para recién nacidos <1000 g, >17 cmH₂O entre 1000-2000 g, y >20 cmH₂O entre 2000-3000g. Todos los recién nacidos prematuros ventilados de forma invasiva durante las primeras 72 horas o aquellos, que sin precisar intubación

en este periodo, requirieron $FiO_2 > 30\%$ en ventilación no invasiva recibieron surfactante intratraqueal según las guías clínicas vigentes [125].

Las maniobras de reclutamiento se realizaron por protocolo en aquellos pacientes en los que se inició ventilación de alta frecuencia oscilatoria como rescate precoz por hipoxemia, pero también al resto de pacientes, con otras indicaciones de paso a VAFO, a criterio del médico responsable. La presión media o mPaw se ajustó inicialmente 1-2 cmH_2O por encima de la mPaw que tuviera cada paciente en ventilación mecánica convencional inmediatamente antes del inicio de VAFO, y el Vthf y frecuencia iniciales fueron ajustados por los médicos responsables tomando como guía los datos previamente publicados [105,126]. La sistemática de la maniobra de reclutamiento se detalla en la Tabla 2. El Vthf y la frecuencia no fueron modificados hasta la finalización de la maniobra de reclutamiento pulmonar, ajustándose posteriormente para conseguir una ventilación adecuada con el mínimo Vthf posible, tal y como se describe en la sección anterior de Métodos.

Maniobra de reclutamiento en VAFO-VG	
Presión media en la vía aérea (mPaw) inicial	Presión 1-2 cmH ₂ O por encima de la mPaw en ventilación mecánica convencional
Aumento de mPaw hasta Presión crítica de apertura	1 cmH ₂ O cada 3-5 minutos o hasta observar estabilización de la SatO ₂ .
	Aumentar mPaw hasta mejoría en la oxigenación que permita disminuir FiO ₂ un 20-25% del valor inicial: Presión crítica de apertura
Descenso de mPaw hasta Presión crítica de cierre	Tras alcanzar la presión de apertura, disminuir mPaw 1 cmH ₂ O cada 10 minutos hasta nueva desaturación que precisa aumento de FiO ₂ : Presión crítica de cierre
Aumento de mPaw hasta Presión media óptima	Aumentar de nuevo mPaw hasta la presión de apertura, y tras nueva mejoría de la SatO ₂ , disminuir de nuevo mPaw hasta 2 cmH ₂ O por encima de la presión de cierre. Realizar radiografía de tórax.
Tabla 2. Maniobra de reclutamiento sistemática.	

Para esta segunda parte, se recogieron de forma prospectiva datos de los pacientes referentes a su demografía, tratamientos perinatales, variables clínicas y de ventilación mecánica (tiempo hasta la intubación, tiempo hasta el inicio de VAFO). Además, se recogieron los parámetros de ventilación mecánica convencional inmediatamente anteriores al paso a VAFO (presión media, volumen tidal, frecuencia respiratoria), datos iniciales de VAFO-VG (presión media, volumen tidal de alta frecuencia, frecuencia, presión de amplitud oscilatoria o ΔPhf), y el/los motivo/s del cambio a VAFO-VG. Se registraron también los signos vitales basales, tanto en ventilación mecánica convencional como en VAFO (frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación transcutánea de oxígeno y FiO_2) y, antes de cada cambio de presión media en VAFO, se recogieron también ΔPhf , saturación de oxígeno, FiO_2 , frecuencia cardíaca y tensión arterial. Tras finalizar la maniobra de reclutamiento, se realizó una radiografía de tórax por protocolo y se documentó en la base de datos el número de espacios intercostales como medida indirecta de reclutamiento pulmonar. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro organizador (con el código de estudio VAFO02), y los representantes legales de los pacientes firmaron el consentimiento informado para ser incluidos en el mismo.

Se realizó un análisis estadístico, de nuevo con el software SPSS (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) y R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Se llevó a cabo un análisis descriptivo usando mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas, dado el limitado tamaño de muestra, y proporciones y porcentajes para las variables cualitativas. Se utilizaron test no paramétricos (U de Mann

Whitney) para el análisis bivalente de medias, dado el tamaño de muestra, y se empleó la *ji*-cuadrado para la comparación de variables cualitativas y la regresión lineal para correlaciones cuantitativas. Se estableció la significación estadística en $p < 0.05$.

Parte 3. Análisis de los resultados respiratorios de la estrategia de protección pulmonar con VAFO-VG a las 36 semanas de edad postmenstrual y a los dos años.

Para esta tercera y última parte del proyecto, se diseñó un estudio prospectivo en el Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se incluyeron pacientes nacidos entre enero de 2012 y diciembre de 2018, menores de 32 semanas de edad gestacional, con distrés respiratorio grave que requirió ventilación mecánica durante más de una hora durante los primeros tres días. Se seleccionaron dos cohortes, una de 2012-2013 como periodo basal y otra de 2016-2018 tras la implementación de la nueva estrategia ventilatoria protectora. Se llevó a cabo una metodología de estudio de mejora de calidad asistencial, siguiendo las guías SQUIRE [127]. Los pacientes con enfermedad congénita cardíaca o pulmonar grave fueron excluidos.

Los recién nacidos fueron ventilados según los protocolos de ventilación mecánica del Servicio, de igual manera a como se describe en las dos secciones anteriores de esta metodología. Durante el periodo basal (2012-2013), la ventilación de alta frecuencia oscilatoria se usó en casi todos los casos sin volumen garantizado (VG), y los pacientes fueron ventilados con el dispositivo Babylog 8000® (Dräger, Lübeck, Germany). A partir de 2014 se comenzó a utilizar el ventilador Babylog® VN500 (Dräger, Lübeck, Germany) en el que se introdujo la opción de garantizar el volumen, comenzándose a usar la estrategia de ventilación protectora con VAFO+VG, estrategia

que a partir de 2016 se encontraba implementada de forma sistemática en todos los pacientes.

La estrategia protectora consistió en:

- 1) Utilizar VAFO-VG como modalidad de rescate precoz, con los criterios ya definidos anteriormente: oxigenación o ventilación inadecuadas tras la optimización de la ventilación mecánica convencional, o necesidad de utilizar presiones pico inspiratorias en ventilación convencional mayores de 15 cmH₂O en neonatos menores de 1000 gramos y mayores de 17 cmH₂O entre 1000-2000 g para conseguir una adecuada ventilación.
- 2) Utilizar siempre VAFO con volumen garantizado, buscando mantener una ventilación estable a lo largo del tiempo.
- 3) Utilizar parámetros de VAFO-VG optimizados para conseguir el menor V_{thf} posible, aumentando la frecuencia hasta 15-20 Hz para mantener un lavado de CO₂ adecuado.

En este segundo periodo se realizaron maniobras de reclutamiento pulmonar sistemáticas al inicio de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, tal y como se describe detalladamente en la segunda sección de la metodología. Igualmente, se administró surfactante intratraqueal siguiendo las guías clínicas actuales, sin cambios en

los criterios de administración a lo largo del periodo en los pacientes intubados (que son en los que se centra este estudio), aunque en 2013 se implementó la administración de surfactante mínimamente invasiva (LISA) para pacientes ventilados de forma no invasiva [128]. Los criterios de intubación se mantuvieron sin cambios.

Para esta tercera fase del proyecto, se recogieron datos de las historias clínicas electrónicas y en papel, incluyendo datos clínicos y de ventilación mecánica. Se incluyeron variables demográficas, tratamientos perinatales y factores de riesgo, características de la evolución clínica y parámetros ventilatorios. El índice de CRIB al ingreso (*Clinical risk index for babies*) se recogió como variable marcadora de riesgo inicial de los recién nacidos, incluyendo en el cálculo de la misma la edad gestacional, el peso al nacimiento, la máxima FiO₂ y el exceso de bases durante las primeras 12 horas, y la presencia de malformaciones congénitas [129]

Las variables resultado se recogieron a las 36 semanas de edad postmenstrual y a los 2 años de edad corregida. A las 36 semanas de edad postmenstrual se incluyeron las variables: mortalidad, displasia broncopulmonar, neumotórax, afectación neurológica y enterocolitis necrotizante, y se analizaron dos variables compuestas definidas como “supervivencia sin displasia broncopulmonar 2-3” (moderada-severa) y “supervivencia sin afectación neurológica”. La displasia broncopulmonar se clasificó a las 36 semanas de edad postmenstrual de acuerdo a los criterios propuestos por Jobe y Bancalari [10] y añadiendo la definición fisiológica propuesta por Walsh [11], tras la realización de un test de reducción de oxígeno por protocolo a todos los pacientes que

cumplieran criterios. La afectación neurológica se definió, también a las 36 semanas de edad postmenstrual, como evidencia radiológica de hemorragia intraventricular grado III o mayor [130], o daño de sustancia blanca. A los dos años de edad corregida se documentaron como variables resultado, la mortalidad, la necesidad de tratamientos crónicos respiratorios, los ingresos hospitalarios por causa respiratoria, y el desarrollo neurológico medido con el test de Brunet-Lezine [131], también conocido como Escala de Desarrollo Psicomotor, que evalúa las siguientes áreas: postura, coordinación ojo-mano, lenguaje y sociabilidad.

El análisis estadístico de los datos de esta tercera parte también se realizó con los programas SPSS (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) y R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Se llevó a cabo una descripción de la muestra incluyendo medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas, y proporciones y porcentajes para variables cualitativas. Se utilizaron la T de Student para datos independientes y la U de Mann Whitney para la comparación de variables cuantitativas. Se utilizó la *ji*-cuadrado de Pearson y la prueba de Friedman para la comparación de variables cualitativas. Se emplearon modelos de regresión logística para los análisis multivariantes, incluyendo como covariables aquellas que hubiesen demostrado valores $p < 0.20$ en análisis bivariantes. Asimismo, se utilizó el factor de inflación de la varianza (VIF) para descartar colinealidad en los modelos, y el criterio de información de Akaike (AIC) para comparar la bondad de ajuste de los diferentes modelos. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados: publicaciones.

Target volume-guarantee in high-frequency oscillatory ventilation for preterm respiratory distress syndrome: Low volumes and high frequencies lead to adequate ventilation

Gonzalo Solís-García MD, PhD  | Noelia González-Pacheco MD, PhD |
Cristina Ramos-Navarro MD, PhD | Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca MD, PhD  |
Manuel Sánchez-Luna MD, PhD

Division of Neonatology, Hospital General
Universitario Gregorio Marañón, Madrid,
Spain

Correspondence

Gonzalo Solís-García, MD, Calle O'Donnell,
48, 28009 Madrid, Spain.
Email: gonsolisg92@gmail.com

Abstract

Background and Objectives: Respiratory distress syndrome (RDS) and ventilation-induced lung injury lead to significant morbidity in preterm infants. High-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee (HFOV-VG) has been used as a rescue therapy and might lead to lower rates of death and bronchopulmonary dysplasia, especially when using low tidal volumes and high frequencies. The aim of the study was to define HFOV-VG parameters leading to adequate ventilation in the first 72 h of preterm RDS using a low volume and high-frequency strategy.

Design and Methods: Retrospective cohort study in a tertiary-level neonatology unit. Infants <32 weeks with severe respiratory insufficiency needing HFOV-VG were included. Patients were ventilated following a standard mechanical ventilation aiming for low tidal volumes and high frequencies. Clinical data, perinatal characteristics and high-frequency parameters corresponding with adequate ventilation were recorded.

Results: 116 patients were included. Median gestational age was 25 weeks (interquartile range [IQR] = 24–27), median birth weight 724 g (IQR = 600–900 g). HFOV-VG was started at 2 h, median high-frequency tidal volume was 1.63 ml/kg (IQR = 1.44–1.84) and median frequency was 16 Hz (IQR = 15–18). Weight-adjusted tidal volumes did not depend on gestational age, antenatal corticosteroids nor chorioamnionitis, and were inversely correlated with frequencies ($R^2 = -0.10$, $p = .001$).

Conclusion: HFOV-VG can reach adequate ventilation at high frequencies when using adequate volumes, providing a feasible ventilation strategy that might be of help in preterm infants with RDS.

KEYWORDS

bronchopulmonary dysplasia, high-frequency oscillatory ventilation, neonatal respiratory distress syndrome, volume-guarantee

1 | INTRODUCTION

Respiratory distress syndrome (RDS) remains the primary cause of mortality in extremely preterm infants. Long-term morbidity is determined mainly by lung immaturity, but ventilator-induced lung injury (VILI) is also thought to be a key factor leading to bronchopulmonary dysplasia (BPD). High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) offers an alternative to conventional mechanical ventilation, using much higher respiratory frequencies and smaller tidal volumes, which might provide better respiratory outcomes.¹

In conventional mechanical ventilation, volume-targeted modalities have led to an improvement of respiratory and neurologic outcomes in preterm newborns,² enhancing clinical stability and reducing VILI. In HFOV combined with volume-guarantee (HFOV-VG) the ventilator measures volume in every exhalation and automatically adjusts amplitude pressure to deliver the set high-frequency tidal volume (V_{Thf}), allowing clinicians to independently adjust V_{Thf} and respiratory frequency to improve CO₂ clearance.^{3,4}

This strategy has proved to better maintain tidal volumes, partial pressure of CO₂ (pCO₂) and oxygen saturation,⁵⁻⁷ and although evidence remains unclear, some studies have suggested that VG might lead to lower rates of death and BPD.^{8,9} In experimental models, the protective effect of HFOV-VG has been proved when using smaller volumes and very high frequencies,¹⁰ which have been successfully used in preterm newborns in a pilot study.¹¹

Despite the growing evidence that HFOV-VG could be an alternative for conventional mechanical ventilation in very immature newborns, there are few studies describing which volumes and frequencies lead to adequate ventilation and should initially be set.^{12,13} These studies are limited to small and heterogeneous samples of patients, and only include respiratory frequencies up to 12 Hz. More data are needed to establish the optimal parameters that should be set in HFOV-VG, especially in higher frequencies, which may in fact be the ones providing optimal lung protection and best outcomes.⁹ There is currently no published data at all regarding frequencies >12 Hz.

The aim of this study was to define which HFOV-VG parameters lead to adequate ventilation during the first 72 h of mechanical ventilation in preterm RDS, using a ventilation strategy with minimal tidal volumes.

2 | METHODS

A single-center, retrospective cohort study in a level III Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in Madrid, Spain, was conducted between January 2016 and December 2020. Additionally, patients who met inclusion criteria from the feasibility pilot study in 2014–2015 were included.¹¹ Infants <32 weeks of gestational age with severe respiratory insufficiency needing HFOV during

the first 72 h after birth were included. To achieve better sample homogeneity and better reflect lung characteristics for initial HFOV parameters, patients ventilated with HFOV later than 72 h of age were excluded, as well as patients with severe congenital lung or heart disease. The study was approved by the Hospital Research Ethics Committee.

Preterm newborns included in the study received mechanical ventilation with Dräger Babylog VN500 ventilator (Dräger Medical). VN500 provides HFOV-VG by combining an active inspiration and active expiration to generate a sinusoidal pressure signal around a set mean airway pressure (mPaw). As a VG strategy is used, increases in both V_{Thf} and respiratory frequency lead to higher CO₂ clearance. Volume measurements are made in the Dräger VN500 ventilator with a double hot wire anemometer.¹⁴

All infants were ventilated following a standard mechanical ventilation protocol.¹² Conventional mechanical ventilation was the initial ventilation mode and surfactant was administered according to current guidelines.¹⁵ HFOV-VG was used as rescue strategy in extremely preterm infants when conventional ventilation failed to maintain either oxygenation or ventilation. This failure was defined as a peak inspiratory pressure higher than 15 cm H₂O. A recruitment protocol was performed¹¹ and HFOV parameters were modified according to gas results and aiming for the lowest possible volume. Blood gas was drawn by protocol 30 min after HFOV start and recruitment protocol, and later repeated with a frequency depending on ventilation stability and clinician's criteria.

Demographic characteristics, perinatal treatments, clinical course, and characteristics of mechanical ventilation (time from birth to intubation, time from intubation to start of HFOV) were collected from electronic and hard copy records. For every patient, HFOV parameters corresponding to adequate ventilation (defined as venous pCO₂ 45–60 mmHg or arterialized capillary pCO₂ 40–55 mmHg) were recorded during the first 48 h of HFOV ventilation. Included parameters were frequency, weight-adjusted V_{Thf} and mean airway pressure. DCO₂ was obtained from the ventilator software by the following formula: $DCO_2 = V_{Thf}^2 * frequency$, and weight adjusted DCO₂ (DCO₂corr) as $DCO_2 = (V_{Thf}/weight)^2 * frequency$,¹⁶ to compare DCO₂ between individuals with different birth weights. In case of patients having more than 1 set of HFOV parameters associated with adequate ventilation, the lowest volume - highest frequency combination was chosen, since in these patients who have already reached adequate ventilation, changes in the setting parameters were usually made to reach a ventilation with lower volumes and higher frequencies.

Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics) and R (R Foundation for Statistical Computing). Descriptive analysis was made using mean and standard deviation or median for quantitative variables, and proportions and percentages for qualitative variables. Student's *t*-test for independent samples and ANOVA test were used for comparison of quantitative variables, Chi-square test was used for comparison of qualitative variables and linear regressions and Pearson *R*² were used for quantitative correlations. Statistical significance was set at *p* < .05.

3 | RESULTS

From January 2016 to December 2020, 462 infants were born before 32 weeks of gestation in our center. Of those, 219 received invasive mechanical ventilation, and 149 were invasively ventilated for more than 2 h. In 96 patients, HFOV-VG was used as a rescue ventilation during the first 72 h of admission. Additionally, 20 extra patients were added to the study from the initial pilot study.¹¹ 116 newborns were finally included, the study flowchart is shown in Figure 1.

Of the 116 patients ventilated with HFOV during the first 72 h, 72 patients (62.1%) were male. Median birth weight was 724 g (interquartile range [IQR] = 600–900 g) and median gestational age was 25 weeks (IQR = 24–27). All patients received surfactant. Sample distribution by gestational age is shown in Figure 2, epidemiological characteristics are detailed in Table 1. Of HFOV patients, pneumothorax was documented in 17.2%, necrotizing enterocolitis in 21.2% and intraventricular hemorrhage grades III–IV or other major cranial ultrasound abnormalities in 42.2%. Survival at 36 weeks of post-menstrual age was 57.7%: 34.8% for 23–24 weeks, 74.1% for 25–28 weeks, and 66.7% for 29–31 weeks. 4.3% of patients survived without a diagnosis of BPD at 36 weeks of PMA, 25.9% had BPD grade I, 15.5% had BPD grade II and 12.1% had BPD grade III.

Compared to those who were not ventilated using HFOV during the first 72 h, patients in HFOV modality had on average lower gestational age (25.94 vs. 27.81 weeks, $p < .001$) and birth weight (795.82 vs. 1090.02 g, $p < .001$), and they were more likely to have suffered maternal chorioamnionitis (29.2% vs. 8.3%, $p < .01$). No significant differences were found in prenatal use of corticosteroids (79.6% of HFOV and 90.0% of non-HFOV receiving at least one dose of prenatal steroids) nor in intubation rates in the delivery room (79.3% in HFOV patients vs. 68.7% in conventional ventilation patients, $p = .12$). Median age at start of mechanical ventilation for

those HFOV patients not intubated in the delivery room was 7 h (IQR = 1–34.5). Overall, median age at start of HFOV was 2 h from birth (IQR = 1–8 h) and median time of conventional mechanical ventilation before start of HFOV was 1 h (IQR = 0–3 h). Median time of HFOV until the blood gas included in the study was drawn was 12 h (IQR = 4–21 h).

For volume analysis, 10 patients were excluded because they did not have any registered blood gas analysis within normal limits: 8 of them expired in the first 24 h without reaching respiratory stability and the other 2 were switched back to conventional ventilation before reaching normal ventilation. Among the other 106 patients, median high-frequency tidal volume for adequate ventilation corrected by birth weight was 1.63 ml/kg (IQR = 1.44–1.84 ml/kg). Median frequency was 16 Hz (IQR = 15–18 Hz) and median airway pressure was 11.50 cmH₂O (IQR = 10.0–13.25). Average weight adjusted volumes and standard deviation resulting in adequate ventilation for frequencies 13–20 are detailed in Table 2. Of these well-ventilated HFOV patients, 96.2% had frequencies higher than 12 Hz, 69.8% higher than 15 Hz, and 6.6% higher than 18 Hz.

Weight-adjusted tidal volumes were not significantly linked to gestational age ($R^2 = 0.03$, $p = .756$). Mean volumes were not different between patients with or without chorioamnionitis (1.66 vs. 1.65 ml/kg, $p = .914$) nor between patients receiving or not receiving any antenatal corticosteroids (1.66 vs. 1.70 ml/kg, $p = .567$). Tidal volumes were inversely correlated with frequencies used ($R^2 = -0.10$, $p = .001$) as shown in Figure 3. In patients with frequencies 9–14 Hz, mean tidal volume was 1.93 ml/kg with SD 0.44 ml/kg, while in patients with 15–18 Hz mean volume was 1.63 ml/kg (SD = 0.30 ml/kg) and in patients over 18 Hz 1.37 ml/kg (SD = 0.21 ml/kg, $p < .001$).

Median DCO₂ was 25.92 ml²/sg (IQR = 14.37–40.47) and median DCO₂ corrected by weight (DCO₂corr) was 44.37 ml²/kg²/sg (IQR = 33.72–54.54). Median venous pCO₂ was 50.5 (IQR = 48.0–55.0). No correlation was either found between pCO₂ levels and DCO₂corr

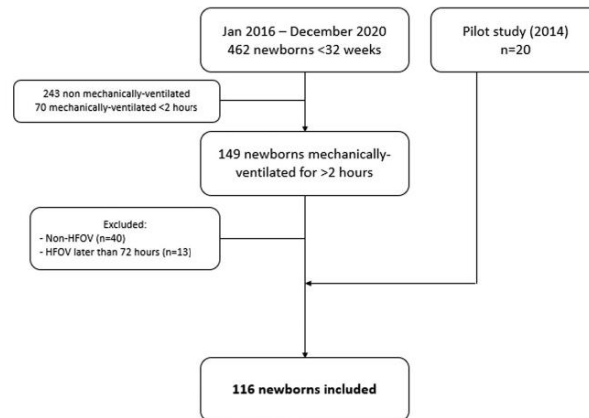


FIGURE 1 Flowchart of patients included in the study. HFOV, high-frequency oscillatory ventilation

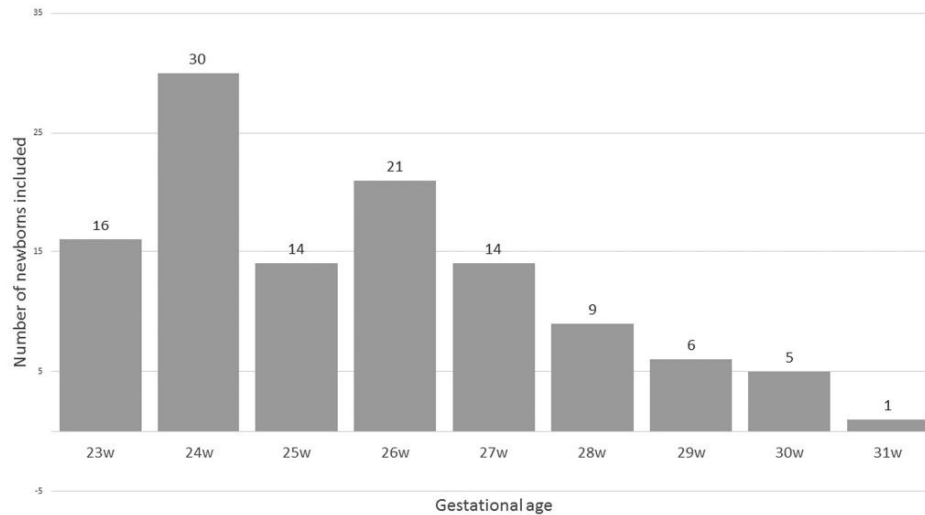


FIGURE 2 Patient distribution by gestational age. The chart includes all patients ventilated with HFOV during the first 72 h of life. HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; w, weeks

TABLE 1 Epidemiological characteristics of the 116 patients included in the study and subgroup characteristics for different frequency groups

Characteristics	Total (n = 116)	9–14 Hz (n = 14)	15–18 Hz (n = 85)	19–20 Hz (n = 7)
Sex, % male	62.1% (72/116)	71.4% (10/14)	62.3% (53/85)	57.1% (4/7)
Birth weight, median (IQR)	724 g (IQR = 600–900)	822 g (IQR = 670–995)	750 g (IQR = 620–980)	500 g (IQR = 475–500)
Gestational age, median (IQR)	25 w (IQR = 24–27)	26 w (IQR = 24–27)	25 w (IQR = 24–27)	24 w (IQR = 23.5–25.5)
Prenatal corticosteroids				
Complete (2 doses)	50.0% (58/116)	42.9% (6/14)	48.2% (41/85)	85.7% (6/7)
Incomplete	26.7% (31/116)	28.6% (4/14)	28.2% (24/85)	0 (0/7)
None	23.3% (27/116)	28.6% (4/14)	23.5% (20/85)	14.3% (1/7)
Chorioamnionitis	28.4% (33/116)	14.3% (2/14)	25.6% (22/85)	28.6% (2/7)
Intubation in the delivery room	72.4% (84/116)	85.7% (12/14)	76.5% (65/85)	85.7% (6/7)
Hours of life at start of HFOV, median (IQR)	2 (1–8)	1.5 (1–7.5)	2 (1–13)	1 (1–3.5)

Note: Patients not appearing in columns 2–4 (n = 10) are those excluded from volume-frequency analysis.

Abbreviations: HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; IQR, interquartile range; w, weeks.

($R^2 = -0.001$, $p = .996$), nor between DCO_2corr and Hz ($R^2 = -0.004$, $p = .831$).

4 | DISCUSSION

Our study describes the use of HFOV-HG in our center and analyzes the parameters that lead to an adequate ventilation during initial management of preterm RDS in this ventilatory strategy. This is the

first study to define high-frequency tidal volumes leading to adequate ventilation at different frequencies, and to our knowledge it is also, to date, the biggest sample published of VG HFOV-ventilated infants.

Volume-guarantee HFOV stabilizes tidal volumes over time and offers better ventilation control and better outcomes than classical HFOV.^{5,6,9} However, data are scarce regarding which tidal volumes should be initially set: Belteki and Morley¹² published data from 17 neonates ventilated with frequencies between 7 and 12 Hz and a

TABLE 2 Mean weight adjusted volumes and standard deviations (SD) for frequencies 13–20 Hz

Frequency	Tidal volumes, mean (SD)
13 Hz (n = 3)	1.98 ml/kg (0.09)
14 Hz (n = 7)	1.91 ml/kg (0.29)
15 Hz (n = 18)	1.65 ml/kg (0.29)
16 Hz (n = 24)	1.67 ml/kg (0.31)
17 Hz (n = 20)	1.63 ml/kg (0.29)
18 Hz (n = 23)	1.60 ml/kg (0.33)
19 Hz (n = 5)	1.47 ml/kg (0.12)
20 Hz (n = 2)	1.12 ml/kg (0.18)

median volume of 1.93 ml/kg, and Tuzun et al.¹³ published data from 53 neonates with frequencies of 10 and 12 Hz and a median volume of 1.65 and 1.50 ml/kg, respectively. Unlike these authors, we analyzed data limited to infants with adequate ventilation, and we limited our sample to preterm newborns HFOV-ventilated before 72 h of life, since ventilation could change with lung inflammation and development during the first days of life. Weight-adjusted volumes set for adequate ventilation were lower than those previously published, which is done by protocol to decrease ventilator lung injury, and frequencies were higher than previously reported to maintain adequate ventilation with such very low tidal volumes. Moreover, and consistent with the results from Belteki and Morley,¹² we did not find correlation between DCO_2corr and pCO_2 . DCO_2 and

DCO_2corr seem to be good short-term indicators of adequate ventilation over time in individual patients but their exact values might not be optimal for comparing ventilation results between different patients with different respiratory mechanics, and its interpretation should be done with caution.

Infants in our sample also had a lower birth weight (728 vs. 882 g and 1100 g) and gestational age than in previous studies (25 vs. 27 and 28 weeks^{12,13}). Compared to those conventionally ventilated, we found that HFOV ventilated newborns also had a lower gestational age and birth weight. Our ventilatory protocol uses HFOV in the very preterm infants as an early rescue therapy, with peak inspiratory pressures as low as 15 cm H_2O being criteria for HFOV start. That is probably why, compared to the study by Tuzun et al.,¹³ we started HFOV earlier (2 vs. 8 h of life) using higher frequencies and low tidal volumes aiming for a gentler ventilation. All of this highlights the idea that volume-guarantee HFOV with low volumes and high frequencies might be especially beneficial for the extremely preterm population during the first hours of life, where respiratory stability is key to prognosis and when VILI can be most damaging.¹⁷

This is, to our knowledge first published clinical data for volume-guarantee HFOV using these higher frequencies between 13 and 20 Hz. We have stratified volumes by frequencies and have included higher ones, which seem to provide a more protective ventilation in animal neonatal models. In this models, HFOV + VG with lower tidal volumes at frequencies as high as 20 Hz led to lower grades of inflammation and VILI compared to standard tidal volumes at 10 Hz after 12 h of mechanical ventilation.¹⁰

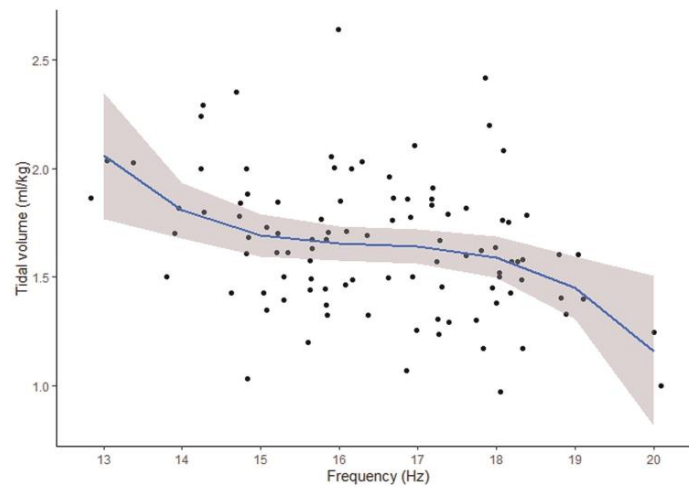


FIGURE 3 Correlation between weight-adjusted tidal volumes and frequencies used in HFOV-VG. Blue line represents polynomial spline regression, gray band represents 95% confidence interval. HFOV-VG, high-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

We have observed that higher frequencies in HFOV lead to the need of lower volumes, and that this correlation does not appear to be linear both in the lower and higher ends of described frequencies. This could be explained by higher frequencies being closer to resonant frequency of the respiratory system and thus optimizing CO₂ clearance efficiency, which should lead to lower DCO₂ needed for higher frequencies as we proposed in previous animal studies.¹⁸ Resonant frequency is different for every patient and not known in day-to-day practice, but in preterm RDS it has been described to be between 12 and 20 Hz.^{19–21} These high frequencies and subsequent very low tidal volumes may protect the immature lung and could be of special benefit for the long-term development of preterm newborns. This has been proved in preclinical studies¹⁰ and in previous clinical studies showing lower rates of BPD in newborns ventilated with this strategy when using HFOV as early rescue ventilatory therapy,⁹ but evidence is still limited and more studies are needed to confirm this protective effect, the lower grade of VILI and inflammation in human preterm lungs and its impact on long-term respiratory outcomes.

Our study has some limitations. It is single-center and retrospective, and although we have comprehensively reviewed all records from preterm ventilated patients, our findings should be confirmed by larger prospective studies. Blood gases are drawn intermittently so continuous monitoring of ventilation has not been possible, and we have only included one blood sample from every patient, so we have not been able to analyze the evolution of tidal volumes over time or the correlations between volumes and frequencies in individual patients. All infants were ventilated with Dräger VN500 ventilator, so generalization to other ventilators should be made with caution. To gather a homogeneous sample, we have not included term infants, so the volumes defined cannot be directly applied to this population.

We can conclude that volume-guarantee high-frequency oscillatory ventilation can reach adequate ventilation at high frequencies when using lower tidal volumes, providing a feasible ventilation strategy that might be of help in preterm infants with RDS.

CONFLICTS OF INTEREST

Manuel Sánchez-Luna has received advisory board consulting fees from Dräger. The remaining authors have no conflicts to declare.

ORCID

Gonzalo Solís-García  <http://orcid.org/0000-0003-2256-8572>

Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca  <http://orcid.org/0000-0002-1293-6979>

REFERENCES

- Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3):CD000104. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000104.pub4>
- Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD003666. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003666.pub4>
- Sánchez Luna M, Santos González M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:593915.
- Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *J Perinatol*. 2014; 34(6):464-467.
- 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: 277-282.
- Enomoto M, Keszler M, Sakuma M, et al. Effect of volume guarantee in preterm infants on high-frequency oscillatory ventilation: a pilot study. *Am J Perinatol*. 2017;34:26-30.
- Jomily V, Manoj C. A retrospective pilot study on the effect of volume guarantee on high frequency oscillatory ventilation in neonates. *Sch J Appl Med Sci*. 2020;8:10-13. <https://doi.org/10.36347/sjams.2020.v08i01.002>
- Chen LJ, Chen JY. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee on preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(11):861-864. <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000146>
- Ramos-Navarro C, González-Pacheco N, Rodríguez-Sánchez de la Blanca A, Sánchez-Luna M. Effect of a new respiratory care bundle on bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2020; 179(12):1833-1842. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03694-5>
- González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Chimenti-Camacho P, Santos-González M, Palau-Concejo P, Tendillo-Cortijo F. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury. *J Perinatol*. 2019;39(5):730-736.
- González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Ramos-Navarro C, Navarro-Patiño 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. *J Perinatol*. 2016;36(4):306-310. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.197>
- Belteki G, Morley CJ. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee: a single-centre experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F384-F389. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315490>
- Tuzun F, Delliloglu B, Cengiz MM, Iscan B, Duman N, Ozkan H. Volume guarantee high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with RDS: tidal volume and DCO₂ levels for optimal ventilation using open-lung strategies. *Front Pediatr*. 2020;8:105. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00105>
- Zimová-Herknerová M, Plavka R. Expired tidal volumes measured by hot-wire anemometer during high-frequency oscillation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:428-433.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2016 update. *Neonatology*. 2016;111:107-125.
- Belteki G, Lin B, Morley CJ. Weight-correction of carbon dioxide diffusion coefficient (DCO₂) reduces its inter-individual variability and improves its correlation with blood carbon dioxide levels in neonates receiving high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52:1316-1322.
- Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14(6):367-373.
- González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Arribas-Sánchez C, Santos-González M, Orden-Quinto C, Tendillo-Cortijo F. DCO₂/PaCO₂ correlation on high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee using increasing frequencies in an animal model. *Eur J Pediatr*. 2020;179(3):499-506.
- Dorkin HL, Stark AR, Werthammer JW, Strieder DJ, Fredberg JJ, Frantz ID. Respiratory system impedance from 4 to 40 Hz in

- paralyzed intubated infants with respiratory disease. *J Clin Invest.* 1983;72(3):903-910.
20. Lee S, Alexander J, Blowes R, Ingram D, Milner AD. Determination of resonance frequency of the respiratory system in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):F198-F202.
 21. Zannin E, Dellaca' RL, Dognini G, et al. Effect of frequency on pressure cost of ventilation and gas exchange in newborns receiving high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res.* 2017; 82(6):994-999.

How to cite this article: Solís-García G, González-Pacheco N, Ramos-Navarro C, Rodríguez Sánchez de la Blanca A, Sánchez-Luna M. Target volume-guarantee in high-frequency oscillatory ventilation for preterm respiratory distress syndrome: Low volumes and high frequencies lead to adequate ventilation. *Pediatric Pulmonology.* 2021;1-7. <https://doi.org/10.1002/ppul.25529>

Lung recruitment in neonatal high-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee

Gonzalo Solís-García MD^{1,2,3}  | Noelia González-Pacheco MD, PhD^{1,2}  |
Cristina Ramos-Navarro MD, PhD^{1,2}  | Sara Vigil-Vázquez MD^{1,2} |
Ana Gutiérrez-Vélez MD^{1,2}  | Amaia Merino-Hernández MD^{1,2}  |
Ana Rodríguez Sánchez De la Blanca MD, PhD^{1,2}  | Manuel Sánchez-Luna MD, PhD^{1,2} 

¹Neonatology Division, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

²Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

³The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

Correspondence

Gonzalo Solís-García, MD, The Hospital for Sick Children, 555 University Avenue, Toronto, Canada.
Email: gonsolis@ucm.es

Funding information

None

Abstract

Background and Objectives: The optimal lung volume strategy during high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) is reached by performing recruitment maneuvers, usually guided by the response in oxygenation. In animal models, secondary spontaneous change in oscillation pressure amplitude (Δ Phf) associated with a progressive increase in mean airway pressure during HFOV combined with volume guarantee (HFOV-VG) identifies optimal lung recruitment. The aim of this study was to describe recruitment maneuvers in HFOV-VG and analyze whether changes in Δ Phf might be an early predictor for lung recruitment in newborn infants with severe respiratory failure.

Design and Methods: The prospective observational study was done in a tertiary-level neonatology department. Changes in Δ Phf were analyzed during standardized lung recruitment after initiating early rescue HFOV-VG in preterm infants with severe respiratory failure.

Results: Twenty-seven patients were included, with a median gestational age of 24 weeks (interquartile range [IQR]: 23–25). Recruitment maneuvers were performed, median baseline mean airway pressure (mPaw) was 11 cm H₂O (IQR: 10–13), median critical lung opening mPaw during recruitment was 14 cm H₂O (IQR: 12–16), and median optimal mPaw was 12 cm H₂O (IQR: 10–14, $p < 0.01$). Recruitment maneuvers were associated with an improvement in oxygenation (FI_O₂: 65.0 vs. 45.0, $p < 0.01$, SpO₂/FI_O₂ ratio: 117 vs. 217, $p < 0.01$). Δ Phf decreased significantly after lung recruitment (mean amplitude: 23.0 vs. 16.0, $p < 0.01$).

Conclusion: In preterm infants with severe respiratory failure, the lung recruitment process can be effectively guided by Δ Phf on HFOV-VG.

KEYWORDS

bronchopulmonary dysplasia, high-frequency oscillatory ventilation, neonatal respiratory distress syndrome, open lung, recruitment maneuver, volume-guarantee

1 | INTRODUCTION

Over the last decades, high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) has gained interest as a promising protective ventilation strategy in preterm infants with severe respiratory insufficiency. The combination of supra-physiologic respiratory frequencies with tidal volumes smaller than anatomic dead space could offer an interesting alternative to conventional mechanical ventilation which may reduce ventilator-induced lung injury.¹ High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee (HFOV-VG) sets and keeps the tidal volumes stable² decreasing the risk of ventilator lung injury (VILI), and allows the use of very low tidal volumes, which may offer additional lung protection.³ HFOV-VG has already proven to reach stable oxygenation and ventilation in newborns^{4,5} and might also decrease the rates of death and bronchopulmonary dysplasia (BPD).^{6,7}

To achieve optimal oxygenation and ventilation while maximizing lung protection in HFOV, the so-called open-lung strategy has been suggested as the optimal protective ventilation approach.^{8–10} Open-lung is usually reached by performing recruitment maneuvers,^{11,12} in which mean airway pressure (mPaw) is increased until reaching the critical lung opening pressure of the respiratory system and then decreased to ventilate patients in the descending limb of the pressure-volume curve, to achieve optimal lung volume.¹³ This aims to maintain constant that lung volume around the functional residual capacity, preventing atelectasis or overdistension, both of which have shown to lead to VILI.¹⁴

Although animal models have shown the advantages of recruitment maneuvers and open lung ventilation,^{8,9} there are very few studies describing their use in pediatric^{12,15} and neonatal^{13,16} patients. Important practical difficulties have arisen when dealing with recruitment monitoring as there is no reliable bedside method to measure lung volumes nor detect critical lung opening pressure¹³ besides oxygen saturation changes. These changes may take time to reflect lung recruitment and might also be affected by other factors,¹⁵ so their sensitivity and specificity is likely to be suboptimal.

HFOV-VG delivers the set high-frequency tidal volumes (V_{thf}) by periodic automatic adjustments in oscillation pressure amplitude (also known as delta pressure or ΔPhf), which increases or decreases depending on the expiratory V_{thf} measured, to keep this volume constant. As lung mechanics, atelectasis, or overdistension can influence tidal volumes, delta pressure also changes with variations in the lung volume. Due to this, VG protects the lung from overventilation during recruitment, and ΔPhf can reliably identify lung recruitment earlier than oxygenation changes in animal models.¹⁷ To date, however, there are no published studies describing the association between ΔPhf and lung recruitment in clinical settings.

The aim of this study was to define whether changes in ΔPhf might serve as a guide and early predictor of lung recruitment and oxygenation improvement in premature infants with severe respiratory insufficiency on HFOV-VG.

2 | METHODS

A prospective observational study was conducted between September 2020 and February 2022, in a level III neonatal intensive care department in Madrid. We included preterm newborns (<37 weeks gestational age) with respiratory insufficiency who required early rescue HFOV during the first 28 days since birth. We excluded term infants, those with severe congenital heart or lung disease, those who were born with severe malformations which may affect mechanical ventilation, and those who were considered by responsible clinicians as unstable (under immediate life-threatening circumstances or under severe cardiovascular instability) and not likely to tolerate a recruitment maneuver.

All infants included in the study received HFOV with VG, which was performed with a Dräger Babylog VN500/800 ventilator (Dräger Medical). VN500/800 provides HFOV by combining active inspiration and active expiration to generate a sinusoidal pressure signal around a set mean airway pressure. VG is obtained by automatic real-time adjustment of amplitude (ΔPhf) and measurement of subsequent tidal volumes with a double hot wire anemometer.¹⁸ Patients were ventilated following a mechanical ventilation protocol from our center: all infants were initially ventilated with conventional mechanical ventilation (specifically, with pressure support ventilation with volume guarantee, providing patient-triggered, supported, and flow-cycled breaths; VG: 4–6 ml/kg, frequency: 45 bpm, PEEP: 5–7 cm H₂O) and rescued with HFOV. Criteria for HFOV start were inadequate ventilation or oxygenation with optimal conventional mechanical ventilation parameters, or excessive peak pressures needed to achieve optimal ventilation or oxygenation. Protocol peak pressure limits above which HFOV was started were >15 cm H₂O for birth weight <1000 g, >17 cm H₂O for 1000–2000 g, >20 cm H₂O for 2000–3000 g, and >25–30 cm H₂O for >3000 g.¹⁹ All preterm infants intubated during the first 72 h or needing $FiO_2 > 30\%$ received intratracheal surfactant as per guidelines.²⁰ Surfactant was administered before recruitment maneuvers were performed.

Recruitment maneuvers were performed by a protocol in all infants in which HFOV was started as a rescue mechanical ventilation modality. Initial mPaw was set at 1–2 cm H₂O higher than conventional mechanical ventilation mPaw, I:E ratio was set to 1:2, and initial V_{thf} was 1.5–2 ml/kg following results from previous clinical HFOV studies.²¹ Initial frequencies were 8–12 Hz for infants >2000g, 12–14 Hz for 1000–2000 g, and 14–15 Hz for <1000 g. The recruitment maneuver was performed by the protocol as detailed in Table 1. If a recruitment maneuver was performed, volume and frequency were not modified before recruitment was finished and optimal mPaw had been reached.

Epidemiologic data, perinatal treatments, clinical variables, and timing of mechanical ventilation (time from birth to intubation, time from intubation to start of HFOV) were prospectively collected. For each patient, conventional mechanical ventilation settings (mPaw, tidal volume, respiratory rate) and initial HFOV settings (mPaw, tidal volume, frequency, ΔPhf) were collected, as well as the reason/s for

TABLE 1 Recruitment maneuver systematic

HFOV recruitment maneuver	
Initial mean airway pressure	1–2 cm H ₂ O above conventional mechanical ventilation mPaw
mPaw increase	1 cm H ₂ O every 3–5 min. If SatO ₂ has not been stabilized, wait longer
Critical lung opening mPaw	Increase mPaw as stated above until oxygenation improvement allows FIO ₂ decrease at least 0.20, or down to FIO ₂ 0.25 ^a . <i>Opening mPaw</i>
mPaw decrease Critical lung closing mPaw	After reaching opening mPaw, decrease mPaw 1 cm H ₂ O every 10 min until desaturation and need for FIO ₂ increase
Optimal mPaw	Increase mPaw up to <i>Opening mPaw</i> again, and then decrease mPaw to <i>critical lung closing mPaw</i> + 2 cm H ₂ O. Perform X-ray

Abbreviations: HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; mPaw, mean airway pressure; SatO₂, oxygen saturation.

^aRecruitment ideally aims to decrease to lowest possible FIO₂ (<0.25), but when starting from high O₂ needs the responsible clinician can choose to stop the increase in pressures after at least 0.20 decrease has been achieved, that is, 0.70–0.50.

rescue with HFOV (hypoxemia, hypercarbia and/or high peak inspiratory pressures). Baseline vital signs for conventional mechanical ventilation and HFOV were also included: heart rate, blood pressure, oxygen saturation (and FIO₂), ΔPhf, oxygen saturation, and FIO₂, as well as vital signs, were recorded before every change on mPaw. SpO₂/FIO₂ ratio was calculated for every time point as a global measure of oxygenation. After the recruitment maneuver was finished, chest X-rays were performed per protocol, and the number of intercostal spaces was recorded as an indirect sign of adequate recruitment.

Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics) and R (R Foundation for Statistical Computing). Descriptive analysis was done using median and interquartile ranges for quantitative variables, and proportions and percentages for qualitative variables. Nonparametric tests were used for bivariate analysis given the reduced sample, including Wilcoxon signed-rank test for quantitative variables and χ^2 for qualitative variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The study was approved by the Hospital Research Ethics Committee, and participants signed informed consent before enrollment.

3 | RESULTS

Between September 2020 and February 2022, 27 patients were included. Among included patients, the median gestational age was 24 weeks (IQR 23–25), and the median birth weight was 670 g (IQR 540–720). Epidemiological data from the study sample is detailed in Table 2.

In all patients, HFOV was used as early rescue therapy of conventional mechanical ventilation failure: in 16 cases (59.3%), due to hypoxemia, in 9 (33.3%) because of severe hypercarbia, and in 10 patients (37.0%) for lung protection as high peak inspiratory pressures were needed to achieve normal ventilation (more than

TABLE 2 Epidemiological characteristics of study sample

Characteristics	N = 27
Sex, % male	63.0% (17/27)
Birth weight, median (IQR)	670 g (IQR 540–720)
Gestational age, median (IQR)	24 weeks (IQR 23–25)
Prenatal corticosteroids	
Complete (2 doses)	33.3% (9/27)
Incomplete	48.1% (13/27)
None	18.5% (5/27)
Chorioamnionitis	55.6% (15/27)
Intubation in the delivery room	48.1% (13/27)
Hours of postnatal age at start of MV, median (IQR)	6 h (IQR: 0–288)
Hours of postnatal age at start of HFOV, median (IQR)	12 h (IQR: 0–12)

Abbreviations: HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; IQR, interquartile range; MV, mechanical ventilation.

one cause can be included for every patient). Median postnatal age to start MV was 6 h (IQR 0–288) and median age to start HFOV was 12 h (IQR 0–312). Table 3 summarizes conventional mechanical ventilation and HFOV parameters (before and after recruitment maneuvers) in the study sample.

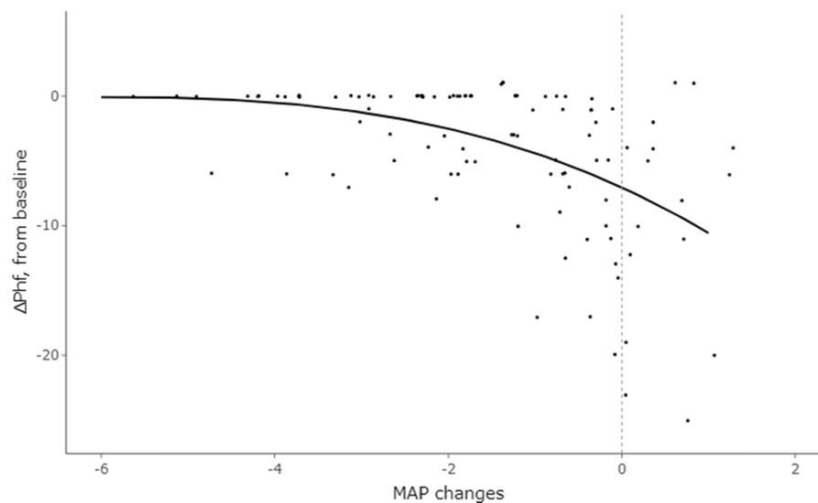
Recruitment maneuvers were performed in all patients at the time of starting HFOV, increasing mPaw with the aim of improving oxygenation, after surfactant administration. The median baseline mPaw was 11 cm H₂O (IQR: 10–13), median critical lung opening mPaw during recruitment was 14 cm H₂O (IQR: 12–16, p value for Wilcoxon signed-rank test <0.01). Median DCO₂ during the maneuver was 20.16 (12.15–18.90). A significant improvement in oxygenation (defined as a decrease in FIO₂ of at least 20% from the initial

TABLE 3 Conventional mechanical ventilation (CMV) and high-frequency oscillatory ventilation (HFOV-VG) parameters

	CMV	HFOV-VG (baseline)	HFOV-VG (after lung recruitment)	<i>p</i> value
Mean airway pressure	9.0 (7.7–9.85)	11.0 (10.0–13.0)	12.0 (10.0–14.0)	<0.01
Tidal volume (ml/kg)	5.3 (3.9–7.1)	1.8 (1.5–2.2)	1.8 (1.5–2.2)	0.99
Frequency	45.0 bpm (45.0–55.0)	13.0 Hz (12.0–15.0)	13.0 Hz (12.0–15.0)	0.99
Baseline SatO ₂ (%)	88.0 (83.0–94.0)	86.0 (76.0–90.0)	94.0 (92.0–95.0)	<0.01
FiO ₂ (%)	70.0 (43.0–100.0)	65.0 (43.0–100.0)	45.0 (30.0–60.0)	<0.01
SpO ₂ /FiO ₂	96 (82–200)	117 (79–207)	217 (160–310)	<0.01
ΔPhf	-	23.0 (18.0–29.0)	16.0 (12.0–20.0)	<0.01
Heart rate	158.0 (134.5–167.8)	150.0 (138.0–157.0)	152.5 (144.5–164.0)	0.13
Mean blood pressure	28.0 (23.0–36.0)	28.0 (22.0–32.5)	34.0 (26.0–37.0)	0.11

Note: Values are reported as median and interquartile ranges. *p* Values are reported for Wilcoxon signed-rank test (nonparametric) between the two groups of HFOV parameters: baseline and recruited. Statistically significant *p* values are highlighted in bold.

Abbreviations: bpm, breaths per minute (referring to the backup rate of ventilation); HFOV-VG, high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee; Hz, Hertz; ΔPhf, amplitude of pressure oscillation (only reported for HFOV phase).

**FIGURE 1** Changes in ΔPhf from baseline values. X-axis shows changes in mPaw relative to the opening pressure, marked with gray dotted line. mPaw, mean airway pressure. ΔPhf, change in oscillation pressure amplitude; MAP, mean airway pressure.

value, or a decrease to 25% FiO₂) was achieved in 17 patients (63.0%). Overall (considering all patients), recruitment maneuvers were associated with an improvement in oxygenation as shown by lower FiO₂ (65.0 vs. 45.0, *p* < 0.01) and higher SpO₂/FiO₂ ratio (117 vs. 217, *p* < 0.01). An X-ray performed after completing the recruitment maneuver showed a median of eight intercostal spaces (IQR: 7–8.5).

A significant decrease in ΔPhf was observed with the recruitment maneuvers (mean amplitude 23.0 vs. 16.0, *p* < 0.01), and maximum

amplitude fall coincided with critical lung opening pressure, defined as the one achieving improvement in SpO₂/FiO₂, as shown in Figure 1. No significant correlation was found between frequency and ΔPhf decrease (correlation coefficient –0.343, *p* = 0.08). Figure 2 shows individual trajectories of ΔPhf and mPaw in the ascending limb of the maneuver in six patients, and Figure 3 shows plotted decrease in ΔPhf from baseline and an increase in SpO₂/FiO₂.

After an initial increase in mPaw, pressures were decreased again in search for the optimal pressure and aiming for ventilating the

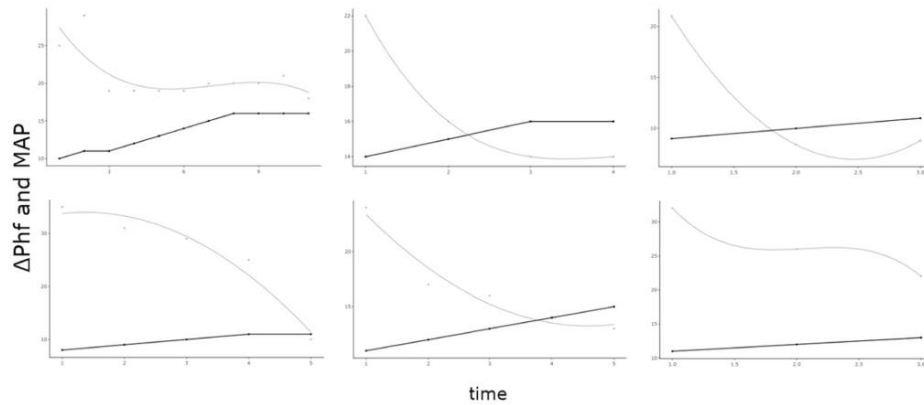


FIGURE 2 Changes in ΔPhf (gray) and mPaw (black) over time in six individual patients subjected to recruitment maneuvers. ΔPhf , change in oscillation pressure amplitude; MAP, mean airway pressure.

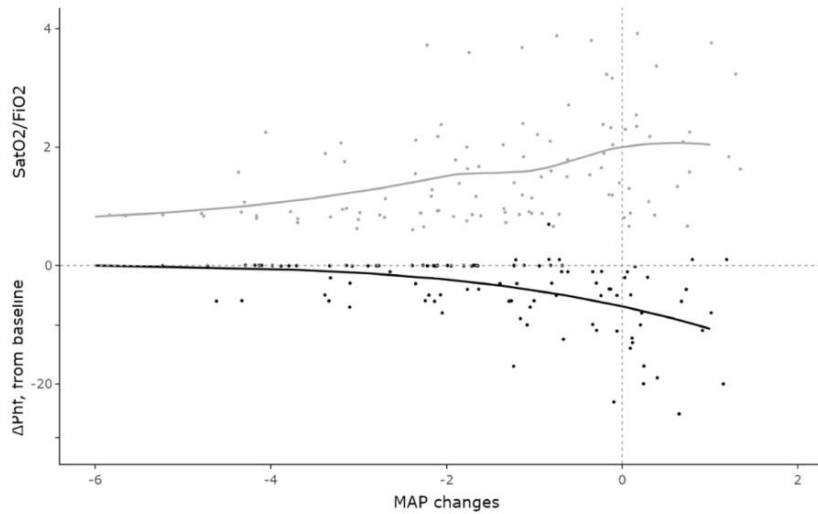


FIGURE 3 Changes in ΔPhf and $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ with mPaw changes. Note that Y-axis has different scales for the different sides of the graph, separated by horizontal gray dotted line: above, $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ changes with mPaw , and below, ΔPhf changes from baseline with mPaw . X-axis shows changes in mPaw relative to the critical lung opening pressure, marked with gray dotted line. mPaw , mean airway pressure; $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$, oxygen saturation to fraction of inspired oxygen ratio.

patients in the deflation limb of the pressure–volume curve. This second phase was completed in 16 recruitment maneuvers. Among these 16 patients, mPaw was decreased from the highest (median) 13.5 to 12 cm H_2O (p value for Wilcoxon signed rank test <0.01) without significant changes in ΔPhf (median 14.5–15, p : 0.97) nor oxygenation (median $\text{SpO}_2/\text{FIO}_2$ ratio 233–243, p : 0.61).

Overall, recruitment maneuvers were safe and not associated with any adverse events. Maneuvers were hemodynamically well tolerated; no differences were found in initial and final values of heart rate (150.0 vs. 152.5, the p value for Wilcoxon signed-rank test 0.13) nor mean blood pressure (28.0 vs. 34.0, p = 0.11). No recruitment maneuvers had to be stopped due to hemodynamic deterioration.

TABLE 4 Outcomes in the study sample

Outcome	
Survival	66.7% (18/27)
Bronchopulmonary dysplasia (in survivors)	
Moderate	16.7% (3/18)
Severe	44.4% (8/18)
Survival free of moderate/severe BPD	25.9% (7/27)
Intraventricular hemorrhage	
Grade I	22.7% (6/27)
Grade II	4.5% (1/27)
Grade III	13.6% (3/27)
Grade IV	22.7% (7/27)
Survival without IVH III–IV	51.9% (14/27)
Periventricular leukomalacia	14.8% (4/27)
Necrotizing enterocolitis	29.6% (8/27)

Abbreviation: BPD, bronchopulmonary dysplasia.

Three patients had pneumothorax during admission, but none of them were related to the recruitment pressures: all of them were diagnosed more than 48 h after the maneuver, and none of them were present in thoracic X-rays performed after recruitment. The overall survival was 66.7% (18/27), and 25.9% of patients (7/27) survived without moderate-severe BPD. The outcomes of the study population are detailed in Table 4.

4 | DISCUSSION

This prospective study shows that ΔPhf can be a reliable marker of lung recruitment in a cohort of mechanically ventilated preterm newborns using HFOV-VG. In our study, lung recruitment maneuvers were feasible and well tolerated even in extremely preterm infants.

The open lung strategy aims to protect patients from VILI by ventilating infants at the optimal area of the pressure–volume curve of the respiratory system, optimizing compliance while keeping ventilation above atelectatic pressures and below overdistension pressures to try to protect the lung.¹⁴ The key to reaching this balanced state is to perform adequate recruitment maneuvers based on lung physiology,¹⁵ increasing airway pressures until reaching critical lung opening pressure and then decreasing them while maintaining the optimal lung volume and before reaching the critical lung closing pressure. In this situation the hysteresis of the respiratory system allows ventilation in the deflation limb of the pressure–volume curve²² which provides optimal volumes and minimal distending pressure, avoiding both overdistension and atelectasis. This phenomenon has been extensively studied in conventional ventilation and probably provides a similar benefit when ventilating patients in HFOV.¹³

Recruitment maneuvers have been thoroughly studied in adult acute respiratory distress syndrome²³ with randomized control trials showing that the open-lung strategy in conventional ventilation probably reduces ICU mortality in these patients.²⁴ In neonatal patients, Blazek et al.²⁵ conducted a systematic review and meta-analysis which included four studies in which neonates in conventional mechanical ventilation were randomized to recruitment maneuvers or no intervention, without evidence of improvement in mortality, BPD, or duration of ventilatory support.²⁵ Regarding HFOV, the effect of these maneuvers has been mostly studied in animal models^{9–11} and pediatric patients.^{12,15} In neonatal patients four studies have been published: De Jaegere et al.¹⁶ described recruitment maneuvers guided by oxygenation changes in 103 preterm infants which improved short-term oxygenation, Tana et al.²⁶ described similar maneuvers in 28 patients with short-term oxygenation improvement, and Tingay et al.¹³ reported recruitment maneuvers in 12 muscle relaxed neonates in which oxygenation and lung volumes improved, especially when ventilating in the deflating limb of the pressure–volume curve. These three studies are however from more than 15 years ago, and the only data published with modern ventilators and in HFOV-VG settings is the recent study also by Tana et al.,²⁷ which describes the changes in HFOV-VG ventilation following recruitment maneuvers and surfactant administration.

The goal of the open lung concept and recruitment maneuvers is to minimize lung injury and improve respiratory outcomes, but although this has been shown in animal studies, no clinical trial or observational study has described clinical benefits in pediatric or neonatal outcomes. Over the last decades, new HFOV protective strategies have been developed with the aim of reducing lung injury. These strategies include volume guarantee, which improves tidal volume stabilization over time^{1,2} and better ventilation control,^{4,5} and the use of the lowest possible tidal volumes with higher frequencies closer to resonant frequencies, which have shown improvement in VILI in animal models³ and feasibility and better short-term neonatal outcomes.^{6,7,28} Previous studies on recruitment maneuvers in first intention HFOV-ventilated neonates have interestingly described lung hysteresis and volume changes during recruitment,²⁹ and other authors have recently described also interesting findings regarding HFOV-VG open lung strategies, but without a major focus on recruitment maneuvers or outcomes.³⁰ This is, to our knowledge, the first study to describe these maneuvers in detail in HFOV-VG settings, as well as the first one to combine lower high-frequency volumes with recruitment maneuvers and an open lung strategy, and further studies are needed to describe the possible impact that this might have on neonatal respiratory outcomes.

In HFOV and with the addition of VG, ΔPhf is automatically adjusted in real time to deliver stable tidal volumes. In previous animal models, it has been proved that this makes ΔPhf a reliable marker in lung recruitment,¹⁷ since it will gradually decrease when compliance is better and lower pressure differences are needed to obtain the same tidal volumes. This can be very useful because oxygenation saturation changes, which have been classically used to guide recruitment maneuvers, can take time after optimal pressure

has been reached¹³ and might be dependent on other factors rather than recruitment status.

Previously, other parameters have been proposed as possible guides for recruitment, including continuous monitoring of transcutaneous CO₂, measurement of tidal volumes (before VG strategies were used)³¹ and electrical impedance,³² which can also give valuable information about regional recruitment.^{29,33} To date, the possible role of pressure amplitude in recruitment maneuvers has been shown mostly in animal models, with only the small study by Tana et al.²⁷ suggesting changes in Δ Phf followed by recruitment and surfactant administration. Our results show that in clinical practice it is feasible to guide these maneuvers by Δ Phf changes, which would put this parameter in an interesting position¹⁷ to avoid transitional hyperoxygenation and overdistention in these situations as oxygen saturation changes might not reflect blood PaO₂ immediately and do not only depend on recruitment.¹⁵ This will need, however, further studies to confirm our findings and establish the exact role of Δ Phf in recruitment.

One of the classical reasons to avoid recruitment maneuvers in neonatal patients and more specifically in preterm newborns has been safety and concerns for higher mPaw to be associated with adverse effects, such as hypotension or pneumothorax. Most of the available studies, such as Wu et al.,³⁴ Castoldi et al.,³⁵ De Jaegere et al.,¹⁶ and Tinagy et al.,¹³ showed no adverse effects in preterm and term newborns subjected to systematic recruitment, and only the studies by Tana et al.³⁶ and de Waal et al.³⁷ showed mild adverse hemodynamic responses following lung recruitment, using in both cases higher mPaw than in our study (15.7 and 20, respectively, vs. highest mPaw 13.5 in our case). In our study, similarly to the studies earlier mentioned, we did not find any hemodynamic or respiratory adverse changes associated with these maneuvers. We applied them to stable patients and always aimed to decrease mPaw after the opening pressure had been reached, performing a thoracic X-ray after finishing the maneuver to better characterize lungs and rule out overdistention.

Our study has some important limitations that need to be acknowledged. Firstly, we did not enroll unstable newborns, in which recruitment maneuvers might have benefits but may not be well tolerated. Our sample size was limited, and we did not have the statistical power to draw comparisons or conclusions about outcomes. Some maneuvers were performed during the first hours and some after several days of admission, which might have resulted in different lung mechanics among patients. Our recruitment maneuvers aimed for a limited decrease in FiO₂ and we did not continue increasing pressure in all patients until we reached 21% oxygen, so some patients might not have achieved optimal recruitment. Although prospective and designed as an interventional study, we did not randomize patients nor had a control group to compare outcomes.

We can conclude that Δ Phf can be a reliable marker for the recruitment process on infants ventilated on HFOV-VG, and that these maneuvers are feasible and safe in our population of preterm infants with severe respiratory insufficiency. More evidence, especially coming from controlled studies, is needed to establish the role

of Δ Phf and the impact of these maneuvers on the physiology and outcomes of these patients.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gonzalo Solis-García: Conceptualization; investigation; writing – original draft; methodology; software; data curation; formal analysis; visualization; writing – review & editing. **Noelia González-Pacheco:** Conceptualization; investigation; writing – review & editing; project administration; supervision; data curation; resources; methodology. **Cristina Ramos-Navarro:** Conceptualization; investigation; writing – review & editing; data curation; supervision; resources; project administration; methodology. **Sara Vigil-Vázquez:** Investigation; writing – review & editing; data curation. **Ana Gutiérrez-Vélez:** Investigation; writing – review & editing; data curation. **Amaia Merino-Hernández:** Investigation; writing – review & editing; data curation. **Ana Rodríguez Sánchez De la Blanca:** Conceptualization; investigation; writing – review & editing; data curation. **Manuel Sánchez-Luna:** Conceptualization; methodology; validation; project administration; resources; supervision; writing – review & editing; investigation.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the staff physicians, nursing staff and trainees of the Neonatology Division for the help during the study enrollment.

CONFLICT OF INTEREST

Manuel Sánchez-Luna has received advisory board consulting fees from Dräger. The remaining authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Gonzalo Solis-García  <https://orcid.org/0000-0003-2256-8572>
Noelia González-Pacheco  <https://orcid.org/0000-0002-5654-0642>
Cristina Ramos-Navarro  <https://orcid.org/0000-0002-6693-6405>
Ana Gutiérrez-Vélez  <http://orcid.org/0000-0002-7966-260X>
Amaia Merino-Hernández  <https://orcid.org/0000-0002-5121-8291>
Ana Rodríguez Sánchez De la Blanca  <https://orcid.org/0000-0002-1293-6979>
Manuel Sánchez-Luna  <https://orcid.org/0000-0001-9543-7392>

REFERENCES

- Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *J Perinatol*. 2014;34(6):464-467.
- Sánchez Luna M, Santos González M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:593915.
- González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Chimentí-Camacho P, Santos-González M, Palau-Concejo P, Tendillo-Cortijo F. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury. *J Perinatol*. 2019;39(5):730-736.




4. 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;108:277-282.
5. Enomoto M, Keszler M, Sakuma M, et al. Effect of volume guarantee in preterm infants on high-frequency oscillatory ventilation: a pilot study. *Am J Perinatol*. 2017;34:26-30.
6. Chen LJ, Chen JY. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee on preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(11):861-864.
7. Ramos-Navarro C, González-Pacheco N, Rodríguez-Sánchez de la Blanca A, Sánchez-Luna M. Effect of a new respiratory care bundle on bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2020;179(12):1833-1842.
8. van Kaam AH, Dik WA, Haitsma JJ, et al. Application of the open-lung concept during positive-pressure ventilation reduces pulmonary inflammation in newborn piglets. *Biol Neonate*. 2003;83(4):273-280.
9. Rimensberger PC, Pache JC, McKertlie C, Fmdova H, Cox PN. Lung recruitment and lung volume maintenance: a strategy for improving oxygenation and preventing lung injury during both conventional mechanical ventilation and high-frequency oscillation. *Intensive Care Med*. 2000;26(6):745-755.
10. Krebs J, Pelosi P, Tsagogiorgas C, et al. Open lung approach associated with high-frequency oscillatory or low tidal volume mechanical ventilation improves respiratory function and minimizes lung injury in healthy and injured rats. *Crit Care*. 2010;14(5):R183.
11. Pellicano A, Tingay DG, Mills JF, Fasoulakis S, Morley CJ, Dargaville PA. Comparison of four methods of lung volume recruitment during high frequency oscillatory ventilation. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1990-1998. doi:10.1007/s00134-009-1628-8
12. de Jager P, Kamp T, Dijkstra SK, et al. Feasibility of an alternative, physiologic, individualized open-lung approach to high-frequency oscillatory ventilation in children. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):9.
13. Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, Pellicano A, Dargaville PA. The deflation limb of the pressure-volume relationship in infants during high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):414-420.
14. Kneyber MC, van Heerde M, Markhorst DG. Reflections on pediatric high-frequency oscillatory ventilation from a physiologic perspective. *Respir Care*. 2012;57(9):1496-1504. doi:10.4187/respcare.01571
15. de Jager P, Burgerhof JGM, Koopman AA, Markhorst DG, Kneyber MCJ. Physiologic responses to a staircase lung volume optimization maneuver in pediatric high-frequency oscillatory ventilation. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):153.
16. De Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, van Kaam AH. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):639-645.
17. Rodríguez Sánchez de la Blanca A, Sánchez Luna M, González Pacheco N, Ramos Navarro C, Santos González M, Tendillo Cortijo F. New indicators for optimal lung recruitment during high frequency oscillator ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3525-3531.
18. Zimová-Herknerová M, Plavka R. Expired tidal volumes measured by hot-wire anemometer during high-frequency oscillation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:428-433.
19. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N, Santos-González M, Tendillo-Cortijo F. High-frequency ventilation. *Clin Perinatol*. 2021;48(4):855-868.
20. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2016 update. *Neonatology*. 2016;111:107-125.
21. Solís-García G, Gonzalez-Pacheco N, Ramos-Navarro C, et al. Target volume-guarantee in high-frequency oscillatory ventilation for preterm respiratory distress syndrome: low volumes and high frequencies lead to adequate ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:2597-2603. doi:10.1002/ppul.2552
22. Chiumello D, Arnal JM, Umbrello M, et al. Hysteresis and lung recruitment in acute respiratory distress syndrome patients: a CT Scan Study. *Crit Care Med*. 2020;48(10):1494-1502.
23. Liaqat A, Mason M, Foster BJ, et al. Evidence-based mechanical ventilatory strategies in ARDS. *J Clin Med*. 2022;11(2):319.
24. Hodgson C, Goligher EC, Young ME, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD006667.
25. Blazek EV, East CE, Jauncey-Cooke J, Bogossian F, Grant CA, Hough J. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD009969.
26. Tana M, Zecca E, Tirone C, et al. Target fraction of inspired oxygen during open lung strategy in neonatal high frequency oscillatory ventilation: a retrospective study. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(2):151-159.
27. Tana M, Paladini A, Tirone C, et al. Effects of high-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee during surfactant treatment in extremely low gestational age newborns with respiratory distress syndrome: an observational study. *Front Pediatr*. 2022, 9. doi:10.3389/fped.2021.804807
28. González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Ramos-Navarro C, Navarro-Patiño 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. *J Perinatol*. 2016;36(4):306-310. doi:10.1038/jp.2015.197
29. Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Veenendaal MB, van Kaam AH. Regional respiratory time constants during lung recruitment in high-frequency oscillatory ventilated preterm infants. *Intensive Care Med*. 2012;38(2):294-299. doi:10.1007/s00134-011-2410-2
30. Tuzun F, Deliloglu B, Cengiz MM, Iscan B, Duman N, Ozkan H. Volume guarantee high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with RDS: tidal volume and DCO2 levels for optimal ventilation using open-lung strategies. *Front Pediatr*. 2020;8:105. doi:10.3389/fped.2020.00105
31. Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, Pellicano A, Dargaville PA. Indicators of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation in infants. *Crit Care Med*. 2013;41(1):237-244. doi:10.1097/CCM.0b013e31826a427a
32. Burkhardt W, Kurth F, Pitterle M, Blassnig N, Wemhöner A, Rüdiger M. Continuous noninvasive monitoring of lung recruitment during high-frequency oscillatory ventilation by electrical impedance measurement: an animal study. *Neonatology*. 2013;103(3):218-223.
33. Grant CA, Fraser JF, Dunster KR, Schibler A. The assessment of regional lung mechanics with electrical impedance tomography: a pilot study during recruitment manoeuvres. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):166-170. doi:10.1007/s00134-008-1324-0
34. Wu R, Li SB, Tian ZF, et al. Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. 2014;34(7):524-527. doi:10.1038/jp.2014.53
35. Castoldi F, Daniele I, Fontana P, Caviglioli F, Lupo E, Lista G. Lung recruitment maneuver during volume guarantee ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2011;28(7):521-528. doi:10.1055/s-0031-1272970
36. Tana M, Polglase GR, Cota F, et al. Determination of lung volume and hemodynamic changes during high-frequency ventilation

- recruitment in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1685-1691. doi:10.1097/CCM.0000000000000967
37. de Waal K, Evans N, van der Lee J, van Kaam A. Effect of lung recruitment on pulmonary, systemic, and ductal blood flow in preterm infants. *J Pediatr.* 2009;154(5):651-655. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.012

How to cite this article: Solis-García G, González-Pacheco N, Ramos-Navarro C, et al. Lung recruitment in neonatal high-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee. *Pediatr Pulmonol.* 2022;1-9. doi:10.1002/ppul.26124



Lung protection strategy with high-frequency oscillatory ventilation improves respiratory outcomes at two years in preterm respiratory distress syndrome: a before and after, quality improvement study

Gonzalo Solís-García^{a,b,c} , Cristina Ramos-Navarro^{a,b}, Noelia González-Pacheco^{a,b}  and Manuel Sánchez-Luna^{a,b} 

^aNeonatology Division, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^bFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ^cNeonatology Division, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

ABSTRACT

Introduction: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the major challenges of extreme prematurity. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) with volume guarantee (HFOV-VG) can be used as an early-rescue ventilation to protect developing lungs. However, the studies exploring the impact of this ventilatory strategy on neonatal respiratory morbidity are very limited. This study aimed at documenting the improvement in respiratory outcomes in mechanically ventilated preterm newborns, after the implementation of a new mechanical ventilation respiratory bundle.

Methods: A prospective, quality improvement study was conducted between January 2012 and December 2018 in a third level NICU in Madrid, Spain. Infants born <32 weeks of gestation with severe respiratory distress syndrome (RDS) and requiring invasive mechanical ventilation were included. The intervention consisted of a new ventilation respiratory care bundle, with HFOV as early rescue therapy using low high-frequency tidal volumes (V_{thf}) and higher frequencies (15–20 Hz). Criteria for HFOV start were impaired oxygenation or ventilation on conventional ventilation, or peak inspiratory pressures >15 cmH₂O. Two cohorts of mechanically ventilated patients were compared, cohort 1 (2012–2013, baseline period) and cohort 2 (2016–2018, after implementation of the new bundle). Clinical outcomes at 36 weeks and 2 years of postmenstrual age were compared between the groups.

Results: A total of 216 patients were included, the median gestational age was 26 weeks (IQR 25–28) and median birth weight was 895 g (IQR 720–1160). There were no significant differences in survival between the groups, but patients with the protective ventilation strategy (cohort 2) had higher survival without BPD 2–3 (OR 2.93, 95%CI 1.41–6.05). At 2 years of postmenstrual age, patients in cohort 2 also had a higher survival free of baseline respiratory treatment and hospital respiratory admissions than the control group (adjusted OR 2.33, 95%CI 1.10–4.93, *p* = .03). The results did not suggest significant differences in neurologic development.

Conclusions: In extreme premature related severe respiratory failure, the use of a lung protective HFOV-VG strategy was proven to be a useful quality improvement intervention in our unit, leading to better pulmonary outcomes at 36 weeks and additional improved respiratory prognosis at two years of age.

ARTICLE HISTORY

Received 23 February 2022
Revised 27 July 2022
Accepted 30 November 2022

KEYWORDS

High frequency ventilation; respiratory distress syndrome; volume guarantee ventilation; lung protection; quality improvement

Introduction

Respiratory distress syndrome (RDS), caused by lung immaturity and surfactant deficiency, remains one of the leading causes of mortality and long-term morbidity in preterm newborns. Although advances in this field have led to better survival rates of extremely preterm populations, respiratory morbidity remains high [1], and chronic lung disease stays one of the most frequent prematurity-related long-term sequelae [2].

Ventilator-induced lung injury (VILI) has proved to be a key factor leading to bronchopulmonary

dysplasia (BPD) and long-term respiratory disease. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) offers an alternative to conventional mechanical ventilation. In HFOV, supraphysiologic frequencies and tidal volumes lower than the anatomic dead space theoretically provide more lung protection compared to the use of conventional ventilation. Although classic randomized studies did not find a clear benefit [3,4], this could be due to the use of suboptimal frequencies (*f*) and large high-frequency tidal volumes (V_{thf}) [5]. Over the last decade, HFOV has regenerated new interest due to

CONTACT Gonzalo Solís-García  gonsolis@ucm.es  Neonatology Division, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; Neonatology Division, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

better technology and knowledge of the impact of lung protective strategies.

The addition of volume guarantee (VG) to HFOV has led to better control of ventilation [6–9] and some studies suggest that it could be associated with lower rates of death and BPD compared with HFOV without VG [10,11]. Standard HFOV used relatively low frequencies (<15 Hz) because with the increase in f , V_{thf} declines in proportion resulting in lower ventilation [12]. The addition of VG allows one to independently set the V_{thf} and f , with automatic adjustments of the oscillation pressures (ΔP) by the ventilator, so that higher frequencies can then be used to maintain ventilation with a very low V_{thf} . This is relevant because neonatal animal models have demonstrated that the protective effect of HFOV with volume guarantee (HFOV-VG) is maximized with the use of the lowest possible V_{thf} [13], and this can be achieved with frequencies as high as 15–20 Hz. This strategy, which has been successfully implemented in clinical practice [14,15], has already shown promising short-term results [11]. However, data on the long-term outcomes of high-frequency ventilated infants are very limited [16], and there are no studies describing these outcomes in HFOV-VG, nor specifically evaluating ventilatory strategies based on early-rescue HFOV-VG using lower volumes and higher frequencies.

This study aimed to describe the pulmonary outcomes at 2 years of postmenstrual age in a single-center cohort of mechanically ventilated preterm newborns <32 weeks with severe respiratory failure, and to document improvement in respiratory outcomes after the implementation of an early rescue HFOV-VG strategy with low V_{thf} and high frequencies, compared with a standard mechanical ventilation approach with HFOV without VG, higher volumes and lower frequencies.

Methods

A prospective, before and after, quality improvement study was performed in a level III neonatology Division in Madrid (Spain) between January 2012 and

December 2018. Preterm infants <32 weeks of gestational age born with severe respiratory failure and requiring invasive mechanical ventilation during more than one hour in the 72 h of admission were included. Two cohorts of patients were compared, cohort 1 from 2012 to 2013 as the baseline period and cohort 2 from 2016 to 2018 after the implementation of a new ventilation strategy and respiratory care bundle. Patients with severe congenital heart or lung disease were excluded. Data were recorded prospectively.

Standard mechanical ventilation protocols were applied in all cases. The initial mode of ventilation was always conventional mechanical ventilation and HFOV was used as rescue therapy. Conventional mechanical ventilation initial mode was VG pressure-support ventilation (PSV-VG) for both periods, initial settings were 4 ml/kg tidal volume and initial respiratory rate was 45 breaths per minute, decreasing it after stabilization for better synchrony with the patient's respiratory effort. During the baseline period (2012–2013), HFOV was mostly used without VG, and patients were ventilated with Babylog 8000[®] ventilators (Dräger, Lübeck, Germany). After November 2013 and following a quality improvement plan designed by the NICU team to increase the quality and consistency of respiratory practices, HFOV-VG started to be used systematically with Babylog[®] VN500 (Dräger, Lübeck, Germany), and after January 2016 the new ventilatory strategy was fully implemented (cohort 2). Key drivers identified for the quality improvement project are detailed in Table 1.

The new strategy consisted of (1) early rescue high-frequency ventilation, defining failure of conventional ventilation as impossibility to maintain either oxygenation or ventilation (F_{iO_2} 50% or P_{aCO_2} >55 despite optimizing ventilation parameters), or need for a peak inspiratory pressure higher than 15 cm H₂O for a set tidal volume of 4 ml/kg. (2) HFOV with VG and (3) use of lower V_{thf} and subsequent increase in f up to 15–20 Hz to maintain normal ventilation, defined as arterial/arterialized capillary pCO_2 40–55 mm Hg or venous pCO_2 45–60 mm Hg. In both periods, an open lung strategy was followed in all HFOV-ventilated

Table 1. Key drivers for quality improvement.

Driver	Changes during the implementation process
General model of overall consistency and systematic approach to RDS	Development of respiratory care protocols to optimize consistency among NICU team: Early rescue HFOV-VG protocol Minimally invasive surfactant administration protocol
Specific measures	HFOV-VG as early rescue ventilatory strategy when need for a peak inspiratory pressure higher than 15 cm H ₂ O, or when oxygenation/ventilation were impaired Use of minimal volumes by increasing frequencies to 15–20 Hz when stable while maintaining same DCO_2 Consistent use of minimally invasive surfactant treatment

infants, details of ventilation protocols have previously been published [11]. Oxygen saturation targets were 90–95%. Leak compensation software was always used to optimize V_{thf} control and avoid the potential use of unmeasured larger than set V_{thf} [17].

Surfactant was administered according to current guidelines, beractant surfactant was used in both periods, and the criteria for its use did not change in ventilated infants throughout the time of the study (all ventilated preterm infants received surfactant per protocol). Less-invasive surfactant administration (LISA) was implemented in our center in 2013 for those patients who did not need intubation and was consistently used as part of the new respiratory bundle. Intubation criteria did not change during the study period.

Electronic and hard copy records were screened for clinical and ventilatory data. Demographic variables, perinatal treatments, risk factors, clinical course, and characteristics of mechanical ventilation were collected. Clinical Risk Index for Babies (CRIB) [18] score at admission was recorded as an initial predictor of adverse outcomes; CRIB includes gestational age, birth weight, fraction of inspired oxygen, base excess during the first 12 h, and congenital malformations. Mortality, pneumothorax, and two composite outcomes, survival without BPD grades II and III (SF-BPD) and survival without neurological impairment, were documented as short-term outcomes. Bronchopulmonary dysplasia was defined as grade I, II, and III using the criteria reported by Jobe and Bancalari at a postmenstrual age of 36 weeks [19] and adding the physiologic definition proposed by Walsh et al. [20], following a routine oxygen challenge test that was performed per protocol at 36 weeks in oxygen-dependent patients.

Neurological impairment was defined at 36 weeks PMA as cranial ultrasound evidence of intraventricular hemorrhage grade III or higher or periventricular leukoencephalopathy. Newborns were followed until two years of postmenstrual age, and long-term respiratory outcomes (chronic respiratory pharmacologic treatment, defined as treatment for a respiratory disease lasting more than 2 months, and admissions due to respiratory cause) and neurologic development at 2 years of age were recorded. Neurologic development was assessed using the Brunet–Lézine Scale [21], also known as the Scale of Psychomotor Development of Children, which evaluates the following areas: posture, hand-eye coordination, language, and sociability.

Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) and R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Descriptive

analysis was made using mean and standard deviation or median for quantitative variables, and proportions and percentages for qualitative variables. Student's *t*-test for independent samples and Mann–Whitney's *U*-test were used for comparison of quantitative variables, and Chi-square and Friedman tests were used for comparison of qualitative variables. Multivariate analyses were performed with logistic regression models, including as covariates those which showed *p* values <.20 in bivariate analysis, using enter (one step) regression technique and assessing goodness of fit with the Akaike information criterion (AIC). Multicollinearity was assessed by calculation of the variance inflation factor (VIF) in each model. Statistical significance was set at *p* <.05. The study was approved by the Hospital Research Ethics Committee (reference number 07/17) and was designed and carried out following the principles of the Declaration of Helsinki. SQUIRE guidelines were followed for the analysis and writing of the manuscript [22].

Results

Between 1 January 2012 and 31 December 2018, 710 infants were born before 32 weeks of gestational age in Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Of those, 216 patients were included in the study, 111 from cohort 1 (2012–2013) and 105 from cohort 2 (2016–2018). The study flowchart is shown in Figure 1. The median gestational age was 26 weeks (IQR 25–28) and the median birth weight was 895 g (IQR 720–1160). Baseline perinatal characteristics of both study cohorts are detailed in Table 2.

Of all 216 newborns included in the study, 143 (66.2%) required HFOV during their admission, and 125 (57.9%) were ventilated with HFOV during the first 72 h of life. Of those, 85/125 (68.0%) were ventilated with HFOV with VG. For outcome analysis, the six patients from cohort 1 who had been ventilated with HFOV-VG were excluded, since the early-rescue strategy with low volumes had not been implemented yet. HFOV groups were very similar, and only differences in chorioamnionitis rates were found (Table 2). Mechanical ventilation and respiratory support characteristics of HFOV patients are detailed in Table 3.

At 36 weeks of postmenstrual age, patients in cohort 2 had a higher survival without BPD grades II and III (SF-BPD) (OR 2.93, 95%CI 1.41–6.05) than patients in cohort 1 in multivariate models corrected by CRIB index, birth weight, and gestational age. No differences in overall survival were found.

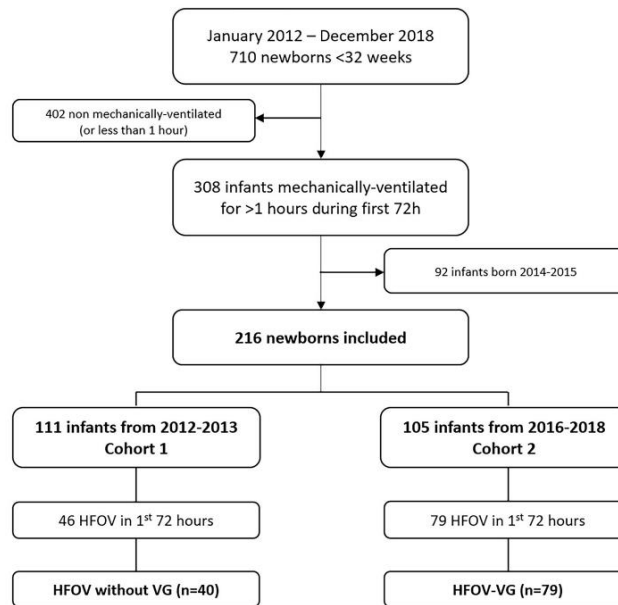


Figure 1. Study flowchart.

Table 2. Perinatal baseline characteristics of both study cohorts.

	Cohort 1: 2012–2013 (n = 111)	Cohort 2: 2016–2018 (n = 105)	p Value
Birth weight, median (IQR)	920 g (750–1240)	870 g (700–1140)	.02
Gestational age, median (IQR)	27.0 weeks (25.0–29.0)	26.0 weeks (24.0–27.5)	<.01
Sex, % male	71/111 (64%)	71/105 (67.6%)	.67
Chorioamnionitis	33/111 (29.7%)	20/105 (19%)	.12
Prenatal corticosteroids			.33
Complete (2 doses)	53/111 (47.7%)	55/105 (52.4%)	
Incomplete	47/111 (42.3%)	35/105 (33.3%)	
None	11/111 (9.9%)	15/105 (14.3%)	
CRIB index, median (IQR)	4.0 points (2.0–8.0)	6.0 points (3.0–10.0)	<.01
	HFOV patients, cohort 1 (n = 40)	HFOV patients, cohort 2 (n = 79)	
Birth weight, median (IQR)	835 g (710–967)	870 g (670–1100)	.94
Gestational age, median (IQR)	25.0 weeks (24.0–28.0)	26 weeks (24.0–27.5)	.61
Sex, % male	27/40 (67.5%)	59/79 (74.7%)	.41
Chorioamnionitis	17/40 (42.5%)	19/79 (24.1%)	.04
Prenatal corticosteroids			.48
Complete (2 doses)	16/40 (40.0%)	40/79 (50.6%)	
Incomplete	18/40 (45.0%)	27/79 (34.2%)	
None	6/40 (15.0%)	12/79 (15.2%)	
CRIB index, median (IQR)	7.0 points (3.0–9.7)	7.0 points (3.0–11.0)	.47

Quantitative variables are summarized as medians and interquartile ranges (IQR), qualitative variables are presented as fractions and percentages.

Follow-up at 2 years of age was registered in 117 patients (73.1% of those alive at 36 weeks of PMA). Outcomes were compared including all 117 followed patients and all 63 deceased patients (56 patients before 36 weeks of PMA, seven between 36 weeks of PMA and 2 years of age). Of the 117 patients who

survived, 45.3% had at least one admission related to respiratory disease during the first two years of age, and 29.5% had received chronic respiratory pharmacologic treatment. The median Brunet-Lézine Score at 2 years of postmenstrual age was 87, with an interquartile range of 79–99.

Table 3. Mechanical ventilation characteristics of HFOV patients.

Characteristic	HFOV cohort 1 (n=40)	HFOV cohort 2 (n=79)	p Value
Intubation in the delivery room	14/40 (35.0%)	35/79 (44.3%)	.33
Hours of MV during first 72 h	72 (48–72)	71 (46–72)	.66
Hours of MV after first 72 h	108 (0–534)	144 (24–672)	.11
Age at surfactant administration	0 (0–0)	0 (0–0)	.74
PDA	23/40 (57.5%)	45/79 (57.0%)	.14
Respiratory support at 72 h			.32
Nasal cannula	0/40 (0)	1/79 (1.2%)	
Nasal CPAP	5/40 (12.5%)	7/79 (8.9%)	
Conventional MV	6/40 (15.0%)	4/79 (5.1%)	
HFOV	24/40 (60.0%)	58/79 (73.4%)	
Deceased before 72 hours	5/40 (12.5%)	9/79 (11.4%)	
HFOV parameters	HFOV cohort 1 (n=40)	HFOV cohort 2 (n=79)	p Value
V _{thf} (ml/kg)	2.2 (1.8–2.6)	1.7 (1.5–1.9)	<.01
Frequency, max (Hz)	9.0 (8.0–10.0)	16.0 (15.0–17.0)	<.01
DCO ₂ (ml ² /sg)	31.0 (19.0–48.0)	28.2 (18.5–45.3)	.84
DCO ₂ corr (ml ² /kg ² /sg)	44.1 (32.4–56.25)	44.4 (34.0–56.5)	.96
MAP, cmH ₂ O	13.0 (11.0–14.0)	12.0 (10.0–14.0)	.40

Quantitative variables are expressed as medians and interquartile ranges, qualitative variables are expressed as proportions and percentages. DCO₂ corrected by weight (DCO₂ corr) is calculated by (volume/kg)² × frequency. Statistically significant values are highlighted in bold.

Table 4. Comparison in two-year outcomes between cohorts.

Outcome	Multivariate OR for cohort 2	p Value
Survival	1.59 (95%CI 0.73–3.39)	.25
Survival free of respiratory admissions	2.14 (95%CI 0.91–5.02)	.08
Survival free of respiratory baseline treatment	1.60 (95%CI 0.76–3.36)	.22
Survival free of respiratory treatment and admissions	2.33 (95%CI 1.10–4.93)	.03
Survival with Brunet-Lézine >70	0.89 (95%CI 0.39–2.04)	.79

CI: confidence interval.

Multivariate odds ratio (OR) are calculated from binomial logistic regression models adjusted by CRIB index, gestational age, birth weight, and chorioamnionitis.

Statistically significant values are highlighted in bold.

Raw rates of survival free of chronic respiratory treatment and hospital admissions of respiratory causes increased from 26.4% to 34.1%. In multivariable logistic regression models corrected by CRIB index, birth weight, gestational age, and chorioamnionitis, patients in cohort 2 had a twofold increase in survival free of chronic respiratory treatment and hospital admissions of respiratory cause (OR 2.00, 95%CI 1.02–4.10, *p* value=.04) than patients in cohort 1, without significant differences in overall survival nor in neurologic development measured with the Brunet-Lézine Score. A comparison between cohorts in two-year outcomes is detailed in Table 4.

Discussion

The study describes the changes in respiratory outcomes of two cohorts of mechanically ventilated newborns before and after implementing a QI strategy of protective ventilation consisting of early-rescue HFOV with high frequencies, low volumes, and VG. It is reported that cohort 2, in which HFOV-VG is used as early rescue respiratory support with low volumes and higher frequencies, resulted in higher survival free of

grades II–III BPD and higher survival without chronic pulmonary treatments or respiratory hospital admissions at two years of age, compared to cohort 1 in which patients were ventilated with non-VG HFOV, higher volumes, and lower frequencies.

High-frequency oscillatory ventilation has regenerated interest over the last decades as a rescue ventilation modality in extremely preterm infants. Previous meta-analyses have not found differences in short term outcomes between non-VG HFOV and conventional mechanical ventilation [4,23], but theoretically, the benefits of HFO are maximized with higher frequencies and lower volumes than the ones used in these studies [24,25] and, moreover, the addition of VG to HFOV helps with better control of V_{thf} generated by the ventilator. VG allows independent adjust of V_{thf} and respiratory frequency, optimizing CO₂ clearance and improving tidal volume stabilization over time [5], leading to better ventilation control [6–8] and hypothetically to better lung protection. In pre-clinical models and as suggested by *in vitro* studies [24], this lung protective effect has been proved when using low tidal volume strategies, and previously published data showed that frequencies >10Hz

and low tidal volumes led to less severe histological lesions in animal lungs [13,26].

There is, however, a lack of published data regarding the modern use of HFOV in clinical settings, especially with low volumes, high frequencies, and using VG. Most studies detail short series of patients, and data about mid and long-term outcomes is limited to small studies. Chen and Chen [10] reported outcomes at 36 weeks of gestational age from 34 HFOV and 18 HFOV-VG patients. The patients from this small sample had a higher birth weight and gestational age than those from the present study, but the effect at 36 weeks PMA was similar to ours, with an increase in survival without BPD.

Regarding long-term outcomes, some follow-up studies have also been carried out from original randomized trials comparing HFOV with conventional ventilation, not showing clinical differences at 12 months between groups in the UKOS study [27] nor at 2 years of age, as described in the HIFI and UKOS studies [28,29], nor later as described in the Provo trial [30]. Slightly better pulmonary function tests have been found at 1 year of age in a small observational study by Hofhuis et al. [31], and slightly better small airway function has been described at 12 years in a follow-up study from the UKOS cohort [16], which was not subsequently confirmed by data gathered at 16–19 years of age [32]. However, all these trials were carried out during the 80s and 90s, with heterogeneous ventilation strategies which in some cases did not include surfactant therapy nor recruitment maneuvers, and which did not guarantee nor measure tidal volumes. This probably resulted in higher and varying tidal volumes, worse control of ventilation, and more architectural damage. Our study is the first to report outcomes at two years of age when using HFOV with this kind of strategy: we have found that an early rescue strategy with VG and lower volumes leads to a decrease in patients needing chronic pulmonary treatment or hospital admissions at two years of age, compared to the classic HFOV cohort in which HFOV was used without VG. The strategy involves more than the addition of VG to HFOV and its isolated impact cannot be directly evaluated, but we assume that these results could be explained by the combination of low volumes, high frequencies, and the gentler ventilatory approach that HFOV-VG allows [15]. This would lead to less VILI and more lung volume stability over time, resulting in lower rates of pneumothorax and less architectural damage, especially during the first hours of life, all of which would result in better lung development.

We did not find differences in overall survival nor neurologic outcomes at two years of age. Survival was higher in the second cohort, but the results did not reach statistical significance. A detailed study of neurologic outcomes is important in high-frequency modalities since two of the original trials of non-VG HFOV showed higher rates of intraventricular hemorrhage compared to mechanical ventilation [33,34]. These two early trials did not use optimal lung volume strategies (recruitment maneuvers), which became a standard during the following decade, and the adverse neurologic outcomes were not confirmed by posterior trials or subsequent meta-analyses [23]. Chen and Chen [10] reported a lower rate of intraventricular hemorrhage in HFOV-VG compared to non-VG HFOV, which could be explained by better respiratory stability and fewer hypo- and hypercapnic episodes during mechanical ventilation. Our study did not find differences in neurologic development at 2 years measured with the Brunet-Lézine Score, even though infants in the second cohort were less mature and probably had worse neurologic prognosis per se. However, our data regarding neurologic assessment are limited and further studies are needed to confirm the impact of VG on neurologic outcomes of preterm infants after two years of age.

Our study has some important limitations. Although the data collection was prospective, the QI design and comparison between different time cohorts is imperfect and should always be interpreted with caution. We have compared two cohorts of mechanically ventilated patients which are not identical, and although formal criteria for intubation have not been changed, wider and more intensive use of noninvasive respiratory support and less invasive surfactant administration, as well as earlier rescue of ventilated patients with HFOV with a better understanding of this ventilation mode might have an impact on our results. We have corrected our results with multivariable models adjusting for different confounders and including CRIB index, a robust and well-validated variable that has been proved to be a good predictor of both mortality and chronic respiratory disease [35,36]. However, data regarding some other possible confounders such as multiple gestations, type of delivery or APGARs were not available, and the data collected from notes may have been subjected to observation and recording bias. Another limitation of the study is that the lung-protective strategy is composed of different interventions (early-rescue, HFOV-VG, high frequencies, low volumes) and the isolated impact of each one of them cannot be inferred. This is a single-center study and

the improvements noted can be site specific, so it would be interesting to confirm our findings with studies in other units using similar components of this quality improvement bundle.

We conclude that compared to standard ventilatory management and HFOV with lower frequencies and higher volumes, a quality improvement initiative consisting of a ventilatory strategy with early-rescue HFOV using lower volumes and high frequencies led to better short- and long-term pulmonary outcomes in a sample of preterm infants with RDS. More studies are needed, especially randomized ones, to establish the impact of HFOV-VG on preterm RDS outcomes.

Author contributions

CRN, NGP, and MSL developed the original research idea. CRN, NGP, and GSG designed the protocol for the study. CRN and GSG collected the data. CRN and GSG analyzed the data. GSG wrote the initial draft of the manuscript, which was critically revised by CRN, NGP, and MSL.

Disclosure statement

MSL has received advisory board consulting fees from Dräger. The remaining authors have no conflicts to declare.

Funding

None.

ORCID

Gonzalo Solís-García  <http://orcid.org/0000-0003-2256-8572>

Noelia González-Pacheco  <http://orcid.org/0000-0002-5654-0642>

Manuel Sánchez-Luna  <http://orcid.org/0000-0001-9543-7392>

References

- [1] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039–1051.
- [2] Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society Guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900788.
- [3] Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2002;347(9):633–642.
- [4] Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD000104.
- [5] Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *J Perinatol*. 2014;34(6):464–467.
- [6] Iscan B, Duman N, Tuzun F, et al. Impact of volume guarantee on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomized crossover clinical trial. *Neonatology*. 2015;108(4):277–282.
- [7] Enomoto M, Keszler M, Sakuma M, et al. Effect of volume guarantee in preterm infants on high-frequency oscillatory ventilation: a pilot study. *Am J Perinatol*. 2017;34(1):26–30.
- [8] Jomily V, Manoj C. A retrospective pilot study on the effect of volume guarantee on high frequency oscillatory ventilation in neonates. *Sch J Appl Med Sci*. 2020.
- [9] Belteki G, Morley CJ. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee: a single-centre experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F384–F389.
- [10] Chen LJ, Chen JY. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee on preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(11):861–864.
- [11] Ramos-Navarro C, González-Pacheco N, Rodríguez-Sánchez de la Blanca A, et al. Effect of a new respiratory care bundle on bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2020;179(12):1833–1842.
- [12] Sedeek KA, Takeuchi M, Suchodolski K, et al. Determinants of tidal volume during high-frequency oscillation. *Crit Care Med*. 2003;31(1):227–231.
- [13] González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Chimentí-Camacho P, et al. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury. *J Perinatol*. 2019;39(5):730–736.
- [14] González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Ramos-Navarro C, et al. Using very high frequencies with very low lung volumes during high-frequency oscillatory ventilation to protect the immature lung. A pilot study. *J Perinatol*. 2016;36(4):306–310.
- [15] Solís-García G, Gonzalez-Pacheco N, Ramos-Navarro C, et al. Target volume-guarantee in high-frequency oscillatory ventilation for preterm respiratory distress syndrome: low volumes and high frequencies lead to adequate ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2021.
- [16] Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1121–1130.
- [17] Szakmar E, Morley CJ, Belteki G. Leak compensation during volume guarantee with the Dräger Babylog VN500 neonatal ventilator. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):861–868.
- [18] The International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342(8865):193–198.
- [19] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723–1729.
- [20] Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305–1311.

- [21] Charkaluk ML, Truffert P, Fily A, et al. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr.* 2010;99(5):684–689.
- [22] Ogrinc G, Davies L, Goodman D, et al. SQUIRE 2.0 (Standards for QUality Improvement Reporting Excellence): revised publication guidelines from a detailed consensus process. *Am J Med Qual.* 2015;30(6):543–549.
- [23] Cools F, Askie LM, Offringa M, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2010;375(9731):2082–2091.
- [24] Pillow JJ, Wilkinson MH, Neil HL, et al. In vitro performance characteristics of high-frequency oscillatory ventilators. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1019–1024.
- [25] Venegas JG, Fredberg JJ. Understanding the pressure cost of ventilation: why does high-frequency ventilation work? *Crit Care Med.* 1994;22(9 Suppl.):S49–S57.
- [26] 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(2):398–411.
- [27] Thomas MR, Rafferty GF, Limb ES, et al. Pulmonary function at follow-up of very preterm infants from the United Kingdom oscillation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):868–872.
- [28] The HIFI Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional intermittent mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants: neurodevelopmental status at 16 to 24 months of postterm age. *J Pediatr.* 1990;117(6):939–946.
- [29] Marlow N, Greenough A, Peacock JL, et al. Randomised trial of high frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation in babies of gestational age 28 weeks or less: respiratory and neurological outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(5):F320–F326.
- [30] Gerstmann DR, Wood K, Miller A, et al. Childhood outcome after early high-frequency oscillatory ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2001;108(3):617–623.
- [31] Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, et al. Worsening of $V_{max}FRC$ in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12 Pt 1):1539–1543.
- [32] Harris C, Bisquera A, Lunt A, et al. Outcomes of the neonatal trial of high-frequency oscillation at 16 to 19 years. *N Engl J Med.* 2020;383(7):689–691.
- [33] The HIFI Study Group. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med.* 1989;320(2):88–93.
- [34] Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2001;107(2):363–372.
- [35] Semama DS, Truffert P, Pauchard JY, et al. CRIB: clinical risk index for bronchopulmonary dysplasia? *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2(1):1.
- [36] Lee SM, Lee MH, Chang YS, et al. The Clinical Risk Index for Babies II for prediction of time-dependent mortality and short-term morbidities in very low birth weight infants. *Neonatology.* 2019;116(3):244–251.

Discusión

El proyecto de tesis doctoral que se recoge en este documento describe la experiencia de nuestro grupo de investigación en la aplicabilidad clínica de una estrategia de ventilación mecánica protectora, en la que mediante el uso de VAFO con volumen garantizado utilizado de forma precoz, y con V_{thf} bajos y frecuencias altas, se intenta minimizar el daño asociado a ventilación mecánica y obtener mejores resultados respiratorios en pacientes prematuros con distrés respiratorio de la prematuridad. El trabajo se estructura en 3 partes, que responden a los objetivos previamente descritos y que corresponden cada una a un artículo de investigación publicado y recogido en la sección Resultados.

La primera parte describe el uso de VAFO-VG en nuestro centro a lo largo de 5 años y se centra en la ventilación, analizando los parámetros de VAFO con los que se obtiene un lavado de CO_2 adecuado durante el manejo inicial del distrés respiratorio de la prematuridad. La principal aportación de este trabajo al campo de la ventilación mecánica es definir los volúmenes de alta frecuencia necesarios para ventilar a un grupo de pacientes prematuros cuando se utilizan frecuencias superiores a 15 Hz, que son precisamente aquellas que, en modelos animales, han demostrado mejores perfiles de protección pulmonar y menores tasas de VILI [40].

Al igual que dedicamos esta primera parte a describir la ventilación, la segunda parte del trabajo detalla la oxigenación mediante la estrategia de pulmón abierto de un grupo similar de pacientes, centrándose en los cambios de mecánica pulmonar que ocurren durante las maniobras de reclutamiento y estableciendo su seguridad y efectividad en un grupo de pacientes prematuros con distrés respiratorio. La aportación de esta sección a la literatura sobre ventilación es describir por primera vez maniobras de reclutamiento pulmonar en pacientes en VAFO-VG y en establecer en un contexto clínico, tal y como sugerían los estudios anteriores en modelos animales [60], que el parámetro ΔP_{hf} puede ser una excelente guía para definir la presión óptima durante estas maniobras de reclutamiento.

La tercera parte, que cierra el proyecto, analiza los resultados respiratorios de una cohorte de pacientes en la que se ha implementado la estrategia ventilatoria de protección pulmonar que se describe en las dos partes anteriores. De nuevo, la principal aportación de esta última parte consiste en describir por primera vez resultados respiratorios de pacientes con esta estrategia a los 2 años de edad, y confirmar, como se había descrito previamente a las 36 semanas de edad postmenstrual, que la estrategia de protección pulmonar con VAFO-VG de rescate precoz, V_{thf} más bajos, y frecuencias más altas, consigue mejorar estos resultados, con una mayor supervivencia libre de tratamientos respiratorios crónicos o ingresos de causa respiratoria.

El proyecto continúa la línea de investigación iniciada por este mismo grupo en estudios preclínicos en modelos animales y en la unidad de cuidados intensivos

neonatales. Los primeros trabajos publicados por Sánchez-Luna et al. a este respecto demostraron, primero en un modelo anatómico [62] y posteriormente en un pequeño estudio con lechones [132], que era factible ventilar de manera adecuada con VAFO-VG y que ésta mantenía unos niveles de CO₂ estables. Los siguientes trabajos evaluaron la posibilidad de utilizar diferentes relaciones I:E [89] y abrieron el camino al uso de frecuencias >15Hz [63], que probablemente se encuentren más cerca de la frecuencia de resonancia del sistema respiratorio de recién nacidos prematuros con distrés respiratorio neonatal [100,101], que teóricamente sería la frecuencia óptima para el aclaramiento de CO₂ y la que lograra una mayor protección pulmonar [99]. Estas frecuencias demostraron, precisamente en estudios animales, tener un mayor efecto protector sobre la inflamación y el daño histológico pulmonares [40] y ser más eficientes desde el punto de vista de la ventilación, minimizando los V_{thf} y DCO₂ necesarios para conseguir un adecuado aclaramiento de CO₂ en un modelo animal de distrés respiratorio [63]. Respecto al estudio de la estrategia de pulmón abierto y las maniobras de reclutamiento en VAFO-VG, los estudios animales también aportaron el conocimiento inicial sobre estas maniobras [60], describiendo la evolución de ΔPhf con los cambios de presión y su utilidad para guiar el reclutamiento pulmonar.

Una vez desarrollada esta investigación de laboratorio en modelos animales, el siguiente paso fue llevar las estrategias ventilatorias protectoras a la práctica clínica. Así, el primer estudio clínico diseñado fue publicado por González-Pacheco et al. en 2016 [94] y describió la utilización de estos V_{thf} mínimos y frecuencias superiores a 15Hz en 20 pacientes de forma segura y eficaz. Esta estrategia fue utilizada de forma

generalizada en la unidad desde 2016, y fue evaluada por primera vez en el trabajo publicado por Ramos Navarro et al. en 2020 [110], en el que se describieron los resultados globales a las 36 semanas de edad postmenstrual en los pacientes ventilados con dicha estrategia protectora durante los dos primeros años de su implementación.

Los trabajos recogidos en esta tesis doctoral completan la fase clínica del estudio de esta estrategia de ventilación mecánica protectora, describiendo la ventilación y oxigenación en detalle en la práctica clínica, y evaluando los resultados tras la implementación de la estrategia, tanto a las 36 semanas de edad postmenstrual como a los 2 años. Tras estos trabajos podemos afirmar que la estrategia es segura, eficaz para ventilar y oxigenar a recién nacidos prematuros, y que da lugar a resultados positivos a los dos años cuando se compara con una cohorte histórica como grupo control.

Otros grupos de investigación también han realizado en los últimos años trabajos importantes en la literatura sobre VAFO-VG. De forma similar a nuestro primer estudio, los trabajos de Belteki et al. [104] y de Tuzun et al. [105] recogen los volúmenes necesarios para ventilar en VAFO-VG a su cohorte de pacientes, encontrando resultados parecidos a los descritos en nuestro trabajo, pero utilizando volúmenes tidal de alta frecuencia algo mayores. El estudio de Belteki et al. describe, en una muestra de 17 neonatos pretérmino y a término, una mediana de V_{thf} de 1.93 mL/kg (RIC 1.64–2.45), y el de Tuzun et al., en una muestra de 53 neonatos menores de 32 semanas, describe una media de volumen de 1.65 mL/kg (SD 0.25), más similar al encontrado en nuestro trabajo. La diferencia en los resultados de estos dos estudios y el que aquí se describe,

especialmente en lo que respecta al primer estudio de Belteki et al., probablemente se deba a que el rango de frecuencias utilizado en estos dos estudios es menor, entre 7 y 12Hz, y a que los pacientes tienen una mayor edad gestacional (25 semanas en nuestro estudio, y 27 y 28 en los dos anteriores) y mayor peso al nacimiento (728g en nuestro estudio, y 882 y 1100 en los dos anteriores). Otro estudio, publicado por Lee et al. en 2018 [133], también ha descrito volúmenes tidal de alta frecuencia medidos en el mismo respirador utilizado en nuestros trabajos, pero sin utilizar estrategias de volumen garantizado, y describiendo volúmenes de 2.1ml/kg (SD 0.5ml/kg) para ventilar de forma adecuada a 20 pacientes prematuros, de nuevo con frecuencias entre 9 y 12 Hz. No existen experiencias previas en la literatura con frecuencias similares a las que hemos empleado en este proyecto, y algunos respiradores de alta frecuencia no las permiten todavía, por lo que sería interesante evaluar la utilización de parámetros similares en otros contextos y con nuevos equipos optimizados para trabajar a estos niveles de frecuencia.

Respecto a oxigenación, estrategias de pulmón abierto y maniobras de reclutamiento pulmonar, varios autores han publicado trabajos importantes que complementan nuestros hallazgos, si bien prácticamente ninguno ha sido publicado sobre pacientes en VAFO-VG. Una reciente revisión sistemática publicada por Blazek et al. [134] incluye cuatro artículos en poblaciones neonatales y ventilación mecánica convencional, concluyendo que en ésta no hay evidencia de mejoría de la mortalidad, DBP o duración de la ventilación mecánica en el grupo de pacientes en el que se realizan maniobras de reclutamiento pulmonar sistemáticas. En lo que respecta a reclutamiento

en VAFO, en cambio, la evidencia observacional sí parece mostrar resultados positivos, si bien estos se describen únicamente a corto plazo, con 4 estudios publicados en las últimas dos décadas [58,120,135,136].

El estudio de De Jaegere et al. [58] describió una mejora de oxigenación a corto plazo tras maniobras de reclutamiento en 103 recién nacidos prematuros, Tana et al. [135] describieron también una mejora de oxigenación en 28 pacientes neonatales sometidos a estas maniobras, y el trabajo de Tingay et al. [120] recoge una mejora de los volúmenes pulmonares en una cohorte de 12 pacientes neonatales con relajante muscular, describiendo además la ventilación de estos en el asa descendente de la curva presión-volumen tras la maniobra. Estos tres estudios coinciden con nuestros resultados en la mejora de la oxigenación de los pacientes tras la maniobra, pero todos ellos fueron publicados hace más de 15 años utilizando respiradores sin capaz de garantizar el volumen en VAFO. El único estudio publicado previamente a nuestro trabajo que recoge pacientes en VAFO-VG es el publicado en 2022 por Tana et al. [136], en el que se describen y comparan los cambios en la mecánica pulmonar de dos grupos de pacientes ventilados con VAFO y VAFO-VG tras maniobras de reclutamiento y después de administrar surfactante.

En lo que respecta a la seguridad y efectos adversos del reclutamiento pulmonar, algunos estudios han mostrado resultados similares a los nuestros con buena tolerancia respiratoria y hemodinámica de las maniobras [137,138]. Dos estudios en la literatura, publicados por Tana et al. [139] y De Waal et al. [140], han mostrado efectos adversos hemodinámicos leves tras el reclutamiento pulmonar, incluyendo descenso del gasto

cardíaco derecho y de la saturación regional de oxígeno renal, pero sin demostrarse cambios clínicamente significativos, y utilizando en ambos estudios presiones medias en la vía aérea mayores a las que hemos empleado en este trabajo (15.7 y 20 cmH₂O respectivamente, frente a los 13 cmH₂O en nuestro caso). El reciente trabajo de Ayoub et al. demuestra que, cuando se utilizan mPaw óptimas, no existen efectos negativos de la ventilación oscilatoria de alta frecuencia sobre la oxigenación sistémica o cerebral, ni sobre la función cardíaca [141]

El uso de ΔPhf como marcador de reclutamiento pulmonar durante las maniobras se limita al estudio de nuestro grupo de Rodríguez-Sánchez de la Blanca et al. en animales [60], puesto que su uso solo tiene sentido una vez se ha establecida la VAFO con VG como modalidad ventilatoria y ΔPhf pasa a ser un parámetro dependiente ajustado automáticamente por el ventilador para entregar V_{thf} constantes. La utilidad de este parámetro proviene de que los cambios de $SatO_2$, el parámetro clínico más frecuentemente empleado para guiar estas maniobras al no ser práctico realizar gasometrías arteriales continuas, puede ser más tardío que los cambios de volumen pulmonar y estar influido por otras variables ajenas al reclutamiento [120]. Esto hace que sea interesante disponer de otros marcadores que puedan sustituir, o al menos complementar, la información aportada por la $SatO_2$.

Estudios previos han propuesto, ante la imperfección de la saturación transcutánea de oxígeno para guiar las maniobras, otras alternativas, como el CO_2 transcutáneo o el V_{thf} en el estudio de Tingay et al. [142] (previo al uso de VAFO-VG,

los cambios de V_{thf} con una amplitud fija funcionarían de forma especular a los cambios descritos por nuestro grupo en ΔP_{hf}) y la impedancia eléctrica medida de forma no invasiva en el estudio de Burkhardt et al. [143]. El reciente estudio de Tana et al. [136], aunque no se centra en la posible utilidad de ΔP_{hf} , sí describe de forma secundaria cambios en este parámetro tras el reclutamiento y la administración de surfactante. Este estudio recoge un mínimo descenso de ΔP_{hf} en el grupo de VAFO-VG ras el reclutamiento, y un descenso más marcado tras la administración de surfactante.

Todos estos trabajos complementan lo recogido en esta segunda parte de nuestro trabajo y permiten entender mejor la dinámica y la utilidad de las maniobras de reclutamiento pulmonar en el grupo de pacientes más inmaduros. En un contexto de inestabilidad respiratoria y rápido cambio de las características mecánicas del sistema respiratorio, los resultados de estos trabajos y de los que se presentan en esta tesis ilustran la importancia de ventilar a estos recién nacidos en la presión media de la vía aérea óptima, que debe buscarse mediante las maniobras de reclutamiento pulmonar y que se modifica durante la evolución del proceso respiratorio, por lo que resulta especialmente interesante la posible utilización de ΔP_{hf} como parámetro guía que nos permita adelantarnos a estos cambios evitando cambios bruscos de oxigenación y, con ellos, estados de hipoxia e hiperoxia, a lo que quizás puedan dirigirse estudios futuros.

Por último, respecto a los resultados respiratorios recogidos en el tercer trabajo de esta tesis doctoral, como se ha comentado previamente la bibliografía previa es escasa en lo que concierne a VAFO-VG, especialmente con V_{thf} bajo y frecuencias altas

como se describe en nuestros estudios. El estudio de Chen et al. [95] describió la evolución a corto plazo de 34 pacientes en VAFO y 18 en VAFO-VG, con unos resultados similares a nuestro trabajo, mejorando la supervivencia sin DBP de un 29.4% a un 66.6%, si bien es cierto que los pacientes VAFO-VG tenían un mayor peso y edad gestacional que los ventilados con VAFO sin volumen garantizado y no se realizó un análisis multivariante. El estudio de Ramos-Navarro et. al [110], que incluye parte de la cohorte de pacientes evaluada a los dos años en esta tesis, también recoge mejoría de esta supervivencia sin DBP moderada-grave, con una odds ratio de 2.28 para supervivencia sin displasia 2-3 en un modelo de regresión logística multivariante tras corregir por factores de confusión como la edad gestacional, sexo, corticoides antenatales e histología placentaria.

Como se ha comentado previamente, ningún estudio previo ha recogido resultados respiratorios o de otra morbilidad más allá de las 36 semanas en pacientes VAFO-VG hasta ahora, por lo que no es posible comparar nuestros resultados a los dos años con otras cohortes. La bibliografía disponible al respecto se limita a algunos estudios observacionales y al seguimiento de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos publicados hace más de 20 años comparando VAFO con ventilación convencional. Aunque en un pequeño estudio observacional publicado por Hofhuis et al. se encontraron algunas diferencias en la función pulmonar a los dos años en el grupo de pacientes ventilados con VAFO [109], los resultados de seguimiento de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos no encontraron diferencias clínicas a los 12 meses en el caso del ensayo UKOS [106] ni a los dos años tanto en el estudio HIFI [69] como en el

estudio UKOS [108]. A largo plazo, en esta última cohorte de pacientes, los resultados han sido contradictorios, con una mejora en la función pulmonar descrita a los 11-14 años por Zivanovic et al. [68], que no se mantuvo al analizar los resultados entre los 16 y los 19 años [82]. Todos estos estudios provienen de pacientes ventilados en los años 80 y 90, con estrategias de ventilación heterogéneas, ausencia de reclutamiento sistemático o de VG, y protocolos de cuidado del recién nacido prematuro que se alejan mucho de los estándares actuales.

También hemos evaluado en nuestro tercer estudio los resultados neurológicos a los dos años, sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos en los resultados del test Brunet-Lezine, incluso tras corregir por otros factores de confusión dado que la segunda cohorte de pacientes es más inmadura y probablemente tenga peor pronóstico basal. No hay ningún otro estudio que recoja datos neurológicos de seguimiento en pacientes VAFO-VG más allá de las 36 semanas de edad postmenstrual. La evaluación de resultados neurológicos es especialmente importante en los estudios sobre VAFO, ya que inicialmente dos de los ensayos originales sobre VAFO sin VG mostraron un aumento de la frecuencia de hemorragia intraventricular comparando con el grupo de ventilación mecánica convencional [72,78], resultados que no se repitieron en los estudios subsiguientes y no se mantuvieron al analizar los datos en revisiones sistemáticas y meta-análisis al respecto [79,80]. De nuevo, estos estudios utilizaban una VAFO sin VG, y con las estrategias de VAFO actuales hay pocos datos publicados. El estudio de Chen et al. [95], del que ya se han comentado las limitaciones, encuentra menores tasas de hemorragia intraventricular en el grupo de VAFO-VG comparado con

VAFO sin VG, lo que podría ser explicado por la mayor estabilidad respiratoria y menor cantidad de episodios hipo o hipercápnicos durante la ventilación, pero las diferencias en las características basales de ambos grupos hacen que sea difícil sacar conclusiones de estos resultados. En todo caso, es importante insistir en que los datos recogidos tanto en nuestro estudio como en la literatura previa son muy limitados y debemos interpretarlos con cautela.

Por supuesto, es importante reconocer también una serie de limitaciones significativas de nuestro proyecto, que hacen que las conclusiones que podemos extraer siempre sean parciales y sea necesario realizar más estudios. Así, los tres estudios son observacionales y por tanto pueden estar afectados por sesgos de selección, observación y confusión que, si bien intentamos reducir mediante el desarrollo de distintos modelos de regresión multivariante, no podemos descartar que tengan un impacto en los resultados globales que hemos encontrado. De la misma forma, la comparación de los resultados respiratorios a las 36 semanas de edad postmenstrual y a los 2 años se hace con un grupo control proveniente de una cohorte histórica del mismo centro, pero nacida 5 años antes; aunque las características basales de ambos grupos son similares y se han intentado corregir posibles diferencias mediante los modelos multivariantes previamente mencionados, utilizar cohortes históricas siempre es una solución imperfecta y a lo largo de los últimos años se han implementado otras mejoras en los protocolos de la unidad de cuidados intensivos que también pueden haber tenido un papel en la mejora global de los resultados. Todo ello hace que sea fundamental continuar diseñando estudios clínicos que comprueben nuestros

resultados en otras poblaciones de pacientes, de forma prospectiva y, a ser posible, incluyendo ensayos aleatorizados.

Como hemos mencionado previamente, los resultados descritos a lo largo de este texto complementan la literatura preexistente y aportan datos nuevos sobre la utilización de estas estrategias protectoras de VAFO-VG en la práctica clínica. Hemos descrito el uso de VAFO-VG a lo largo de 5 años en nuestra unidad y definido los parámetros de frecuencia y volumen garantizado que se asocian con una ventilación adecuada durante el distrés respiratorio de la prematuridad, especialmente cuando se utilizan frecuencias mayores de 15 Hz, sobre las que no existían estudios clínicos en la literatura hasta el momento. También hemos descrito en una cohorte de pacientes la oxigenación asociada con la estrategia de pulmón abierto, realizando maniobras de reclutamiento pulmonar que no habían sido descritas previamente en VAFO-VG, estableciendo su seguridad y efectividad en la mejora de la oxigenación en el distrés respiratorio de la prematuridad, y utilizando el parámetro ΔPhf como guía para encontrar la presión óptima durante estas maniobras de reclutamiento. Por último, hemos descrito por primera vez los resultados respiratorios a los dos años en una cohorte de pacientes en los que se ha implementado la estrategia ventilatoria de protección pulmonar descrita en los dos trabajos anteriores, apoyando, como se había descrito previamente a las 36 semanas de edad postmenstrual, que esta estrategia con VAFO-VG de rescate precoz, V_{thf} más bajos, y frecuencias más altas, mejora la supervivencia libre de tratamientos respiratorios crónicos o ingresos de causa respiratoria.

Esperamos que el proceso investigador no se detenga aquí, y que nuevos estudios continúen esta línea para contestar a las muchas preguntas que todavía quedan sin responder, entre las que se encuentran el papel de la VAFO-VG como modalidad de ventilación de primera elección en recién nacidos prematuros extremos con esta nueva estrategia de protección pulmonar, el impacto del surfactante y los corticoides pre y postnatales en la mecánica pulmonar y en los resultados a medio y largo plazo de estos pacientes, o la posibilidad de utilizar ventilación de alta frecuencia y maniobras de reclutamiento en modalidades de ventilación no invasivas.

Conclusiones.

1. La ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado permite alcanzar una ventilación adecuada y mantener niveles de CO₂ fisiológicos estables con frecuencias muy altas, mayores que las empleadas habitualmente, y volúmenes tidal de alta frecuencia muy bajos.
2. La ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado permite oxigenar de forma adecuada a pacientes con distrés respiratorio de la prematuridad mediante la estrategia de pulmón abierto y la utilización de maniobras de reclutamiento pulmonar. Estas maniobras de reclutamiento son seguras y realizables en nuestra población de pacientes, y se pueden guiar de forma adecuada mediante el parámetro ΔP_{hf} , contribuyendo a prevenir el daño inducido por la sobredistensión pulmonar y la mayor concentración de oxígeno.
3. El manejo respiratorio agudo de pacientes con distrés respiratorio de la prematuridad mediante el uso de una estrategia protectora con ventilación de alta frecuencia oscilatoria con volumen garantizado utilizada como modalidad de rescate precoz, empleando volúmenes tidales de alta frecuencia bajos y frecuencias altas, permite la mejora de los resultados

respiratorios de nuestra población de pacientes prematuros, tanto a las 36 semanas de edad postmenstrual como a los dos años de edad corregida.

Conclusions.

1. High-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee provides adequate ventilation with stable, normal CO₂ values, by using high frequencies and low volumes that can be defined for each frequency.
2. High-frequency oscillatory ventilation with volume-guarantee provides effective oxygenation to patients with respiratory distress syndrome by using the open lung strategy and lung recruitment maneuvers. These maneuvers are safe and feasible in our population of preterm infants, and can be effectively guided by measuring ΔP_{hf} , contributing to the prevention of the damage caused by lung overdistension and high concentrations of oxygen.
3. The acute respiratory management of preterm patients with respiratory distress syndrome with a protective ventilatory approach using high-frequency oscillatory ventilation as an early rescue ventilatory modality, with low volumes and high frequencies, improves respiratory outcomes in our preterm population, both at 36 weeks of postmenstrual age and at 2 years of corrected age.

Bibliografía

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379:2162–72.
2. Lui K, Lee SK, Kusuda S, Adams M, Vento M, Reichman B, et al. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *J Pediatr*. 2019;215:32-40.e14.
3. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med*. 2017;376:617–28.
4. García-Muñoz Rodrigo F, García-Alix Pérez A, García Hernández JA, Figueras Aloy J. Morbimortalidad en recién nacidos al límite de la viabilidad en España: estudio de base poblacional. *An Pediatr*. 2014;80:348–56.
5. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:453–69.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314:1039–51.

7. Instituto Nacional de Estadística. Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre [Internet]. Disponible En: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?tpx=54820&L=0>
8. Jaworski M, Janvier A, Bourque CJ, Mai-Vo T-A, Pearce R, Synnes AR, et al. Parental perspective on important health outcomes of extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107:495-500.
9. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr.* 2013;79:262.e1-262.e6
10. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723–9.
11. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114:1305–11.
12. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T v., et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300–8.
13. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:391–5.
14. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115:384–91.

15. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357–68.
16. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017;367:427.
17. Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11:135–42.
18. Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:825–46.
19. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:179–84.
20. Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol Ther*. 2007;114:129–45.
21. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:367–73.
22. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369:2126–36.
23. Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Henderson Z, James A, Howse JL, Iskander J, et al. CDC Grand Rounds: Public Health Strategies to Prevent Preterm Birth. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:826–30.

24. Morgan AS, Mendonça M, Thiele N, David AL. Management and outcomes of extreme preterm birth. *BMJ*. 2022;376:e055924.
25. Jensen EA. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Summary of Evidence-Based Strategies. *Neoreviews*. 2019;20:e189–201.
26. Álvarez-Fuente M, Moreno L, Mitchell JA, Reiss IK, Lopez P, Elorza D, et al. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatr Res*. 2019;85:432-441.
27. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Villamor E. Mother's Own Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2019;7:224.
28. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, et al. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175:e206826.
29. Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ, van Kaam AH, Onland W. High versus standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F523–9.
30. Kua KP, Lee SWH. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:180–91.
31. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Somanath SH, Shaik NB, Pullattayil AK, et al. Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in

- Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses.
JAMA Pediatr. 2022;176:502-516.
32. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2016:CD001243.
33. Fischer HS, Bühler C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. Pediatrics. 2013;132:e1351-60.
34. Avila-Alvarez A, Zozaya C, Pérttega-Díaz S, Sanchez-Luna M, Iriondo-Sanz M, Elorza MD, et al. Temporal trends in respiratory care and bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants over 10 years in Spain. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2022;107:F143–9.
35. Weisz DE, Yoon E, Dunn M, Emberley J, Mukerji A, Read B, et al. Duration of and trends in respiratory support among extremely preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2021;106:F286–91.
36. Engle WA, Stark AR, Adamkin DH, Batton DG, Bell EF, Bhutani VK, et al. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. Pediatrics. 2008;121:419–32.
37. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD003666.

38. Kalikkot Thekkeveedu R, El-Saie A, Prakash V, Katakam L, Shivanna B. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. *J Clin Med*. 2022;11:557.
39. Carney D, DiRocco J, Nieman G. Dynamic alveolar mechanics and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33:S122-8
40. González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Chimenti-Camacho P, Santos-González M, Palau-Concejo P, Tendillo-Cortijo F. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury. *J Perinatol*. 2019;39:730–6.
41. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med*. 2005;33:S115-21
42. Keszler M. High-frequency Ventilation: Evidence-based Practice and Specific Clinical Indications. *Neoreviews* 2006;7:e234–49.
43. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000328.
44. Zobel G, Dacar D, Rödl S. Proximal and tracheal airway pressures during different modes of mechanical ventilation: an animal model study. *Pediatr Pulmonol*. 1994;18:239-43.
45. Elgin TG, Stanford AH, Klein JM. First intention high-frequency jet ventilation for periviable infants. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34:165–9.

46. Berger JN, Elgin TG, Dagle JM, Klein JM, Colaizy TT. Survival and short-term respiratory outcomes of <750 g infants initially intubated with 2.0 mm vs. 2.5 mm endotracheal tubes. *J Perinatol.* 2022;42:202–8.
47. Ethawi YH, Abou Mehrem A, Minski J, Ruth CA, Davis PG. High frequency jet ventilation versus high frequency oscillatory ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016:CD010548.
48. Miller AG, Bartle RM, Rehder KJ. High-frequency jet ventilation in neonatal and pediatric subjects: A narrative review. *Respir Care.* 2021;66:845–56.
49. Ackermann BW, Klotz D, Hentschel R, Thome UH, van Kaam AH. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates. *Pediatr Res.* 2022 Feb 8 [Epub ahead of print].
50. Centorrino R, Dell’Orto V, Boussard C, Debray A, Ben-Ammar R, de Luca D. Oscillation Transmission of Modern High-Frequency Neonatal Ventilators Under Different Lung Mechanics Conditions. *Respir Care.* 2022;67:850-6.
51. Tingay DG, John J, Harcourt ER, Black D, Dargaville PA, Mills JF, et al. Are all oscillators created equal? in vitro performance characteristics of eight high-frequency oscillatory ventilators. *Neonatology.* 2015;108:220–8.
52. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med.* 2005;33:S135-41
53. Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984;56:553–63.

54. Slutsky AS, Brown R. Cardiogenic oscillations: a potential mechanism enhancing oxygenation during apneic respiration. *Med Hypotheses*. 1982;8:393–400.
55. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med*. 2002;347:630–1.
56. Slutsky AS. Mechanisms affecting gas transport during high-frequency oscillation. *Crit Care Med*. 1984;12:713–7.
57. Förster KM, Roth CJ, Hilgendorff A, Ertl-Wagner B, Flemmer AW, Wall WA. In silico numerical simulation of ventilator settings during high-frequency ventilation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:3839–46.
58. de Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, van Kaam AH. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:639–45.
59. de Jager P, Burgerhof JGM, Koopman AA, Markhorst DG, Kneyber MCJ. Physiologic responses to a staircase lung volume optimization maneuver in pediatric high-frequency oscillatory ventilation. *Ann Intensive Care*. 2020;10:153
60. Rodríguez Sánchez de la Blanca A, Sánchez Luna M, González Pacheco N, Ramos Navarro C, Santos González M, Tendillo Cortijo F. New indicators for optimal lung recruitment during high frequency oscillator ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:3525–31.
61. Belteki G, Lin B, Morley CJ. Weight-correction of carbon dioxide diffusion coefficient (DCO₂) reduces its inter-individual variability and improves its

- correlation with blood carbon dioxide levels in neonates receiving high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:1316–22.
62. Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *J Perinatol.* 2014;34:464–7.
63. González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Arribas-Sánchez C, Santos-González M, Orden-Quinto C, Tendillo-Cortijo F. DCO₂/PaCO₂ correlation on high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee using increasing frequencies in an animal model. *Eur J Pediatr.* 2020;179:499–506.
64. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, deLemos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1992;89:5–12.
65. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, 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.
66. Salvo V, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Barberi I, Ricotti A, Abella R, et al. First intention high-frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation in premature infants without antenatal glucocorticoid prophylaxis. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:72–9.
67. Sun H, Cheng R, Kang W, Xiong H, Zhou C, Zhang Y, et al. High-Frequency Oscillatory Ventilation Versus Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation

- Plus Pressure Support in Preterm Infants With Severe Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care*. 2014;59:159–69.
68. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med*. 2014;370:1121–30.
69. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional intermittent mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants: neurodevelopmental status at 16 to 24 months of postterm age. The HIFI Study Group. *J Pediatr*. 1990;117:939–46.
70. Thome U, Carlo WA, Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F466-73.
71. Thome U, Kössel H, Lipowsky G, Porz F, Fürste HO, Genzel-Boroviczeny O, et al. Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. *J Pediatr*. 1999;135:39–46.
72. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:363–72.

73. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2002;347:633–42.
74. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Pratesi S, Caviglioli C, et al. Effects of pressure support ventilation plus volume guarantee vs. high-frequency oscillatory ventilation on lung inflammation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:242–9.
75. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:2099–107.
76. van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, van der Auwera JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr*. 2003;162:219–26.
77. Vento G, Matassa PG, Ameglio F, Capoluongo E, Zecca E, Tortorolo L, et al. HFOV in premature neonates: effects on pulmonary mechanics and epithelial lining fluid cytokines. A randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2005;31:463–70.
78. HIFI Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med*. 1989;320:88–93.
79. Cools F, Askie LM, Offringa M, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a

- systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2010;375:2082–91.
80. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD000104.
81. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347:643–52.
82. Harris C, Bisquera A, Lunt A, Peacock JL, Greenough A. Outcomes of the Neonatal Trial of High-Frequency Oscillation at 16 to 19 Years. *N Engl J Med*. 2020;383:689–91.
83. Sarafidis K, Stathopoulou T, Agakidou E, Taparkou A, Soubasi V, Diamanti E, et al. Comparable effect of conventional ventilation versus early high-frequency oscillation on serum CC16 and IL-6 levels in preterm neonates. *J Perinatol*. 2011;31:104–11.
84. Lista G, Castoldi F, Bianchi S, Battaglioli M, Cavigioli F, Bosoni MA. Volume guarantee versus high-frequency ventilation: lung inflammation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:F252–6.
85. 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.

86. Enomoto M, Keszler M, Sakuma M, Kikuchi S, Katayama Y, Takei A, et al. Effect of Volume Guarantee in Preterm Infants on High-Frequency Oscillatory Ventilation: A Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2017;34:26–30.
87. Zimová-Herknerová M, Plavka R. Expired tidal volumes measured by hot-wire anemometer during high-frequency oscillation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:428–33.
88. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N. Draeger VN 800/600/500. In: Donn SM, Mammel MC, van Kaam A. *Manual of Neonatal Respiratory Care*. 5th Edition. Suiza: Springer; 2022. p.433–41.
89. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N, Santos M, Blanco Á, Orden C, Belik J, 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. *Eur J Pediatr*. 2016;175:1343–51.
90. Pillow J. *High-Frequency Oscillatory Ventilation: Theory and Practical Applications*. Lübeck: Drägerwerk AG & Co. KGaA ;2016.
91. Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F158-65.
92. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:240–5.

93. Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, Condò V, Reali R, Compagnoni G, et al. Impact of targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:510–4.
94. González-Pacheco N, Sánchez-Luna M, Ramos-Navarro C, Navarro-Patiño N, de La Blanca ARS. Using very high frequencies with very low lung volumes during high-frequency oscillatory ventilation to protect the immature lung. A pilot study. *J Perinatol.* 2016;36:306–10.
95. Chen LJ, Chen JY. Effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee on preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Chin Med Assoc.* 2019;82:861–4.
96. Zheng YR, Xie WP, Liu JF, Wu HL, Xu N, Huang ST, et al. Impact of High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined With Volume Guarantee on Lung Inflammatory Response in Infants With Acute Respiratory Distress Syndrome After Congenital Heart Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36:2368-2375
97. Ritacca F v., Stewart TE. Clinical review: high-frequency oscillatory ventilation in adults--a review of the literature and practical applications. *Crit Care* 2003;7:385–90.
98. Herrmann J, Lilitwat W, Tawhai MH, Kaczka DW. High-Frequency Oscillatory Ventilation and Ventilator-Induced Lung Injury: Size Does Matter. *Crit Care Med.* 2020;48:e66–73.

99. Dorkin H, Stark A, Werthammer J, Strieder D, Fredberg J, Frantz I. Respiratory system impedance from 4 to 40 Hz in paralyzed intubated infants with respiratory disease. *J Clin Invest.* 1983;72:903–10.
100. Lee S, Alexander J, Blowes R, Ingram D, Milner AD. Determination of resonance frequency of the respiratory system in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80:F198-202
101. Zannin E, Dellaca RL, Dognini G, Marconi L, Perego M, Pillow JJ, et al. Effect of frequency on pressure cost of ventilation and gas exchange in newborns receiving high-frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res.* 2017;82:994–9.
102. Dimitriou G, Greenough A, Kavvadia V, Laubscher B, Milner AD. Volume delivery during high frequency oscillation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;78:F148-50.
103. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N, Belik J, Santos M, Tendillo F. New Ventilator Strategies: High-Frequency Oscillatory Ventilation Combined with Volume Guarantee. *Am J Perinatol.* 2018;35:545–8.
104. Belteki G, Morley CJ. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee: a single-centre experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F384-F389.
105. Tuzun F, Deliloglu B, Cengiz MM, Iscan B, Duman N, Ozkan H. Volume Guarantee High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants With RDS:

Tidal Volume and DCO₂ Levels for Optimal Ventilation Using Open-Lung Strategies.

Front Pediatr. 2020;8:105.

106. Thomas MR, Rafferty GF, Limb ES, Peacock JL, Calvert SA, Marlow N, et al. Pulmonary function at follow-up of very preterm infants from the United Kingdom oscillation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:868–72.
107. Marlow N, Greenough A, Peacock JL, Marston L, Limb ES, Johnson AH, et al. Randomised trial of high frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation in babies of gestational age 28 weeks or less: respiratory and neurological outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F320-F326.
108. Gerstmann DR, Wood K, Miller A, Steffen M, Ogden B, Stoddard RA, et al. Childhood outcome after early high-frequency oscillatory ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2001;108:617–23.
109. Hofhuis W, Huysman MWA, van der Wiel EC, Holland WPJ, Hop WCJ, Brinkhorst G, et al. Worsening of V'_{maxFRC} in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1539–43.
110. Ramos-Navarro C, González-Pacheco N, Rodríguez-Sánchez de la Blanca A, Sánchez-Luna M. Effect of a new respiratory care bundle on bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1833–42.

111. Barrington KJ, Church PT, Luu TM, Davis PG. Respiratory outcomes in preterm babies: Is bronchopulmonary dysplasia important? *Acta Paediatr.* 2022;111:1660-1663.
112. van Kaam AH, Dik WA, Haitsma JJ, de Jaegere A, Naber BA, van Aalderen WM, et al. Application of the open-lung concept during positive-pressure ventilation reduces pulmonary inflammation in newborn piglets. *Biol Neonate.* 2003;83:273–80.
113. Rimensberger PC, Pache JC, McKerlie C, Frndova H, Cox PN. Lung recruitment and lung volume maintenance: a strategy for improving oxygenation and preventing lung injury during both conventional mechanical ventilation and high-frequency oscillation. *Intensive Care Med.* 2000;26:745–55.
114. Krebs J, Pelosi P, Tsagogiorgas C, Zoeller L, Rocco PRM, Yard B, et al. Open lung approach associated with high-frequency oscillatory or low tidal volume mechanical ventilation improves respiratory function and minimizes lung injury in healthy and injured rats. *Crit Care.* 2010;14:R183.
115. Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Veenendaal MB, van Kaam AH. Changes in lung volume and ventilation during lung recruitment in high-frequency ventilated preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2011;159:199-205.e2.
116. Miller AG, Tan HL, Smith BJ, Rotta AT, Lee JH. The Physiological Basis of High-Frequency Oscillatory Ventilation and Current Evidence in Adults and Children: A Narrative Review. *Front Physiol.* 2022;13:813478.

117. Kneyber MCJ, van Heerde M, Markhorst DG. Reflections on pediatric high-frequency oscillatory ventilation from a physiologic perspective. *Respir Care*. 2012;57:1496–504.
118. Pellicano A, Tingay DG, Mills JF, Fasoulakis S, Morley CJ, Dargaville PA. Comparison of four methods of lung volume recruitment during high frequency oscillatory ventilation. *Intensive Care Med*. 2009;35:1990–8.
119. de Jager P, Kamp T, Dijkstra SK, Burgerhof JGM, Markhorst DG, Curley MAQ, et al. Feasibility of an alternative, physiologic, individualized open-lung approach to high-frequency oscillatory ventilation in children. *Ann Intensive Care*. 2019;9:9.
120. Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, Pellicano A, Dargaville PA. The deflation limb of the pressure-volume relationship in infants during high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:414–20.
121. Chiumello D, Arnal JM, Umbrello M, Cammaroto A, Formenti P, Mistraretti G, et al. Hysteresis and Lung Recruitment in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients: A CT Scan Study. *Crit Care Med*. 2020;48:1494–502.
122. Hodgson C, Goligher EC, Young ME, Keating JL, Holland AE, Romero L, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD006667.
123. Tingay DG, Kiraly N, Mills JF, Dargaville PA. Time to Lung Volume Stability After Pressure Change During High-Frequency Oscillatory Ventilation. *Crit Care Explor*. 2021;3:e0432.

124. de Waal K, Evans N, van der Lee J, van Kaam A. Effect of lung recruitment on pulmonary, systemic, and ductal blood flow in preterm infants. *J Pediatr*. 2009;154:651–5.
125. Sánchez-Luna M, González-Pacheco N, Santos-González M, Tendillo-Cortijo F. High-frequency Ventilation. *Clin Perinatol*. 2021;48:855–68.
126. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111:107–25.
127. Solís-García G, González-Pacheco N, Ramos-Navarro C, Rodríguez Sánchez de la Blanca A, Sánchez-Luna M. Target volume-guarantee in high-frequency oscillatory ventilation for preterm respiratory distress syndrome: Low volumes and high frequencies lead to adequate ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:2597–603.
128. Ogrinc G, Davies L, Goodman D, Batalden P, Davidoff F, Stevens D. SQUIRE 2.0 (Standards for QQuality Improvement Reporting Excellence): revised publication guidelines from a detailed consensus process. *Am J Med Qual*. 2015;30:543–9.
129. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, de Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD011672.
130. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193–8.

131. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis, and prevention. *Clin Perinatol.* 1989;16:387–411.
132. Charkaluk M-L, Truffert P, Fily A, Ancel P-Y, Pierrat V, Group ES. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr.* 2010;99:684-9.
133. Sánchez Luna M, Santos González M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:593915.
134. Lee SM, Namgung R, Eun HS, Lee SM, Park MS, Park KI. Effective Tidal Volume for Normocapnia in Very-Low-Birth-Weight Infants Using High-Frequency Oscillatory Ventilation. *Yonsei Med J.* 2018;59:101–6.
135. Blazek E v., East CE, Jauncey-Cooke J, Bogossian F, Grant CA, Hough J. Lung recruitment manoeuvres for reducing mortality and respiratory morbidity in mechanically ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD009969.
136. Tana M, Zecca E, Tirone C, Aurilia C, Cota F, Lio A, et al. Target fraction of inspired oxygen during open lung strategy in neonatal high frequency oscillatory ventilation: a retrospective study. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:151–9.
137. Tana M, Paladini A, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Bottoni A, et al. Effects of High-Frequency Oscillatory Ventilation With Volume Guarantee During Surfactant Treatment in Extremely Low Gestational Age Newborns With Respiratory Distress Syndrome: An Observational Study. *Front Pediatr.* 2022;9:804807.

138. Castoldi F, Daniele I, Fontana P, Cavigioli F, Lupo E, Lista G. Lung recruitment maneuver during volume guarantee ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2011;28:521–7..
139. Wu R, Li SB, Tian ZF, Li N, Zheng GF, Zhao YX, et al. Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome. *J Perinatol.* 2014;34:524–7.
140. Tana M, Polglase GR, Cota F, Tirone C, Aurilia C, Lio A, et al. Determination of Lung Volume and Hemodynamic Changes During High-Frequency Ventilation Recruitment in Preterm Neonates With Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2015;43:1685–91.
141. Ayoub D, Elmashad A, Rowisha M, Eltomey M, el Amrousy D. Hemodynamic effects of high-frequency oscillatory ventilation in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56:424–32.
142. Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, Pellicano A, Dargaville PA. Indicators of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation in infants. *Crit Care Med.* 2013;41:237–44.
143. Burkhardt W, Kurth F, Pitterle M, Blassnig N, Wemhöner A, Rüdiger M. Continuous noninvasive monitoring of lung recruitment during high-frequency oscillatory ventilation by electrical impedance measurement: an animal study. *Neonatology.* 2013;103:218–23.