

ARTÍCULO ORIGINAL

Prueba de concepto de la eficacia del equipo prototipo “Ciclador Automático para Resucitador” en un cerdo adulto

Díaz PU^{2,3,#,*}, Beccaria C^{2,#}, De Gennaro M¹, Antonelli A¹, Mazinni R¹, Curiotti J¹, Belotti M^{2,3}, Iparraguirre S¹, Salinas F², Sinchi M¹, Cabaña E^{2,3}, Leiva C², Bono F¹, Bertoli J¹, Etchevers L², Facelli C¹, Ruiz E², Poque M², Orlandini A², Notaro U², Allasia M¹, Banega D², Salvetti N^{2,3}, Rey F^{2,3}, Kern M², Francesconi M⁴, Bernasconi G⁴, Ortega HH^{2,3}

- 1 Hospital de Salud Animal, Área de Pequeños y Grandes Animales, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral (UNL), Esperanza, Santa Fe, Argentina.
- 2 Centro de Medicina Comparada (CMC), Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet Litoral), UNL / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Esperanza, Santa Fe, Argentina.
- 3 Facultad de Ciencias Veterinarias del Litoral, UNL, Esperanza, Santa Fe, Argentina.
- 4 Grupo INBIO S.A. Rafaela, Santa Fe, Argentina.

* Correspondencia: Pablo U. Díaz. ICiVet Litoral (UNL-CONICET). R.P. Kreder 2805. CP: 3080. Esperanza, Santa Fe, Argentina. E-mail: pudiaz@fcv.unl.edu.ar

Ambos autores contribuyeron en partes iguales al desarrollo del trabajo.

Recibido: 11 Ago 2021. Aceptado: 29 Noviembre 2021. Disponible en línea: 23 Diciembre 2021

Editor: P. Beldomenico

RESUMEN. En este estudio se evaluó en una prueba de concepto, la seguridad y funcionalidad del equipo prototipo Ciclador Automático para Resucitador (CAR) en un cerdo de peso similar al de un humano adulto. Para ello, se estudiaron los volúmenes corrientes de 5.8, 7 y 9.7 ml/kg para las presiones positivas al final de la expiración (PEEP) de 5, 10 y 15 cmH₂O. Los parámetros indicativos del estado homeostático del animal se obtuvieron a través de un equipo multiparamétrico y un sistema de análisis bioquímicos de sangre EPOC[®]. En los periodos en los que se evaluaron los volúmenes corrientes de 7 y 9.7 ml/kg los parámetros se mantuvieron dentro de rangos fisiológicos normales. Sin embargo, el volumen corriente de 5.8 ml/kg no fue suficiente para mantener una ventilación adecuada lo que se manifestó a través de hipercapnia y caída del pH. Como conclusión general se puede inferir que con adaptaciones en los patrones de ventilación (7 y 9.7 ml/kg), la utilización del prototipo CAR permitió mantener al animal con vida durante 24 h conservando su homeostasis.

RESUMEN. Proof of concept of the efficacy of the prototype device "Automatic Cyler for Resuscitator" in an adult swine. In this study, the safety and functionality of the prototype device "Automatic Cyler for Resuscitator" (ACR) was evaluated in a proof of concept in a swine with similar weight to that of an adult human. Tidal volumes of 5.8, 7 and 9.7 ml/kg were studied for positive pressures at the end of expiration (PPEE) of 5, 10 and 15 cmH₂O. Indicative parameters of the homeostatic state of the animal were obtained through a multiparameter monitor and EPOC[®] blood biochemical analysis system. The parameters were kept within normal physiological ranges when tidal volumes of 7 and 9.7 ml/kg were evaluated. However, the tidal volume of 5.8 ml/kg was not sufficient to maintain adequate ventilation and it was manifested by hypercapnia and a drop in pH. As a general conclusion, we inferred that with adaptations in the ventilation patterns (7 and 9.7 ml/kg), the use of the ACR prototype can keep the animal alive for 24 h, preserving its homeostasis.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, prueba de concepto, ventilación mecánica, cerdo

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, proof of concept, mechanical ventilation, swine

Introducción

El nuevo coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), afectó a las regiones centrales de China a fines de diciembre de 2019 y posteriormente se propagó rápidamente a todo el mundo, ocasionando una grave emergencia de salud pública por su rápida transmisión de persona a persona (Allinovi et al., 2020; Plotnikov et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). La enfermedad del SARS-CoV-2 (COVID-19) se caracteriza por neumonía grave y/o dificultad respiratoria aguda en aproximadamente el 20% de los pacientes infectados con alta morbilidad y mortalidad (Chen et al., 2020; Huang et al., 2020). Al igual que el coronavirus del SARS, el SARS-CoV-2 ingresa a la célula utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que está presente en los endotelios vasculares, mucosa oral y nasofaríngea y también en los neumocitos tipo II (Zhang et al., 2020). El daño pulmonar puede ser causado por un efecto citopático directo del virus y más tardíamente, por una respuesta inmune exagerada con alta concentración plasmática de citoquinas proinflamatorias (Dondorp et al., 2020; Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta forma de presentación de la enfermedad está caracterizada por una insuficiencia respiratoria grave manifiesta, o una saturación de oxígeno inferior al 93%, una frecuencia respiratoria superior a 30/min o una rápida progresión de infiltrados pulmonares observables en la radiografía de tórax (Dondorp et al., 2020). La insuficiencia respiratoria aguda grave debido al SARS-CoV-2 requiere ventilación mecánica invasiva en una unidad de cuidados intensivos (Conway et al., 2020; Lentz et al., 2020; McGuinness et al., 2020). La intubación oportuna, pero no prematura, es crucial para contrarrestar una deuda de oxígeno que aumenta progresivamente a pesar de la terapia con flujos altos de oxígeno y la ventilación con presión positiva (Meng et al., 2020). Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 en todo el mundo, el porcentaje que requiere cuidados intensivos varía del 5% al 32% (Bhatraju et al., 2020; Guan et al., 2020; Grasselli et al., 2020; Huang et al., 2020; Ziehr et al., 2020). En este sentido, debe evitarse el colapso de la atención médica con un suministro suficiente de equipos de apoyo respiratorio que permitan atender al gran número de pacientes en estado crítico (Kuniya et al., 2020). Existen importantes desafíos logísticos para proporcionar estos dispositivos, más allá del simple aporte de oxígeno, ya que rápidamente los centros de salud quedan sin suministros o directamente no poseen estos equipos. En el momento más crítico de la pandemia fue difícil importar equipos y suministros médicos porque la mayoría de los países prohibieron a su industria médica vender fuera de sus propios países (Ferioli et al., 2020; Pons-Ódena et al., 2020; Tusman et al., 2020). Como consecuencia, los equipos de ingenieros de todo el mundo comenzaron a desarrollar dispositivos de emergencia y los médicos expertos en ventilación mecánica ayudaron a orientar el diseño y la evaluación

de prototipos (Pons-Ódena et al., 2020). A nivel global, existe una grave escasez de equipos de apoyo respiratorio y más aún de personal entrenado para operar estas sofisticadas máquinas. Es por ello que esta pandemia planteó la necesidad urgente de aumentar la producción de ventiladores por parte de los fabricantes existentes y de aquellos potencialmente nuevos (Lyengar et al., 2020).

En el mundo, la fabricación alternativa de respiradores se ha explorado al máximo y así se han logrado desarrollos utilizando impresión 3D, adaptaciones de respiradores diseñados para el soporte domiciliario, de ventiladores de turbina, de equipos de ventilación no invasiva, entre otros (Garmendia et al., 2020; Lyengar et al., 2020; Monti et al., 2020; Tusman et al., 2020). En muchos países las autoridades han solicitado a diseñadores, científicos, ingenieros y fabricantes que diseñen sistemas de ventilación simples, accesibles y de fácil fabricación (Lyengar et al., 2020). Por su parte, aquellos dispositivos que utilizan un resucitador manual (bolsa ambú) automatizados, fueron llamados por la Food and Drug Administration (FDA, USA) sistemas de reanimación para uso de emergencia (EURS). En este contexto, las pruebas en los laboratorios y en modelos animales son cruciales para minimizar el riesgo potencial para los pacientes cuando se les trata con un dispositivo que puede empeorar el resultado clínico si está mal diseñado o mal utilizado (Pons-Ódena et al., 2020). En nuestro país, durante marzo de 2020 el Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe promovió la fabricación de respiradores alternativos al uso de los equipos comerciales autorizados, para suplir la escasez de estos dispositivos en el caso de que sean necesarios ante brotes masivos de la enfermedad. A partir de esta iniciativa, la empresa INBIO S.A. (Rafaela, Argentina) desarrolló un prototipo de Ciclador Automático para Resucitador (CAR), el cual podría ser utilizado como una alternativa válida al uso de respiradores comerciales en pacientes con insuficiencia respiratoria debido a COVID-19. El objetivo del presente trabajo fue estudiar en una prueba de concepto, la seguridad y funcionalidad del equipo prototipo CAR en tres patrones de ventilación a través del monitoreo multiparamétrico, bioquímico, hematológico y ecográfico pulmonar de un cerdo de peso similar al de un humano adulto bajo anestesia general. Para su ejecución se conformó un equipo interdisciplinario de más de 28 profesionales que en pocos días logró preparar los protocolos correspondientes, los materiales y las instalaciones para llevar adelante un desafío del que no se cuentan con antecedentes locales, por la duración y complejidad del procedimiento efectuado.

Materiales y métodos

Equipo en estudio

Prototipo CAR, desarrollado por el Grupo INBIO S.A. (Rafaela, Santa Fe, Argentina)

(<https://drive.google.com/file/d/1M5IdGP8YtaeOpOQm89r18GEnl73NjsDB/view?usp=sharing>) que permite controlar el volumen, la frecuencia respiratoria (FR), el tiempo inspiratorio (Ti) y monitorear la presión pico inspiratoria y presiones positivas al final de la espiración (PEEP).

Animales

Los procedimientos experimentales fueron realizados en las instalaciones de las Áreas de Pequeños y Grandes Animales del Hospital de Salud Animal (HSA) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral (FCV-UNL). El protocolo se realizó siguiendo los POEs vigentes en el Centro de Medicina Comparada del ICIVET-Litoral (UNL-CONICET) y los procedimientos del HSA que garantizaron el cumplimiento de las normas internacionales sobre Ética y Bienestar Animal. Además, el protocolo y los procedimientos asociados fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética y Seguridad de la FCV-UNL bajo el protocolo N° 603/20. Para el estudio se utilizó un cerdo macho cruce de raza Large White productora de carne de 67,0 kg de peso vivo. Identificado como animal 1: An1. El animal fue alojado en los boxes del HSA 48h antes del inicio de la experiencia para su adaptación y fue alimentado con alimento balanceado comercial y agua *ad libitum*. Durante la experiencia, el An1 fue observado y examinado por 24h continuas.

Examen clínico general

Previo al comienzo de la experiencia y para controlar el estado de salud del animal, se realizó un examen clínico general registrándose los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca (FC), FR y temperatura. Además, se realizó un hemograma completo y con el fin de evaluar la normalidad del aparato respiratorio, se realizó auscultación pulmonar y ecografía pulmonar, como se describirá más adelante.

Anestesia y asistencia respiratoria

Luego de realizarse la premedicación anestésica por vía intramuscular, utilizando una combinación de ketamina, midazolam y xilacina, se procedió a la colocación de un catéter endovenoso medida 20 G en la vena auricular. Por esta vía permeable se administraron fluidos de mantenimiento (solución de cloruro de sodio al 0,9%, 3-5 ml/kg/h), ceftriaxona (30 mg/kg/12h) y las drogas para la inducción y mantenimiento anestésico. La inducción fue realizada con una combinación de propofol y ketamina. Luego de la inducción se realizó la intubación endotraqueal mediante la colocación de un traqueotubo de 8 mm de diámetro. El mantenimiento anestésico se realizó mediante anestesia total intravenosa (TIVA) utilizando combinaciones de las siguientes drogas: ketamina, propofol y remifentanilo, siendo las mismas administradas mediante bombas de

infusión continua (Adox, Argentina), de acuerdo con el detalle de la Tabla 1. Además, para un correcto mantenimiento de la presión arterial se utilizó goteo de noradrenalina (Tabla 1). Luego de la intubación, el animal comenzó a recibir ventilación mecánica controlada (VMC) a través del prototipo CAR. Una vez estabilizado en su función cardiorrespiratoria, se consideró a este hecho el inicio del periodo de observación y monitoreo continuo de 24h.

Tabla 1. Drogas y dosis utilizadas durante la anestesia.

Drogas	Dosis
Xilazina 2% (Xilazina Zoovet, Zoovet, Argentina)	3-5 mg/kg
Ketamina 5% (Ketamina 50, Holliday, Argentina)	10 mg/kg 2 mg/kg/h
Midazolam 0,5% (Midazolam, Richmond Vet Pharma, Argentina)	0,5 mg/kg 0,2 mg/kg/h
Propofol 1% (Propovet, Richmond Vet Pharma)	0,2 - 0,4 mg/kg/min
Remifentanilo 5 mg (FADA Remifentanilo, FADA Pharma, Argentina)	0,4 µg/kg/min
Noradrenalina 0,1% (Norepinefrina Northia, Argentina)	0,5 - 1 µg/kg/min

Cateterización arterial y venosa

Una vez comenzada la VMC se realizó la cateterización guiada por ecografía de la arteria femoral para la obtención de valores de presión arterial invasiva y la toma de muestras de sangre. Luego de esto se procedió a la cateterización guiada por ecografía de la vena yugular de manera tal de garantizar un acceso venoso durante todo el periodo de estudio (Hanneman et al., 2004). Para realizar estas maniobras se utilizó un equipo de ecografía portátil Z6 Vet (Mindray, China) acoplado a una sonda microconvexa de 6-10 MHz.

Observaciones, toma de muestras y determinaciones

Para garantizar un volumen minuto adecuado a las necesidades fisiológicas del animal, se utilizaron volúmenes corrientes de: 5.8 ml/kg, 7 ml/kg y 9.7 ml/kg. En orden cronológico se evaluaron los siguientes 3 patrones de ventilación:

Patrón de ventilación 1: Volumen corriente: 7 ml/kg para PEEP 5 - 10 - 15 cmH₂O.

Patrón de ventilación 2: Volumen corriente: 5.8 ml/kg para PEEP 5 - 10 - 15 cmH₂O.

Patrón de ventilación 3: Volumen corriente: 9.7 ml/kg para PEEP 5 - 10 - 15 cmH₂O.

Con excepción del volumen corriente de 5.8 ml/kg, los cambios en el valor de PEEP (5, 10 y 15 cmH₂O) para los volúmenes corrientes de 7 y 9.7 ml/kg se realizaron cada 2.5 h. Luego de cada cambio de volumen y/o PEEP

se esperó el tiempo necesario para que se establezca la función cardíaca y respiratoria del animal. Una vez logrado esto y con la utilización de un equipo multiparamétrico iMEC12 (Mindray, China) se registraron cada 10 minutos durante las 2.5 h (15 registros totales, Tiempo 1 al Tiempo 15) los siguientes parámetros: dióxido de carbono espiratorio final (ETCO₂), saturación de oxígeno (SpO₂), electrocardiograma (ECG), temperatura central (T° central), FC, FR, presión arterial invasiva sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD). Además, en los momentos indicados por el equipo de anestesiólogos y/o al cabo de aproximadamente 1 h del cambio de cada PEEP para cada volumen corriente en estudio, se tomaron muestras de sangre arterial para determinar mediante el sistema EPOC® (Siemens, Alemania) los siguientes parámetros: presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), PaCO₂ (T, valor corregido por la temperatura), presión parcial de oxígeno (PaO₂), PaO₂ (T, valor corregido por la temperatura), pH, pH (T, valor corregido por la temperatura), potasio, sodio, cloro, calcio ionizado, glucosa, lactato, hematocrito, urea, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y creatinina. Asimismo, una alícuota de 2 ml de dicha muestra de sangre se utilizó para la realización de hemogramas completos. En todo momento en que los parámetros ventilatorios se encontraron fuera de los rangos de normalidad (ETCO₂ menor a 35 mmHg o mayor a 50mmHg, SpO₂ menor al 95% o gasometría arterial) se procedió a realizar los ajustes necesarios en el patrón ventilatorio, modificando en el prototipo CAR: el volumen corriente, el valor de PEEP, la FR y el Ti. Una vez terminada las evaluaciones se mantuvo al animal con un volumen corriente de 7.2 ml/kg y una PEEP de 10 cmH₂O hasta la finalización del ensayo, registrándose los valores del monitoreo multiparamétrico cada 30 minutos.

Ecografía pulmonar

Los pulmones del animal fueron evaluados mediante ecografía utilizando una adaptación de la técnica descrita por Lisciandro et al., (2014), que consiste en la realización de ecografías en 4 regiones distintas del pulmón. Las ecografías se realizaron en 5 momentos diferentes del ensayo: Tiempo 0: antes del comienzo del ensayo durante el examen clínico general. Tiempo 1: inmediatamente después de lograda la VMC. Tiempos 2, 3 y 4: luego de transcurridas 8, 16 y 23 h del comienzo de la experiencia. Se utilizó una sonda microconvexa de 6-10 MHz, acoplada a un equipo de ultrasonido Z6 Vet (Mindray). La orientación de la sonda se realizó siempre de la misma manera, procurando obtener la imagen del "signo de gator" (signo del cocodrilo), para identificar adecuadamente la línea pleural o interfaz de la línea pulmonar. La sonda se mantuvo perpendicular (transversal) al eje largo de las costillas. Durante el Tiempo 0 se optimizaron los parámetros de profundidad, frecuencia y ganancia en el equipo, los cuáles fueron utilizados sin modificarse en todas las mediciones. Las evaluaciones se realizaron

bilateralmente en los 4 puntos anatómicos del protocolo Vet BLUE (Lisciandro et al., 2014): Región caudodorsal del pulmón, en el tercio dorsal, entre el 8° y 9° espacio intercostal. Región pulmonar perihiliar, tercio medio, entre el 6° y 7° espacio intercostal. Región pulmonar media, tercio ventral, entre 4° y 5° espacio intercostal. Región craneal del pulmón, tercio ventral, entre 2° y 3° espacio intercostal.

Cuidados durante la anestesia

Durante la anestesia y con el objeto de prevenir el estrés térmico en el animal, se controló la temperatura ambiente la cual se mantuvo entre 25 °C y 28 °C, se utilizaron mantas y colchones para alejar al animal de la superficie fría de la mesa quirúrgica y brindarle confort. Además, las soluciones y las drogas a infundir por vía endovenosa fueron atemperadas. Además, el equipo de anestesiólogos controló en forma permanente: la presión del balón de neumotaponamiento cada 6-8 h. Aspiración de secreciones. Cuidados de cavidad oral, para ello se embebió la lengua con una gasa con solución salina y se limpió cada 4 h la cavidad oral con solución de clorhexidina al 0,05%, en el mismo momento se evaluó toda la superficie mucosa oral en busca de lesiones. Para el cuidado de los ojos se colocaron gotas oftálmicas cada 2 h. Para el cuidado del sistema osteoarticular, se utilizó una camilla lo suficientemente extensa para asegurar el apoyo de todo el cuerpo y se movilizó al animal cada 4 h. La guía de infusión de propofol se descartó cada 6 h. Se controló la glucemia durante todo el periodo de observación continua a través el sistema EPOC® y/o con la utilización de glucómetro. En base a estos hallazgos se mantuvo el nivel de glucemia con soluciones parenterales de glucosa al 50% y dextrosa al 10%. Además, se utilizó solución de Ringer lactato como fluidos de sostén metabólico.

Hematología

Las muestras de sangre de 2 ml fueron colocadas en tubos pretratados con 200 µL de EDTA. A partir de estas muestras se obtuvieron mediante un autoanalizador hematológico BC-2800Vet (Mindray) los siguientes análisis hematológicos: hematocrito, recuento de hematíes, hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM); frecuencia leucocitaria relativa (FLR) y frecuencia leucocitaria absoluta (FLA).

Resultados

Examen clínico general

El animal se encontró en buen estado general desde 48 h previas al comienzo del estudio hasta 48 h posteriores a la finalización del mismo. Durante el examen clínico general presentó una FC de 72 latidos/minuto, una FR de 44 ciclos respiratorios/minuto y una temperatura corporal de 39.0 °C. Los resultados de los análisis

hematológicos y ecográficos se describen en detalle más adelante.

Hallazgos hematológicos

Se realizaron un total de 11 tomas de muestras de sangre para análisis hematológicos correspondientes al tiempo basal durante al examen clínico general de los animales y a los tiempos de la toma de muestras de sangre arterial para análisis mediante el sistema EPOC® (Tiempos 1 al 10). Los valores hallados en los hemogramas fueron normales para la especie, sexo y edad (Tabla 2).

Tabla 2. Promedios y desviación estándar de los hallazgos hematológicos. VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

HEMOGRAMA	Promedio	DE
Hematocrito %	31,5	2,0
Glóbulos Rojos /mm ³	5.637.273	333.979
Hemoglobina g/dL	8,5	0,5
VCM fL	55,9	0,4
HCM pg	15,0	0,3
CHCM g/dL	26,9	0,5
Plaquetas /mm ³	257.545	108.963
Glóbulos Blancos /mm ³	18.936	3.632
FLA mm³		
Neutrófilos en banda	43	96
Neutrófilos	5.387	3.401
Eosinófilos	470	517
Basófilos	125	192
Linfocitos	12.274	1.398
Monocitos	637	285

Hallazgos ecográficos

En las ecografías pulmonares se observó la presencia de zonas de edema intersticial leve (pulmón húmedo), zonas normales (pulmón seco) y zonas de consolidación con aire (fragmentación) (Tabla 3). Estos hallazgos no fueron acompañados con signos respiratorios tanto antes como después del periodo de observación continua. Además, durante el tiempo 3 de examen ecográfico (16 h de estudio), se constató un aumento del edema intersticial leve relacionado a la fluidoterapia prolongada. En base a este hallazgo, se procedió a la administración de 0,5 mg/kg de furosemida (Furosemide 5%, Alfasan, Países Bajos).

Monitoreo multiparamétrico y parámetros sanguíneos obtenidos por sistema EPOC®

Los cambios en los valores de PEEP (5, 10 y 15 cmH2O) para los volúmenes corrientes de 7 y 9.7 ml/kg se realizaron cada 2.5 h. Durante estas horas se realizaron registros cada 10 minutos (Tiempo 1 al Tiempo 15).

Durante la mayor parte de los periodos en los que se evaluaron los patrones de ventilación de 7 ml/kg (PEEP de 5, 10, 15 cmH2O) y 9.7 ml/kg (PEEP de 5, 10, 15 cmH2O), los parámetros cuantificados a través del monitor multiparamétrico como por el sistema EPOC® se mantuvieron dentro de rangos fisiológicos para un cerdo bajo anestesia general y VMC (Tabla 4). Durante estos dos patrones de ventilación se presentaron dos momentos de corta duración donde hubo una alteración en la homeostasis. Uno de ellos fue al comienzo del monitoreo continuo con un volumen corriente de 7 ml/kg y una PEEP de 5 cmH2O (Tiempo 1) donde el animal presentó hipercapnia con una caída en el pH y un aumento en el ácido láctico. Esta situación se resolvió rápidamente elevando la FR y el Ti en el prototipo CAR, de esa manera en los registros siguientes los valores se observaron normales (Figura 1 y Tabla 5). El segundo momento se observó al inicio del patrón de ventilación de un volumen corriente de 9.7 ml/kg y una PEEP de 5 cmH2O (Tiempo 1 al 5). Esto se reflejó también en los valores de PCO2 disminuidos y de pH levemente aumentados. Para corregir este desvío se disminuyó la FR y se realizó un aumento del Ti; con estas modificaciones los parámetros registrados en los tiempos siguientes fueron normales (Figura 2 y Tabla 5). El volumen corriente de 5.8 ml/kg se evaluó para los tres valores de PEEP (5, 10 y 15 cmH2O) durante solamente 1 h ya que este patrón de ventilación no fue suficiente para mantener una respiración adecuada para el animal; siendo esto determinado por la presencia de hipercapnia constante y caída en los valores de pH (Tabla 5). Una vez evaluados todos los volúmenes corrientes y PEEP, se decidió utilizar el patrón ventilatorio de un volumen corriente 7.2 ml/kg y PEEP de 10 cmH2O hasta la finalización del periodo de observación y examinación continua. Durante esta última etapa los registros multiparamétricos se realizaron cada 30 minutos hasta completarse las 24 h de estudio. Los valores hallados en esta etapa se encontraron dentro de los fisiológicos para la especie.

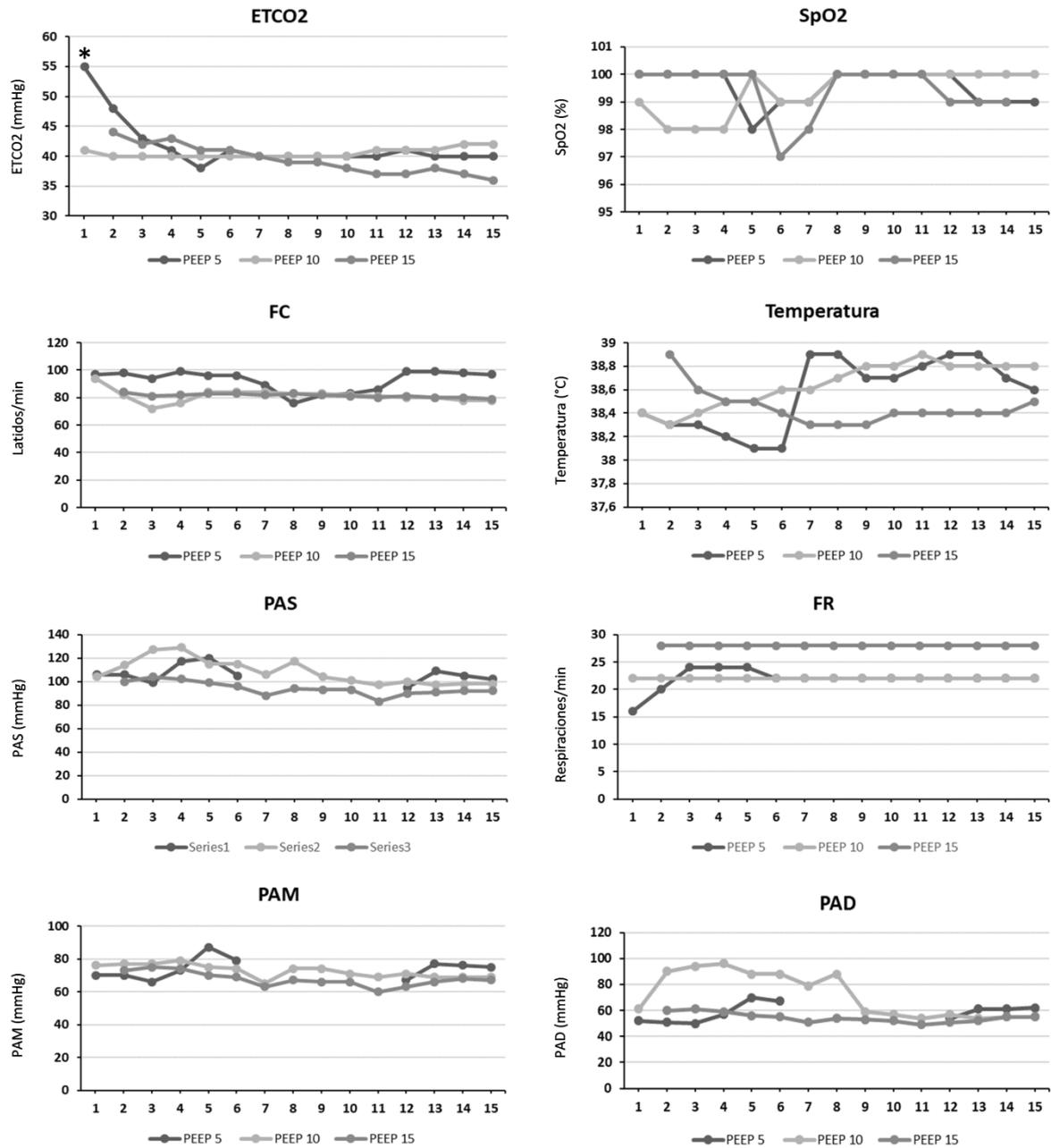


Figura 1. Se observan en gráficas de líneas, los cambios temporales de los resultados del monitoreo multiparamétrico desde el Tiempo 1 al Tiempo 15 para un volumen corriente de 7 ml/kg y PEEP de 5, 10 y 15 cmH₂O. Con un * se identifican los cambios relevantes en los parámetros estudiados.

Tabla 3. Descripción de los hallazgos ecográficos observados en los pulmones derecho e izquierdo en los diferentes tiempos de examen.

Animal 1		Regiones			
		Caudodorsal	Perihiliar	Media	Craneal
Tiempo 0	Pulmón derecho	Húmedo 1	Húmedo 2	Seco	Húmedo 3
	Pulmón izquierdo	Seco	Húmedo 2	Húmedo 1	Húmedo > 3
Tiempo 1	Pulmón derecho	Húmedo 1	Húmedo 2	Fragmentación con aire	Húmedo 2
	Pulmón izquierdo	Húmedo 2	Húmedo 3	Húmedo 3	Húmedo 2 Fragmentación con aire
Tiempo 2	Pulmón derecho	Húmedo 1	Húmedo 2	Húmedo 2	Húmedo 3
	Pulmón izquierdo	Húmedo 2	Húmedo 2	Húmedo 3	Húmedo 3
Tiempo 3	Pulmón derecho	Húmedo 3	Húmedo 2	Húmedo 2 Líquido pleural escaso Fragmentación con aire	Húmedo > 3
	Pulmón izquierdo	Húmedo 2	Húmedo 3	Húmedo 3 Líquido pleural	Húmedo 3
Tiempo 4	Pulmón derecho	Húmedo 2	Húmedo 1	Húmedo 1	Húmedo 2
	Pulmón izquierdo	Húmedo 2	Húmedo 1	Húmedo 1 Líquido pleural	Húmedo > 3

Tabla 4. Promedios y desviación estándar de los resultados del monitoreo multiparamétrico para los volúmenes corrientes de 7 y 9.7 ml/kg y PEEP de 5, 10 y 15 cmH2O.

	Volumen corriente 7 ml/kg						Volumen corriente 9,7 ml/kg					
	PEEP 5 cmH2O		PEEP 10 cmH2O		PEEP 15 cmH2O		PEEP 5 cmH2O		PEEP 10 cmH2O		PEEP 15 cmH2O	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
ETCO2 (mmHg)	41,80	4,28	40,53	0,74	39,43	2,47	41,93	2,71	44,47	2,07	45,73	0,46
SpO2 (%)	99,53	0,64	99,40	0,83	99,43	0,94	98,73	0,88	99,33	0,82	98,80	0,56
Temp. central (°C)	38,57	0,30	38,65	0,19	38,45	0,16	38,27	0,10	38,39	0,15	38,45	0,26
FC	92,60	7,47	81,40	4,85	81,50	1,45	74,27	1,16	77,80	2,43	75,87	2,33
FR	21,87	1,92	22,00	0	28,00	0	15,33	1,95	14,93	1,03	16,00	0,00
PAS (mmHg)	106,40	7,55	108,13	10,72	94,07	5,69	118,27	2,40	108,53	6,33	97,60	3,79
PAM (mmHg)	74,00	6,27	72,60	3,94	67,64	4,31	82,27	1,58	80,87	3,52	68,73	7,81
PAD (mmHg)	58,50	6,85	71,67	17,25	54,50	3,57	63,93	1,03	66,73	3,22	72,40	4,34

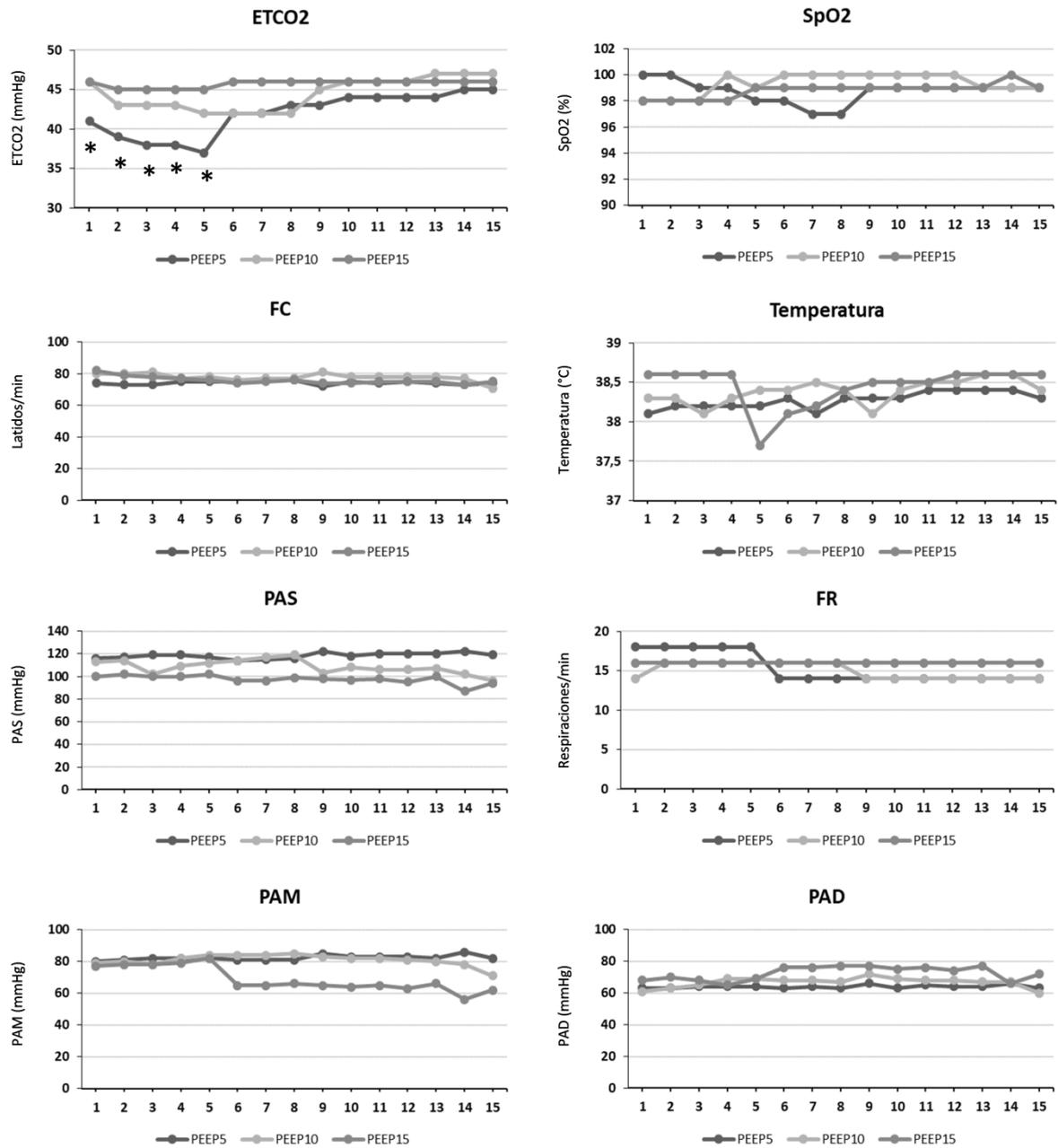


Figura 2. Se observan en gráficas de líneas, los cambios temporales de los resultados del monitoreo multiparamétrico desde el Tiempo 1 al Tiempo 15 para un volumen corriente de 9,7 ml/kg y PEEP de 5, 10 y 15 cmH₂O. Con un * se identifican los cambios relevantes en los parámetros estudiados.

Tabla 5. Se observan los resultados obtenidos a partir del análisis de muestras de sangre por sistema EPOC®. VC: volumen corriente. (+) Indica que el tiempo de muestreo es coincidente con el Tiempo 1 de la Figura 1 del monitoreo multiparamétrico. (++) Indica que el tiempo de muestreo es coincidente con el Tiempo 1 de la Figura 2 del monitoreo multiparamétrico. Con un * se identifican los cambios relevantes en los parámetros estudiados. (T): Valores corregidos por temperatura.

	VC 7 ml/kg				VC 5,8 ml/kg	VC 9,7 ml/kg		
	PEEP 5 (+)	PEEP 5	PEEP 10	PEEP 15	PEEP 15	PEEP 5 (++)	PEEP 10	PEEP 15
PaCO2 mmHg	60,8*	40,3	36,9	37,2	72,2*	30,7*	43,2	41,0
PaCO2 (T)* mmHg	64,6*	43,4	39,6	39,7	78,8*	32,3*	46,0	43,4
PaO2 mmHg	238,2	160,5	148,2	162,2	118,5	121,7	114,2	126,1
PaO2 (T)* mmHg	245,1	170,6	158,8	171,1	131,7	129,4	123,2	134,5
Ph	7,264*	7,482	7,511	7,474	7,247*	7,539*	7,439	7,464
pH (T)*	7,244*	7,456	7,485	7,451	7,220*	7,520*	7,418	7,445
Potasio (mmol/L)	3,9	4,5	4,2	5,1	4,9	4,9	4,1	4,3
Sodio (mmol/L)	139	140	143	139	139	139	138	138
Cloro (mmol/L)	103,0	102	102	102	102	104	100	100
Calcio ionizado (mmol/L)	1,42	1,41	1,38	1,34	1,37	1,26	1,36	1,38
Glucosa (mg/dL)	153	140	56	143	103	87	128	126
Lactato (mmol/L)	7,81*	1,40	1,72	2,38	1,63	1,59	0,56	0,62
Hto (%)	35	31	29	27	29	29	26	26
Creatinina (µmol/dL)	176	182	187	180	268	226	233	239
Urea (µmol/L)	2,2	1,8	2,2	-	5	3,9	4,5	4,7
BUN (mg/dL)	6	5	6	-	1,9	11	13	13

Discusión

Los cerdos son un excelente modelo para la realización de estudios biomédicos relacionados a la función respiratoria (Hannon et al., 1990; Hanneman et al., 2004). En el presente estudio se logró evaluar con éxito la seguridad y funcionalidad del equipo prototipo CAR en un cerdo sano. La aparición de alteraciones en los resultados hematológicos podría haber indicado la existencia de procesos patológicos previos o que hayan aparecido como consecuencia del estudio. Sin embargo, los hemogramas realizados durante todo el estudio no evidenciaron modificaciones en los valores sanguíneos, siendo los resultados normales para la especie, sexo y edad de animal (Kahn et al., 2007). En la actualidad se reconoce que las patologías asociadas al pulmón crean

artefactos en las imágenes ecográficas que pueden utilizarse para diagnosticar y guiar una estrategia terapéutica (Conway et al., 2020). En nuestro estudio hemos hallado diferentes patrones de imágenes ecográficas que en su mayoría corresponden a un pulmón húmedo con edema intersticial leve o a un pulmón seco normal, observándose escasas regiones de consolidación (fragmentación). Estos hallazgos son comunes en cerdos destinados a la producción de carne (Tosi et al., 2021). Asimismo, si bien estas lesiones pulmonares podrían determinar alteraciones a nivel de los parámetros cardiopulmonares y hematológicos evaluados (Čobanović et al., 2019), el carácter leve de los patrones observados durante las ecografías no se acompañó de alteraciones en dichas variables. Por lo tanto, estos procesos pulmonares leves no interfirieron

en el desarrollo del estudio. Interesantemente, la ecografía pulmonar se ha establecido firmemente en los entornos de cuidados intensivos para pacientes afectados por COVID-19 y puede ser una alternativa viable al uso de las radiografías de tórax o las tomografías computarizadas para el diagnóstico de los pacientes con enfermedad grave (Conway et al., 2020; Dondorp et al., 2020; Rubulotta et al., 2020). Durante la VMC mediante el prototipo CAR, los patrones de ventilación de un volumen minuto de 7 ml/kg y 9.7 ml/kg con PEEP de 5, 10, 15 cmH₂O, permitieron mantener al animal dentro de rangos de valores cardiorespiratorios y metabólicos fisiológicos (Hannon et al., 1990). Estos patrones de ventilación ofrecieron una respiración adecuada para el animal y coinciden con los utilizados en otros ensayos de características similares a este, donde los cerdos fueron mantenidos adecuadamente con un volumen corriente de 6-7 ml/kg, una FR of 27-40 ciclos respiratorios por minuto y una PEEP de 9-10 cmH₂O (Hering et al., 2017; Nay et al., 2017). En estos reportes los investigadores utilizaron un equipo de VMC comercial probado y necesitaron sólo 1 patrón de ventilación durante todo o buena parte del ensayo. Durante nuestro estudio, se probaron distintos patrones de ventilación para evaluar las capacidades del prototipo CAR para adaptarse a distintas condiciones de trabajo, como las que se pueden presentar en un paciente con la capacidad pulmonar reducida por COVID-19 (Hua et al., 2020; Wiersinga et al., 2020) o cuando se necesita cambiar de un patrón de ventilación a otro porque el primero no es adecuado para el sostén respiratorio. Todos los parámetros analizados durante el periodo de estudios para los patrones de ventilación de 7 ml/kg y 9.7 ml/kg con PEEP de 5, 10, 15 cmH₂O, coinciden con los reportados en otros estudios realizados en cerdos y mantenidos a través de equipos de VMC de alta complejidad en unidades de cuidados intensivos (Hanneman et al., 2004; Hering et al., 2017).

En muchos entornos con recursos limitados, la provisión de ventilación mecánica de calidad es un desafío, esto no solo se debe al bajo número de camas equipadas con ventiladores mecánicos en las unidades de terapia intensiva, sino también a problemas relacionados con la infraestructura, el mantenimiento de equipos, los recursos humanos y la capacitación. En este ensayo se logró demostrar que, con adaptaciones en los patrones de ventilación, la utilización del prototipo CAR permitió mantener durante 24 h la ventilación y conservar la homeostasis del animal. Luego de realizar otros tipos de pruebas y validaciones al equipo, en el mes de octubre de 2020, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina, aprobó la fabricación del prototipo CAR en Argentina para hacer frente a la pandemia de COVID-19.

Agradecimientos

Agradecemos a la empresa INBIO S.A. por confiar en el Centro de Medicina Comparada del ICIVET-Litoral y en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral para la realización de este trabajo. Además, el Centro de Medicina Comparada agradece a todos los profesionales y alumnos que desinteresadamente dedicaron su tiempo y capacidades a este trabajo. Equipo de anestesiistas: DGM, AA, IS. Equipo de cirujanos: MR, CJ, SM, LC. Equipo de diagnóstico por imágenes: BE, SF. Equipo de ingenieros: FM, BG. Equipo de Análisis Clínicos: CE, BD. Equipo de soporte externo: AM, PM, OA, RE. Equipo de registros: EL, BC, FC, UN. Archivo de datos: MK. Dirección del HSA: BF. Dirección del HGA: BJ. Responsable del estudio: DPU. Equipo de aseguramiento de la calidad: SN, RF. Dirección del CMC: OHH.

Referencias

- Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, Franci A, Gigliotti F, Amadasi S, Delmonte D, Parri N, Mangia A. 2020. Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound. Med. Biol.* 46: 2908-2917.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic C. 2020. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region - Case Series. *N. Engl. J. Med.* 382: 2012-2022.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507-513.
- Čobanović N, Janković L, Vasilev D, Dimitrijević M, Teodorović V, Kureljušić B, Karabasil N. 2019. Slaughterline records of various postmortem pathological lesions and their influence on carcass and meat quality in slaughtered pigs. *Anim. Sci. J.* 90: 1475-1483.
- Conway H, Lau G, Zochios V. 2020. Personalizing invasive mechanical ventilation strategies in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated lung injury: the utility of lung ultrasound. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 34: 2571-2574.
- Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, Beane A, Schultz MJ. 2020. Respiratory support in COVID-19 patients, with a focus on resource-limited settings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 102: 1191-1197.
- Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. 2020. Protecting health care workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur. Respir. Rev.* 29: 200068.
- Garmendia O, Rodríguez-Lazaro MA, Otero J, Phan P, Stoyanova A, Dinh-Xuan AT, Gozal D, Navajas D, Montserrat JM, Farré R. 2020. Low-cost, easy-to-build noninvasive pressure support ventilator for under-resourced regions: open source hardware description, performance and feasibility testing. *Eur. Respir. J.* 55: 2000846.

- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Lotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A. 2020. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 323: 1574-1581.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. 2019. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382: 1708-20.
- Hanneman SK, Clubb FJ Jr, McKay K, Costas G. 2004. Feasibility of a porcine adult intensive care model. *Comp. Med.* 54: 36-43.
- Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. 1990. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab. Anim. Sci.* 40: 293-298.
- Hering R, Kreyer S, Putensen C. 2017. Effects of lung protective mechanical ventilation associated with permissive respiratory acidosis on regional extra-pulmonary blood flow in experimental ARDS. *BMC Anesthesiol.* 17: 149.
- Hua J, Qian C, Luo Z, Li Q, Wang F. 2020. Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan. *Crit. Care* 24: 348.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506.
- Lyengar K, Bahl S, Raju Vaishya, Vaish A. 2020. Challenges and solutions in meeting up the urgent requirement of ventilators for COVID-19 patients. *Diabetes Metab. Syndr.* 14: 499-501.
- Kahn C, Line S. 2007. *Manual Merck de Veterinaria*. Sexta Edición. Merck & CO, NJ, USA. Tomo II. p: 2548-2549.
- Kuniya T, Nakama Y, Tokuda Y. 2020. Demand and supply of invasive and noninvasive ventilators at the peak of the COVID-19 outbreak in Okinawa. *J. Gen. Fam. Med.* 21: 98-101.
- Lentz S, Roginski MA, Montrieff T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. 2020. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am. J. Emerg. Med.* 38: 2194-2202.
- Lisciandro GR, Fosgate GT, Fulton RM. 2014. Frequency and number of ultrasound lung rockets (B-lines) using a regionally based lung ultrasound examination named vet BLUE (veterinary bedside lung ultrasound exam) in dogs with radiographically normal lung findings. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 55: 315-322.
- McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM, Thomas KM, Moore WH. 2020. Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. *Radiology* 297: E252-E262.
- Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, Deshpande R, Zhang L, Meng J, Tong C, Liu H, Xiong L. 2020. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience. *Anesthesiology* 132: 1317-1332.
- Monti G, Cremona G, Zangrillo A, Lombardi G, Sartini C, Sartorelli M, Colombo S, Serpa Neto A, Landoni G. 2020. Home ventilators for invasive ventilation of patients with COVID-19. *Crit. Care Resusc.* 22: 266-270.
- Nay MA, Auvet A, Mankikian J, Herve V, Dequin PF, Guillon A. 2017. Evaluation of a flexible bronchoscope prototype designed for bronchoscopy during mechanical ventilation: a proof-of-concept study. *Anaesthesia* 72: 719-728.
- Plotnikow GA, Matesa A, Nadur JM, Alonso M, Nuñez I, Vergara G, Alfageme MJ, Vitale A, Gil M, Kinzler V, Melia M, Pugliese F, Donnianni M, Pochettino J, Brozzi I, Scapellato JL; Grupo Argentino Telegram nCoV19. 2020. Characteristics and outcomes of patients infected with nCoV19 requiring invasive mechanical ventilation in Argentina. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 32: 348-353.
- Pons-Ódena M, Valls A, Grifols J, Farré R, Cambra Lasosa FJ, Rubín BK. 2020. COVID-19 and respiratory support devices. *Paediatr. Respir. Rev.* 35: 61-63.
- Rubulotta F, Soliman-Aboumarie H, Filbey K, Geldner G, Kuck K, Ganau M, Hemmerling TM. 2020. Technologies to optimize the care of severe coronavirus disease 2019 patients for health care providers challenged by limited resources. *Anesth. Analg.* 131: 351-364.
- Tosi U, De Angelis E, Gabrielli L, Marruchella G. 2021. Enzootic pneumonia-like lesions: ultrasound vs pathological findings under field conditions. *J. Swine. Health. Prod.* 29: 90-96.
- Tusman G, Campos M, Gogniat E. 2020. COVID-19: how to transform a noninvasive ventilation device in a critical care ventilator. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 67: 367-373.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. 2019. Pathophysiology, transmission, diagnosis and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324: 782-793.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 46: 586-590.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395: 1054-1062.
- Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, Hibbert KA, Thompson BT, Hardin CC. 2020. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201: 1560-1564.