

SECCIÓN ESPECIAL

PROTOCOLO DE PRUEBA DE VENTILADOR MECÁNICO PARA ATENCIÓN DE PACIENTES CON COVID-19 EN MODELO PORCINO

Giovanni García-Castro ^{1,a,b}, David Latorre-Galeano ^{1,c,d},
 Ángela María Giraldo-Montoya ^{1,a,e}, Rodolfo Adrián Cabrales-Vega ^{1,a,f},
 Enrique Isaza-Velásquez ^{1,g,h}, José Fernando Gómez-González ^{1,a,i},
 Juan Carlos González-Corrales ^{1,c,j}, Álvaro Ardila-Otero ^{1,a,i}, Indhira Tatiana Flórez-Castañeda ^{2,k,l}, Juan Fernando Chica-Builes ^{1,c,m}, Ángela María Martínez-Ávila ^{1,k,l},
 Luz Victoria González-Colonia ^{1,c,f}

¹ Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

² Fundación Universitaria del Área Andina, Pereira, Colombia.

^a Médico; ^b magíster en Educación; ^c médico veterinario; ^d anestesiólogo; ^e especialista en Medicina Interna Neumología;

^f Especialista en Cirugía; ^g ingeniero; ^h magíster en Sistemas Automáticos de Producción; ⁱ especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo; ^j doctor en Ciencias Biomédicas; ^k terapeuta respiratorio; ^l especialista en Cuidado Intensivo; ^m magíster en Administración.

RESUMEN

A raíz de la pandemia generada por el SARS-CoV-2, los sistemas de salud de los distintos países han experimentado un dramático aumento en la ocupación de las unidades de cuidado intensivo y, por ende, una alta demanda de ventiladores mecánicos. En este artículo se propone un protocolo de pruebas de ventiladores mecánicos de bajo costo en modelos porcinos, como parte del desarrollo de equipos biomédicos que pueden apoyar la crisis sanitaria suscitada por la pandemia. El protocolo aborda aspectos que incluyen la fase previa a la prueba, el manejo anestésico, de vía aérea, seguimiento de laboratorio, recuperación y seguimiento del animal. Como resultado, se presenta a la comunidad académica un protocolo de validación de prototipo de ventilador mecánico en espécimen porcino como un referente para su aplicación y revalidación por parte de grupos interesados en el desarrollo de tecnologías locales de bajo costo.

Palabras clave: COVID-19; Respiración Artificial; Animales de Laboratorio (fuente: DeCS BIREME).

MECHANICAL VENTILATOR TEST PROTOCOL FOR CARE OF PATIENTS WITH COVID-19 IN PORCINE MODEL

ABSTRACT

As a result of the SARS-CoV-2 pandemic, health systems globally have seen a dramatic increase in the occupancy of intensive care units, with mechanical ventilators being a resource in high demand in the care of these patients. This article proposes a protocol for testing low-cost mechanical ventilators in pig models, as part of the development of locally manufactured biomedical equipment that can support the health crisis caused by the pandemic. The protocol addresses aspects that include the pre-test phase, anesthetic and airway management, laboratory monitoring, recovery and monitoring of the animal. This document presents to the academic community a validation protocol of a mechanical ventilator prototype in a pig specimen that can be a reference for its application and revalidation by other groups interested in the development of local and low-cost technologies.

Keywords: COVID-19; Respiration, Artificial; Animals, Laboratory (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia mundial a causa del dramático y vertiginoso avance de las infecciones por el SARS-CoV-2 ⁽¹⁾. De inmediato, los países alertaron a sus sistemas sanitarios con el fin de prevenir y mitigar los efectos de una infección severa, altamente contagiosa y de la que se sabía relativamente poco. La atención se dirigió entonces a la detección temprana de los casos y a la atención oportuna de los pacien-

Citar como: García-Castro G, Latorre-Galeano D, Giraldo-Montoya Á, Cabrales-Vega R, Isaza-Velásquez E, Gómez-González J, *et al.* Protocolo de prueba de ventilador mecánico para atención de pacientes con COVID-19 en modelo porcino. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(1):159-65. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.6505>.

Correspondencia: Giovanni García Castro; giovalinore@utp.edu.co

Recibido: 24/09/2020
Aprobado: 20/01/2021
En línea: 19/02/2021

tes que desarrollaban las formas más graves de la enfermedad, especialmente pacientes mayores de 70 años o con comorbilidades asociadas por su alta letalidad⁽²⁾. La forma severa de la enfermedad se asocia con una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y con la necesidad de ventilación mecánica en hasta el 71% de los casos⁽³⁻⁴⁾; cifra que excede hasta 16 veces la capacidad de camas de cuidados intensivos con ventilación mecánica en las grandes ciudades⁽⁵⁻⁶⁾. Por lo anterior, en diferentes países de Europa y América surgieron una serie de iniciativas innovadoras dirigidas a proporcionar mayores recursos a los profesionales de la salud, y en general, a los sistemas sanitarios más vulnerables, como en algunos países de África y América Latina⁽⁷⁻⁸⁾.

El 6 de marzo de 2020, el Ministerio de Salud de Colombia confirmó el primer caso de COVID-19 en una mujer procedente de Milán. La adopción de medidas estrictas (cuarentena, cierre de aeropuertos, cierre del comercio, limitación a la movilización, entre otras) han retrasado el pico de la epidemia en el país y han permitido un uso regulado de los recursos de salud que se mantienen en un límite crítico a la oferta de camas de UCI, el número de ventiladores mecánicos disponibles y el talento humano especializado, necesario para atender este grupo de pacientes⁽⁹⁻¹¹⁾.

Ante la crisis del sistema de salud, las instituciones de educación superior del país pusieron a disposición del gobierno nacional su recurso físico, académico y científico en la búsqueda de soluciones que aporten al control de la pandemia y la mitigación de sus efectos. Para este fin, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA) definió el protocolo para la ejecución de proyectos encaminados a proveer equipos definidos como «vitales no disponibles», incluidos los prototipos de ventilación mecánica⁽¹²⁾. Dicho protocolo se resume en tres fases: la primera consiste en la validación del prototipo en simuladores clínicos de alta fidelidad; la segunda, requiere la prueba del prototipo en un modelo animal y, la tercera, requiere la prueba en seres humanos.

En este sentido, la Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia, y la empresa Tecnodiesel con su división Kavitec, presentaron la iniciativa «*Innovation in mechanical ventilation Project 2020 - InnoVent Pro20*» con el fin de diseñar, construir, validar e implementar un prototipo de ventilador mecánico de bajo costo y acceso inmediato, destinado a la atención de pacientes enfermos críticos que no dispongan de un ventilador estándar por colapso del sistema de atención en salud⁽¹³⁾. La fase I validó el prototipo con pruebas de los parámetros ventilatorios entregados a simuladores de alta fidelidad y equipos de metrología, determinando potencial de pirogenicidad, condiciones electromagnéticas y autonomía de su fuente de poder⁽¹⁴⁾. Para la fase II se seleccionó un modelo porcino, de

comportamiento similar, desde el punto de vista funcional, a los seres humanos. Cabe señalar que este modelo ha sido ampliamente utilizado en múltiples estudios experimentales como paso intermedio al uso en humanos⁽¹⁵⁾.

La fase final (uso del prototipo en seres humanos) exige en primer lugar la prueba en una cohorte de cinco pacientes para comprobar su seguridad y funcionamiento correcto, además de la replicación de los parámetros ventilatorios del modelo estándar y, en segundo lugar, la selección de una cohorte abierta de pacientes que requieran ser ventilados con el prototipo⁽¹²⁾.

El protocolo que a continuación se presenta es la síntesis de la adopción, modificación y creación de protocolos similares, descritos en la literatura científica, que permite la confiabilidad de los datos obtenidos pero que preservarán la seguridad del equipo de trabajo en el marco normativo bioético que regulan la investigación en animales⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Además, representa el esfuerzo de la academia, la empresa y el estado por ofrecer una solución a la región y al país, en medio de una crisis de salud mundial que debe hacer surgir lo mejor de las instituciones y su intento de preservar la salud y la vida.

PROTOCOLO DE PRUEBA DE VENTILADOR MECÁNICO EN MODELO PORCINO

El proyecto fue sometido y aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira para uso de animales de experimentación, certificación de disposición de elementos de desecho con riesgo biológico y los avales del ventilador mecánico prototipo donde se garantiza su uso correcto y seguro. El protocolo acoge la normatividad colombiana expresada en la Ley 84, capítulo VI, «por la cual se adopta el estatuto Nacional de Protección de los Animales» y la Resolución 8430 de 1993, título V sobre la investigación biomédica con animales. Adicionalmente, el proceso de selección de los especímenes para validación del prototipo se ajustó a los requisitos del INVIMA, numeral 5.6 «Resultados de los análisis de laboratorio Biocompatibilidad, Esterilidad, Pirogenicidad, Estabilidad, Rendimiento, pruebas en modelo animal entre otros según aplique al tipo de Dispositivo Médico», del formato de presentación y evaluación de protocolos de investigación clínica con dispositivos médicos y otras tecnologías.

El protocolo para el uso del prototipo de ventilador (Figura 1A) se realizó en tres cerdos que sobrevivieron a la prueba. Por último, se siguió el concepto de las tres Rs de Russel: reemplazo, reducción y refinamiento, para garantizar el bienestar y mínimo sufrimiento del animal (Figura 1B).

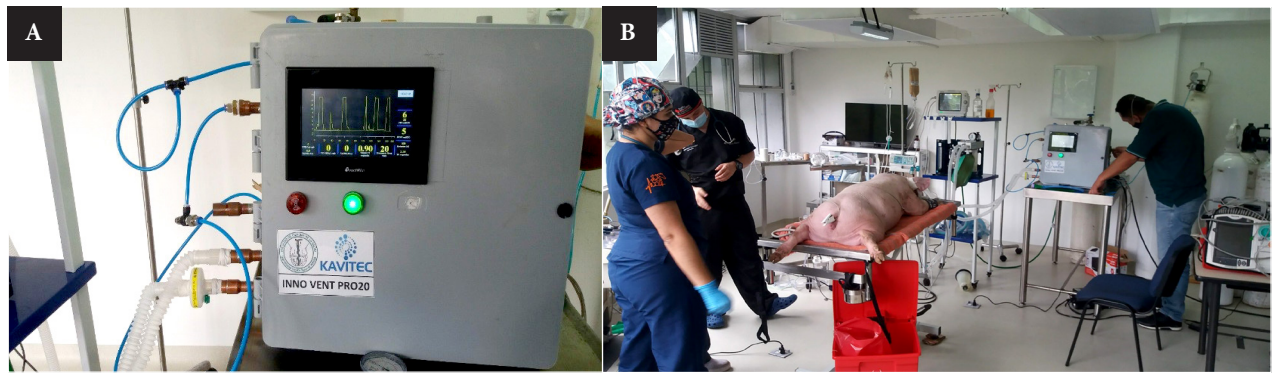


Tabla 1. A. Ventilador mecánico prototipo Innovent Pro 20. B. Modelo porcino en prototipo de ventilador mecánico.

Fase de preparación del animal

Selección del espécimen

El cerdo debe provenir de una granja criadero certificada que garantice la calidad de los procesos relacionados con la crianza, inmunización y mantenimiento. La raza del cerdo puede ser *Landrace* o *Yorkshire*, ya que son las más difundidas en Colombia.

Con el fin de evitar posibles reacciones de susceptibilidad congénita o farmacogenética, como la hipertermia maligna, se utilizó un híbrido de raza *Landrace*, la cual, tiene menor probabilidad de expresar mutaciones, como la del receptor de ryanodina - (*ryr 1*), gen de tipo autosómico recesivo que podría estar implicado en respuestas adversas con el uso de anestésicos halogenados y bloqueantes neuromusculares. La Tabla 1 resume las principales condiciones a tener en cuenta a la hora de elegir el animal de experimentación ⁽²¹⁾.

Peso

Para pruebas de ventiladores mecánicos se recomienda un espécimen adulto con un peso cercano a los 50 kg. Esto asegura que el tamaño de los órganos, y aspectos fisiológicos como el volumen corriente, la elasticidad de la pared torácica y la resistencia al flujo de la vía aérea, entre otros, permitan su traslacionalidad al ser humano.

Aislamiento

Una vez definida su procedencia, el espécimen debe ser apartado de los demás cerdos por un lapso de 48 horas previas al procedimiento, de manera que pueda ser observado de manera individual y verificada su buena condición física.

Ayuno y disposición final

El cerdo debe guardar un ayuno de 12 horas previas a la intervención. El día de la prueba el cerdo debe ser examinado por

Tabla 1. Características y parámetros de los cerdos como modelo experimental en investigación médica.

Características y parámetros	Condiciones
Raza	Peso, talla conformes a las necesidades del estudio.
Temperamento	Idealmente los animales dóciles favorecen la ejecución de la metodología experimental.
Fisiología	Sistemas biológicos con características similares a la fisiología humana, según las características del estudio.
Ambiente	Idealmente animales que provengan de granjas especializadas en cría de cerdos para experimentación; de no ser posible se sugiere aclimatación de ocho días previos a la modelación.
Evaluación clínica y paraclínica	Realizada por un médico veterinario, quien garantizar la salud del animal y su inclusión dentro de la muestra del estudio.
Genética	Las razas <i>Yorkshire</i> o híbridas tienen menor susceptibilidad a reacciones adversas como la hipertermia maligna y síndrome de estrés porcino.
Vigilancia de la vía aérea	Se sugiere la intubación en decúbito esternal, con laringoscopio y paleta Miller del 4 y 5, por la morfología típica del hocico del cerdo.
Accesos vasculares	Se sugiere realizar acceso de la arteria auricular o arteria femoral, cateterización de la vena marginal de la oreja.
Terapia de fluidos de mantenimiento	Se recomienda lactato de Ringer de 5-10 ml/kg/hr.

un grupo de médicos veterinarios quienes verifican la procedencia, documentación y estado de salud general del cerdo para dar el aval que permita continuar con el procedimiento.

Fase previa a la ventilación mecánica

Premedicación

La intervención inicia con ketamina (12 mg/kg/dosis) vía intramuscular (I.M), diazepam (0,05 mg/kg/dosis) vía I.M. Se puede adicionar de manera optativa dexmedetomidina 0,2 mcg/kg vía I.M, dependiendo del estado de agitación del animal ⁽²²⁾. El objetivo es llegar a una «inmovilización farmacológica» y optimizar el manejo del sujeto.

Fase de alistamiento

Bajo asepsia y antisepsia se canalizan dos venas periféricas con catéter endovenoso N° 22 Fr. Las venas marginales auriculares suelen ser una excelente opción en este caso. Se inicia monitorización con equipo multiparámetros de las variables saturación de oxígeno (SaO₂), temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial. De manera opcional, se puede tener acceso a una línea arterial (usando los vasos del pabellón auricular) con el fin de realizar muestras seriadas de gases arteriales. Se debe tener en cuenta que, ante el estrés suscitado por la prueba, los cerdos pueden presentar taquicardia, taquipnea, hipertensión e hipertermia, por lo cual es fundamental la toma de temperatura.

Inducción anestésica

Para proceder a la inducción anestésica, previa a la intubación endotraqueal, se prefiere propofol (4-5 mg/kg) vía intravenosa (I.V) dada su corta vida media, lo cual permite llevar a cabo procedimientos e intervenciones con seguridad y pocas reacciones adversas. No obstante, se debe estar alerta de la presencia de los eventos asociados a su uso, tales como hipotensión leve y apnea transitoria, efectos similares a los producidos con otros anestésicos intravenosos ⁽²³⁾. La apnea se presenta con mayor frecuencia en los primeros cinco minutos; por lo tanto, se debe disponer de manera inmediata de equipo de vía aérea, suplemento de oxígeno y medios para proveer ventilación mecánica manual o mediante ventilador mecánico.

Mantenimiento anestésico

Se debe mantener al sujeto con la técnica de sedoanalgesia cooperativa haciendo uso de fentanilo (5 mcg/kg/hora) vía I.V., diazepam a dosis de 0,7 mg/kg/hora, vía I.V. y con bolos de bromuro de rocuronio a dosis de 0,6 mg/kg vía I.V. en función de la tolerancia al prototipo desarrollado para la ventilación. Del mismo modo, se puede instaurar la técnica de anestesia balanceada con uso de propofol a 4 mg/kg/hora vía I.V. ⁽²⁴⁾.

Manejo de vía aérea para ventilación mecánica

Se debe realizar intubación endotraqueal bajo laringoscopia directa, la hoja utilizada debe ser recta (Miller), número 4. El tubo endotraqueal recomendado es un N° 6,5 o 7 con balón, que evite fugas y permita una presión controlable en la vía aérea inferior. La intubación en cerdos conlleva algunas dificultades técnicas adicionales ya que la abertura de la cavidad oral es limitada y tienen comparativamente con otras especies, unos diámetros pequeños de laringe y tráquea. Además, la laringe tiene la forma de V angulada lo que obliga a realizar una rotación del tubo endotraqueal durante el procedimiento para poder acceder a la tráquea ⁽²⁵⁾.

La manipulación de la laringe podría causar espasmo, que en ocasiones llega a ser severo. El uso de relajantes neuromusculares tipo rocuronio o cisatracurio puede ser útil en estos casos, aunque en ocasiones se han asociado a empeoramiento del espasmo y aparición de hipertermia maligna ⁽²⁶⁾. La fijación del tubo endotraqueal debe realizarse con un sistema de sujeción efectivo, que puede incluir bandas elásticas o de tela. No deben usarse cintas adhesivas, pues pierden su función con la salivación del animal y pueden ocasionar desplazamiento del tubo. Finalmente, se debe pasar una sonda orogástrica para evacuar el contenido del estómago, usualmente lleno de aire por la ventilación previa. Lo cual aumenta la presión abdominal y genera mayor dificultad para la expansibilidad torácica dependiente del diafragma.

Inmovilización y posición final

La posición recomendable es el decúbito prono (decúbito esternal), más fisiológica para la dinámica ventilatoria del animal. La posición decúbito supino y el uso de relajantes neuromusculares, generan un aumento de la resistencia torácica y de la presión sobre los grandes vasos, que causa un aumento de la resistencia vascular al flujo de eyección cardíaco y un eventual colapso ⁽²⁷⁾. La fase de mantenimiento de la sedación durante la ventilación mecánica se puede lograr mediante una infusión de opiáceos, apoyados por dosis bolo de refuerzo de benzodiazepinas o propofol vía I.V.

Toma de exámenes basales

Antes del inicio de la ventilación mecánica, se toman los primeros exámenes paraclínicos que se denominarán «basales» o de inicio e incluyen: gases arteriales, lactato, hemoglobina, sodio, potasio, calcio, cloro, creatinina y glicemia. Se puede incluir una radiografía de tórax que permita además del seguimiento, clínico, y de laboratorio, uno radiológico a lo largo de la prueba que, para el caso de los protocolos en Colombia, se estimó en cuatro horas. Todas las mediciones fueron realizadas con el analizador de gases sanguíneos, Epop - Blood Analysis System (Motorola Simens Healthcare) (Figura 2).

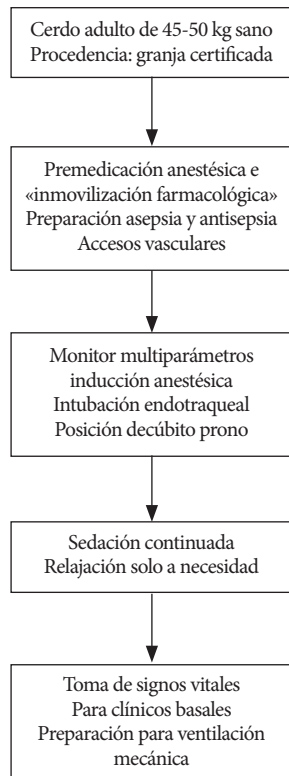


Figura 2. Fase previa a ventilación mecánica.

Fase ventilación mecánica

Previo al inicio de la ventilación mecánica se debe tener listo el ventilador mecánico prototipo. El InnoVent Pro 20, en la fase I, demostró capacidad para proveer los parámetros ventilatorios básicos definidos por las sociedades científicas y adoptados por el INVIMA ⁽²⁸⁾.

Los parámetros ventilatorios iniciales planteados para este protocolo incluyen las recomendaciones actuales para pacientes con COVID-19 (Tabla 2) ⁽²⁹⁾.

La primera toma de gases posterior al inicio de la ventilación se debe llevar a cabo 20 minutos después del inicio del soporte ventilatorio. Posteriormente se realizarán cambios dinámicos de los parámetros ventilatorios que pueden incluir la modificación de parámetros como Fr o TI y hacer seguimiento a los cambios en parámetros gasimétricos como pCO₂ o pH, en las PIP o PEEP y finalmente en la fiO₂, esperando

Tabla 2. Parámetros ventilatorios iniciales.

Indicador	Valor inicial
Presión inspiratoria pico (PIP)	25
Presión positiva al final de la espiración (PEEP)	5
Fracción inspirada de oxígeno (fiO ₂)	100
Tiempo inspiratorio (TI)	0,6
Volumen corriente (VC)	6 ml/kg

cambios en el pH, pO₂ y pCO₂, así como en el exceso de base, el lactato, la diferencia alveolo arterial o la PaO₂/fiO₂ ⁽³⁰⁾.

Durante toda la prueba se deben registrar los signos vitales cada 15 minutos, o antes, de ser necesario, según los cambios durante la prueba. Las tomas de gases arteriales y demás paraclínicos se recomiendan 15 minutos después de la modificación de los parámetros ventilatorios. Para un protocolo de cuatro horas se sugieren seis tomas de gases arteriales incluyendo la toma basal (Figura 3).

Fase posventilación mecánica

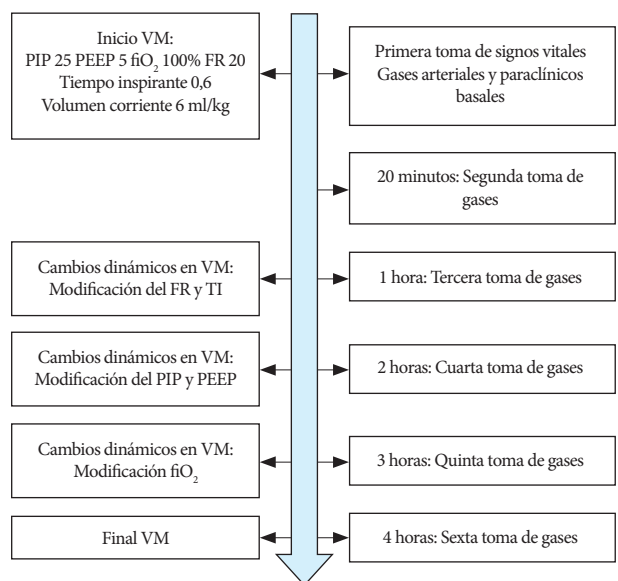
Una vez finalizada la prueba de cuatro horas, se inicia la reversión de la anestesia, se evalúa la sincronía entre la respiración espontánea y la provista con el ventilador y la tolerancia al periodo preextubación.

Realizada la extubación y con el animal alerta, se inicia la fase de valoración clínica posventilación que inicia en el quirófano y la sala de recuperación, donde el animal debe permanecer por un lapso de ocho horas, vigilado y con seguimiento permanente de sus signos vitales, estado de conciencia y actividad motora.

Terminada esta fase, es trasladado a una granja de recepción diferente a la de origen, donde permanecerá aislado durante 48 horas, bajo vigilancia de diuresis, deposición, alimentación y estado de actividad motora.

CONCLUSIÓN

Este documento reporta la fase de validación de un prototipo de ventilador mecánico, en un espécimen porcino que sirve



VM: ventilación mecánica; PIP: presión inspiratoria pico; fiO₂: fracción inspirada de oxígeno; FR: frecuencia respiratoria; TI: tiempo inspiratorio.

Figura 3. Fase de prueba de ventilación mecánica.

de referente para su aplicación y revalidación por parte de otros grupos de investigación. Este paso intermedio pero seguro hacia la aplicación de prototipos de ventilador de bajo costo y mayor accesibilidad, constituyen alternativas seguras y eficientes para un sistema de salud que debe implementar salas alternativas de ventilación mecánica, en medio de la contingencia causada por la pandemia para asegurar la disponibilidad de recursos que permitan salvar la vida de los pacientes afectados gravemente por el SARS-CoV-2.

Contribuciones de autoría: Todos los autores han participado en los cuatro aspectos descritos a continuación: 1) contribuciones signifi-

cativas a la concepción o diseño del manuscrito, o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; 2) redacción o revisión crítica importante del contenido del manuscrito; 3) la aprobación final de la versión a publicar; y 4) la asunción de la responsabilidad frente a todos los aspectos del manuscrito para garantizar que los asuntos relativos a la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo son adecuadamente investigados y resueltos.

Financiamiento: La investigación recibió financiamiento parcial de la Universidad Tecnológica de Pereira y el grupo Tecnodiesel - Kavitec

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado el 8 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- Liang WH, Guan WJ, Li CC, Li YM, Liang HR, Zhao Y. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): A Nationwide Analysis of China. *Eur Respir J*. 2020; 2000-562. doi: 10.1183/13993003.00562-2020.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, *et al*. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- Wax RS. Directives concrètes à l'intention des équipes de soins intensifs et d'anesthésiologie prenant soin de patients atteints du coronavirus 2019 - nCoV. *Can J Anesth*. 2020;67(5):568-576. doi: 10.1007/s12630-020-01591-x.
- Guan W, Ni, Yu Hu, Liang W, Ou, He, *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEJM*. 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre prototipos de respiradores. Pruebas de seguridad y requisitos de investigación clínica [Internet]. 2020 [citado el 5 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2020/NI-PS_11-2020-respiradores-pruebas-investigaciones.pdf
- Farré R, Puig-Domingo M, Ricart P, Nicolás JM. Ventiladores mecánicos de emergencia para la COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020;(56):7-8. doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.012.
- Instituto Nacional de Salud. COVID-19 Colombia - casos en línea, 2020 [Internet]. 2020 [citado el 5 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
- Gómez C., Peñuelas-Rodríguez Ó, Luján-Torné M, Egea- Santaolalla C, Masa-Jiménez JF, García-Fernández J. Clinical Consensus recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(2):11-18. doi: 10.1016/j.arbres.2020.03.005.
- Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(2):95-101. doi: 10.1002/emp2.12071.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Requisitos para la evaluación de ventiladores mecánicos prototipo de fabricación nacional durante la emergencia por COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/requisitos-para-la-evaluacion-de-ventiladores-mecanicos-prototipo-de-fabricacion-nacional-durante-la-emergencia-por-covid-19>
- Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. The Toughest Triage - Allocating Ventilators in a Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1973-1975. doi: 10.1056/NEJMp2005689.
- Adelman D. Thousands of Lives Could Be Saved In The US During The COVID-19 Pandemic If States Exchanged Ventilators. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(7):1247-1252. doi: 10.1377/hlthaff.2020.00505.
- Xu J, Yu X, Zhang L, Fu Y, Jin K, Yin L, *et al*. Modified volumetric capnography-derived parameter: A potentially stable indicator in monitoring cardiopulmonary resuscitation efficacy in a porcine model. *Resuscitation*. 2020;150:94-101. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.02.039.
- Marchesi S, Hedenstierna G, Hata A, Feinstein R, Larsson A, Larsson AO, *et al*. Effect of mechanical ventilation versus spontaneous breathing on abdominal edema and inflammation in ARDS: An experimental porcine model. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):106. doi: 10.1186/s12890-020-1138-6.
- Borges AM, Ferrari RS, Thomaz LDGR, Ulbrich JM, Félix EA, Silvello D, Andrade CF. Challenges and perspectives in porcine model of acute lung injury using oleic acid. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;59:101837. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101837.
- Lyu H, John M, Burkland D, Greet B, Post A, Babakhani A, Razavi M. Synchronized Biventricular Heart Pacing in a Closed-chest Porcine Model based on Wirelessly Powered Leadless Pacemakers. *Sci Rep*. 2020;10(1):2067. doi: 10.1038/s41598-020-59017-z.
- Martišienė I, Karčiauskas D, Navalinskas A, Mačianskienė R, Kučinskas A, Treinys R, Grigalevičiūtė R, Zigmantaitė V, Ralienė L, Benetis R, Jurevičius J. Optical mapping of the pig heart in situ under artificial blood circulation. *Sci Rep*. 2020;10(1):8548. doi: 10.1038/s41598-020-65464-5.
- Quijano- Blanco Y. Caracterización de las arterias coronarias en corazón de porcino como modelo anatómico didáctico en estudiantes del área de la salud. *Morfología*. 2020; 12(1):56-74. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfologia/article/view/88612>.
- Houde A, Pommier SA, Roy R. Detection of the ryanodine receptor mutation associated with malignant hyperthermia in purebred swine populations. *J Anim Sci*. 1993;71(6):1414-8. doi: 10.2527/1993.7161414x.

22. Romera- Ortega M.A, Chamorro- Jambrina C, Lipperheide -Vallhonrat I, Fernández- Simón Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgesia en el paciente crítico. *Medicina intensiva*. 2013;38(1):41-48. doi: 10.1016/j.medin.2013.03.008.
23. Wakai A, Blackburn C, McCabe A, Reece E, O'Connor G, Glasheen J, Staunton P, Cronin J, Sampson C, McCoy SC, O'Sullivan R, Cummins F. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD007399. doi: 10.1002/14651858.CD007399.pub2.
24. Chitro N, Barderas E, Benito J, Cediel R, Gómez de Segura I A, Canfrán S. Intraoperative clinical evaluation of a constant rate infusion of fentanylidocaine-ketamine (FLK) in dogs: a retrospective study (2006-2013). *Clin Vet Peq Anim*. 2016;36 (4):275-283. Disponible en: <https://www.clinvetpeqanim.com/index.php?pag=articulo&art=50>
25. Gao N, Cui X, Sun G, Zhang G, Zhou G, Zhao X. Comparative Anatomy of Pig Arytenoid Cartilage and Human Arytenoid Cartilage. *J Voice*. 2019;33(5):620-626. doi: 10.1016/j.jvoice.2018.02.015.
26. Dávila- Cabo de Villa E. Reacciones anafilácticas ante agentes anestésicos. *Medisur*. 2019;17(2):248-253. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000200248&lng=es
27. Pearce JM. A review of open source ventilators for COVID-19 and future pandemics. *F1000Res*. 2020;9:218. doi: 10.12688/f1000research.22942.2.
28. Lentz S, Roginski MA, Montrief T, Ramzy M, Gottlieb M, Long B. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2194-2202. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.082.
29. Sela Y, Weiniger CF, Arnon M, Kassif OB, Sinai IB, Shalev S, Lichter Y, Barak O, Matot I, Matzkin H, Pur-Eisenberg N, Capua T. A training programme on basic mechanical ventilation for novel trainees during the COVID-19 outbreak. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):e389-e390. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.016.
30. Montrief T, Ramzy M, Long B, Gottlieb M, Hercz D. COVID-19 respiratory support in the emergency department setting. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2160-2168. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.001.