



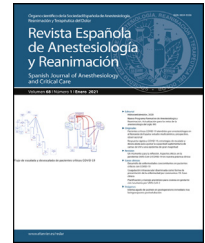
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

Validación preclínica de un respirador de turbina para la ventilación invasiva: el respirador ACUTE-19



J.M. Alonso-Iñigo^{a,*}, G. Mazzinari^b, M. Casañ-Pallardó^b, J.I. Redondo-García^c, J. Viscasillas-Monteagudo^c, A. Gutierrez-Bautista^c, J. Ramirez-Faz^d, P. Alonso-Pérez^e, S. Díaz-Lobato^f, A.S. Neto^{g,h,i}, O. Diaz-Cambronero^a, P. Argente-Navarro^a, M. Gama de Abreu^{j,k}, P. Pelosi^{l,m}, M.J. Schultz^{i,n,o} y for the open source smart breathing system ACUTE-19 investigators[◇]

^a Research Group in Perioperative Medicine, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, Castellón, España

^c Department of Veterinary Anesthesia, Hospital Clínico Veterinario CEU, Universidad CEU Cardenal Herrera, Alfar del Patriarca, Valencia, España

^d Department of Electrical Engineering, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^e Department of Research and Innovation, Tecnikoa and C&T Fabrication S. L., Alicante, España

^f Medical Division, Nippon Gases HealthCare & Oximesa NG, Madrid, España

^g Department of Critical Care Medicine, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

^h Cardio-Pulmonary Department, Pulmonary Division, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

ⁱ Department of Intensive Care & Laboratory of Experimental Intensive Care and Anesthesiology (LEICA), Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

^j Pulmonary Engineering Group, Department of Anesthesiology and Intensive Care Therapy, Technische Universität Dresden, Dresden, Alemania

^k Outcome Research Consortiu, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos

^l Policlinico San Martino Hospital, IRCCS for Oncology and Neurosciences, Genoa, Italia

^m Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Genoa, Italia

ⁿ Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU), Mahidol University, Bangkok, Tailandia

^o Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, Reino Unido

Recibido el 14 de diciembre de 2020; aceptado el 7 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2;
COVID-19;

Resumen

Antecedentes: La pandemia producida por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 puede agotar los recursos sanitarios, especialmente de respiradores, en situaciones de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmalonso@me.com (J.M. Alonso-Iñigo).

◇ Los nombres de los open source smart breathing system ACUTE-19 investigators están relacionados en el [anexo](#).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.09.008>

0034-9356/© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ventilación mecánica;
Estudio de banco;
Rendimiento del ventilador;
Aumento de la capacidad médica

escasez de recursos sanitarios. Nuestro objetivo fue realizar una evaluación preclínica rápida de un prototipo de respirador de turbina para la ventilación invasiva denominado ACUTE-19. **Métodos:** La validación consistió en: a) evaluación de la administración de un volumen corriente en 11 modelos pulmonares simulados, con diversas resistencias y compliancias; b) comparación con un ventilador comercial (VIVO-50) adaptando las recomendaciones de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido para ventiladores de fabricación rápida, y c) realización de pruebas *in vivo* en una oveja antes y después de inducir el síndrome de distrés respiratorio agudo mediante lavado salino.

Resultados: Las diferencias de volumen corriente en los modelos simulados fueron mínimamente diferentes (la mayor diferencia fue de 33 ml [IC 95%: 31 a 36]; $p < 0,001$). La presión de meseta no fue diferente ($-0,3$ cmH₂O [IC 95%: $-0,9$ a $0,3$]; $p = 0,409$), y la presión positiva al final de la espiración fue levemente diferente ($0,3$ cmH₂O [IC 95%: $0,2$ a $0,3$]; $p < 0,001$) comparando el ACUTE-19 y el ventilador comercial. El análisis de Bland-Altman mostró una buena concordancia (sesgo medio $-0,29$ [límites de concordancia $0,82$ a $-1,42$], y sesgo medio $0,56$ [límites de concordancia $1,94$ a $-0,81$], a una presión de meseta de 15 y 30 cmH₂O, respectivamente). El ACUTE-19 consiguió una oxigenación y ventilación óptimas antes y después de la inducción del síndrome de distrés respiratorio agudo en el modelo animal.

Conclusiones: El ACUTE-19 se comportó con precisión en los modelos simulados y animales, con un rendimiento comparable al del dispositivo comercial VIVO-50. El ACUTE-19 puede servir de base para el desarrollo de un futuro ventilador comercial asequible.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Mechanical ventilation;
Bench study;
Ventilator performance;
Medical capacity surge

Pre-clinical validation of a turbine-based ventilator for invasive ventilation—The ACUTE-19 ventilator

Abstract

Background: The severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 pandemic pressure on healthcare systems can exhaust ventilator resources, especially where resources are restricted. Our objective was a rapid preclinical evaluation of a newly developed turbine-based ventilator, named the ACUTE-19, for invasive ventilation.

Methods: Validation consisted of (a) testing tidal volume delivery in 11 simulated models, with various resistances and compliances; (b) comparison with a commercial ventilator (VIVO-50) adapting the United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency-recommendations for rapidly manufactured ventilators; and (c) *in vivo* testing in a sheep before and after inducing acute respiratory distress syndrome by saline lavage.

Results: Differences in tidal volume in the simulated models were marginally different (largest difference 33 ml [95% CI 31 to 36]; $P < .001$). Plateau pressure was not different (-0.3 cmH₂O [95% CI -0.9 to 0.3]; $P = .409$), and positive end-expiratory pressure was marginally different (0.3 cmH₂O [95% CI 0.2 to 0.3]; $P < .001$) between the ACUTE-19 and the commercial ventilator. Bland-Altman analyses showed good agreement (mean bias -0.29 [limits of agreement 0.82 to -1.42], and mean bias 0.56 [limits of agreement 1.94 to -0.81], at a plateau pressure of 15 and 30 cmH₂O, respectively). The ACUTE-19 achieved optimal oxygenation and ventilation before and after acute respiratory distress syndrome induction.

Conclusions: The ACUTE-19 performed accurately in simulated and animal models yielding a comparable performance with a VIVO-50 commercial device. The ACUTE-19 can provide the basis for the development of a future affordable commercial ventilator.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La actual pandemia causada por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha ejercido una fuerte presión sobre los sistemas sanitarios de todo

el mundo. Estudios recientes llevados a cabo en los países más afectados por la pandemia han mostrado un aumento sustancial de la necesidad de recursos de cuidados críticos, duplicándose tanto la necesidad de ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) como la necesidad de soporte

ventilatorio invasivo o no invasivo¹⁻³. Dado que los recursos actuales de las UCI en cuanto a camas y respiradores pueden no ser suficientes para combatir los brotes locales^{4,5}, se necesitan planes para aumentar la capacidad de las mismas o planes para crear unidades de cuidados respiratorios intermedios^{6,7}. Este aspecto es aún más importante para los sistemas sanitarios con recursos relativamente limitados, como suele ser el caso de los países de ingresos bajos y medios^{8,9}.

Los respiradores de turbina no requieren suministro de aire comprimido y pueden generar el flujo inspiratorio máximo necesario para la ventilación invasiva o no invasiva. Este dato los hace especialmente útiles en situaciones de pandemia para tratar pacientes que necesiten apoyo ventilatorio, ya que solo emplean una fuente de oxígeno de baja presión. En este sentido, los actuales respiradores de turbina pueden proporcionar un rendimiento neumático similar al de otro tipo de respiradores¹⁰⁻¹².

Este es el primer estudio preclínico que evalúa un respirador de turbina de nueva construcción y asequible, diseñado específicamente para su uso durante la pandemia de SARS-CoV-2. El proyecto se basa en el acceso abierto para su reproducibilidad gratuita y universal. Para su validación preclínica realizamos una prueba de banco basada en las especificaciones de los sistemas de ventilación de fabricación rápida de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido¹³. También se evaluó el rendimiento del dispositivo en pruebas de simulación fisiológica y en un modelo ovino de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) según los requisitos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la pandemia por COVID-19¹⁴.

Material y métodos

Descripción del dispositivo

El respirador ACUTE-19 es un sistema de asistencia ventilatoria basado en una turbina, controlado por un microprocesador y alimentado eléctricamente, diseñado para la ventilación invasiva. Puede funcionar en modo controlado por presión (PCV) o en modo de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Los ajustes de control, los parámetros monitorizados y las curvas se muestran en la pantalla táctil (fig. 1B, eFigura 2 Contenido digital suplementario 1). La pantalla superior derecha permite al operador acceder a los ajustes ventilatorios. En el modo PCV, se puede ajustar la frecuencia respiratoria, la relación inspiración:expiración, la presión inspiratoria máxima y la presión positiva al final de la espiración (PEEP). En el modo CPAP, el operador puede ajustar el nivel de presión deseado. La pantalla inferior derecha muestra los parámetros monitorizados, incluyendo la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂), el volumen corriente, el delta de presión (DP), definido como la diferencia entre la presión inspiratoria máxima menos la PEEP, la compliancia dinámica (C_{dyn}) y el volumen minuto (MV). La pantalla de la izquierda muestra las curvas de presión y flujo inspiratorio en tiempo real. El oxígeno se añade a través de una fuente de oxígeno a baja presión (LPO) para establecer indirectamente la FiO₂, ajustando el flujo y reajustándolo según los niveles de FiO₂ medidos con un oxímetro externo (véase el

Contenido digital suplementario 1 para más detalles). Se han implementado alarmas acústicas y visuales para el fallo de alimentación y el límite de presión. En la figura 1 y en la eFigura 1 Contenido digital suplementario 1 se muestra una vista externa e interna del prototipo. Los detalles de la descripción del dispositivo, los esquemas de los circuitos y el código control están disponibles libremente para su uso y se informa de ellos en el Contenido Digital Suplementario 1.

Pruebas de simulación

Las pruebas de simulación se diseñaron de acuerdo con las recomendaciones de la AEMPS. El objetivo de estas pruebas era simular unas condiciones similares a las de la práctica clínica. El prototipo de respirador ACUTE-19 se probó con un simulador pulmonar pasivo de 2 compartimentos (Training & Test Lung 5600i, Michigan Instruments, Grand Rapids, EE. UU.). Los parámetros ventilatorios se registraron a través de un neumotacógrafo (sensor de flujo SF-A-022, MBMed, Buenos Aires, Argentina; rango de flujo de 4 a 160 l min⁻¹, precisión ± 2 L min⁻¹ o 2% de la medición) y transductores de presión (rango de presión de -75 a 75 cmH₂O, precisión ± 0,5 cmH₂O o 3% de la medición) a una frecuencia de muestreo de 264 Hz con un monitor específico, y se analizaron con un sistema de software ad hoc (FluxMed GrT y FluxView-FluxReview Software, MBMed, Buenos Aires, Argentina). Se recogieron los siguientes parámetros: presión meseta inspiratoria (P_{plat}), PEEP, flujo inspiratorio máximo (PIF), flujo espiratorio máximo (PEF), volumen corriente inspiratorio (VTi), volumen corriente espiratorio (VTe), volumen corriente medio cada cinco respiraciones (V_T), volumen minuto (MV) y compliancia dinámica (C_{dyn}). Durante la evaluación en el banco de pruebas se registraron, además, la presión inspiratoria en el simulador (PS_{plat}) y la presión espiratoria final en el simulador (PS_{end}), como indicadores de la mecánica pulmonar (eFigura 1 del Contenido digital suplementario 2).

Test de simulación con escenarios fisiológicos

Se realizaron pruebas en 9 escenarios diferentes, ilustrados en la figura 2, que incluyeron las siguientes condiciones experimentales: compliancia y resistencias normales (LM1); compliancia normal y resistencias altas (LM2); SDRA con resistencias normales y 3 niveles de compliancia diferentes (LM3-LM5); SDRA con resistencias altas y 3 niveles de compliancia diferentes (LM6-LM8), y un modelo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (LM9). Cada simulación duró una hora, utilizando los siguientes ajustes del ventilador: DP (P_{plat} menos PEEP) necesaria para obtener un VT de unos 500 ml (correspondiente a un VT de 6-8 ml kg⁻¹ de peso estimado para un paciente de 70 a 75 kg); PEEP de 10 cmH₂O en LM1 y LM2, 15 cmH₂O en LM3-LM8, y 5 cmH₂O en LM9; frecuencia respiratoria de 14 rpm en LM1 y LM2, 18 rpm en LM3-LM8, y 12 rpm en LM9; relación inspiración:expiración 1:2 en LM1 y LM3-LM8, y 1:3 en LM2 y LM9.

Test de banco de pruebas

Nuestro prototipo se diseñó para su uso en situaciones excepcionales derivadas no solo de la escasez de

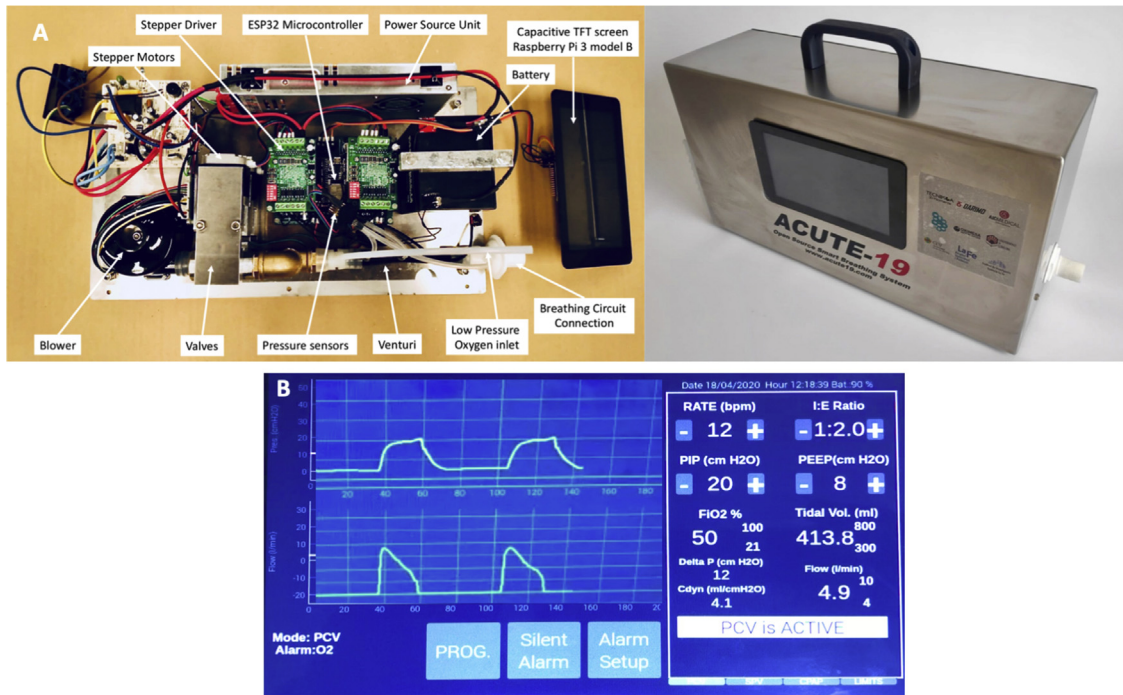


Figura 1 Prototipo de respirador ACUTE-19. A, derecha: vista frontal; izquierda: vista interna en la que se destacan los principales componentes. B: configuración de la pantalla táctil. Véase el texto para más detalles.

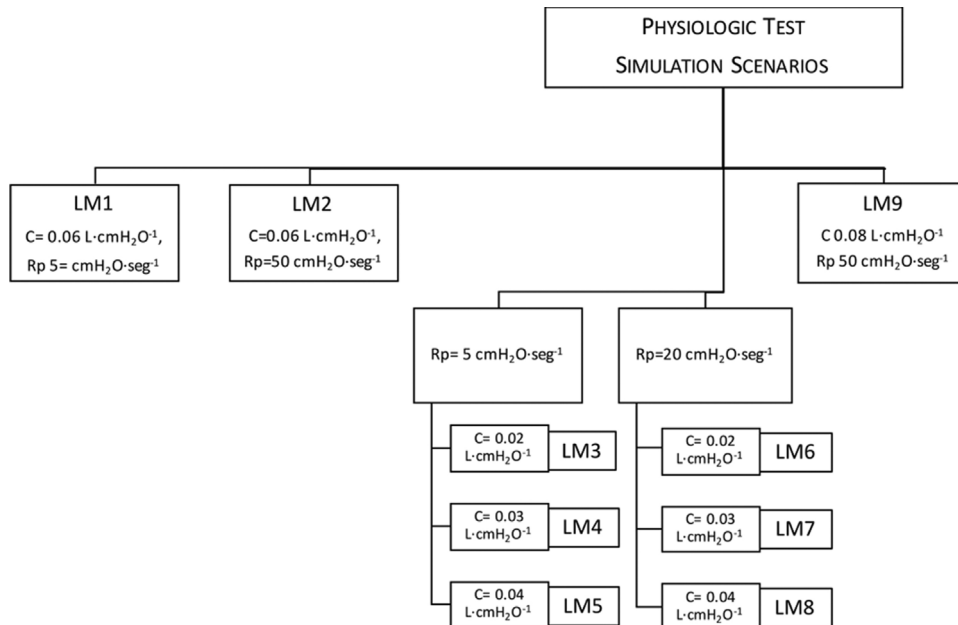


Figura 2 Test de simulación con escenarios fisiológicos. Modelos pulmonares. C: compliancia; LM: modelo de pulmón; Rp: resistencias.

respiradores, sino también en el caso de acceso limitado al suministro de oxígeno debido a la pandemia de COVID-19. Decidimos utilizar un sistema motriz generador de flujo diferente y más adecuado para este último escenario: una turbina, para proporcionar el flujo necesario para la ventilación y una fuente de LPO para proporcionar la FiO₂ necesaria con el mínimo consumo de oxígeno. El banco de pruebas se diseñó adaptando las especificaciones del sistema de ventilación de fabricación rápida del MHRA del Reino Unido para la PCV (véase el Contenido Digital

Suplementario 2 para más detalles)¹³, que se basa principalmente en ventiladores con un sistema accionado por gas presurizado. Las mediciones de oxígeno se realizaron con un sensor PSR-11-917-J6 (Analytical Industries Inc., Pomona, EE.UU.). Dado que se utilizó un circuito respiratorio de una sola rama con fuga calibrada, el sensor de oxígeno se colocó en la salida del respirador. Como se trata de un sistema de turbina que no utiliza gases a alta presión y en su lugar utiliza una fuente de LPO, se anotaron los l·min⁻¹ de O₂ empleados, del caudalímetro para cada FiO₂ medida. Se probaron

Tabla 1 Resultados descriptivos de los test de simulación con escenarios fisiológicos

LM	P _{plat} (cmH ₂ O)	PEEP (cmH ₂ O)	DP (cmH ₂ O)	C _{dyn} (ml cmH ₂ O ⁻¹)	V _T (ml)
LM1	15,5 [15,4 - 15,6]	10,9 [10,8 - 10,9]	4,6 [4,5 - 4,8]	104 [103 - 105]	490 [482 - 500]
LM2	22,9 [22,9 - 23]	10,9 [10,8 - 10,9]	12,0 [11,8 - 12,1]	40 [39 - 40]	493 [487 - 500]
LM3	30,9 [30,6 - 31,1]	15,2 [14,9 - 15,4]	15,7 [15,4 - 16,0]	32 [32 - 32]	513 [506 - 519]
LM4	25,2 [25 - 25,4]	15,5 [15,4 - 15,7]	9,6 [9,4 - 9,9]	52 [52 - 53]	505 [499 - 513]
LM5	23,0 [22,8 - 23,3]	15,8 [15,8 - 15,9]	7,2 [6,9 - 7,4]	69 [68 - 69]	496 [482 - 507]
LM6	30,6 [30,3 - 30,8]	15,2 [15 - 15,4]	15,4 [15,0 - 15,8]	32 [32 - 32]	505 [498 - 512]
LM7	25,6 [25,3 - 25,9]	15,6 [15,4 - 15,8]	10,0 [9,7 - 10,4]	51 [50 - 51]	510 [500 - 521]
LM8	24,1 [23,8 - 24,4]	15,9 [15,8 - 6,1]	8,2 [7,9 - 8,5]	64 [63 - 65]	525 [515 - 540]
LM9	14,4 [13,9 - 14,8]	6,0 [5,9 - 6,1]	8,4 [7,9 - 8,7]	59 [57 - 60]	513 [498 - 529]

Los valores se presentan como mediana [percentil 25-75]. Véase el texto para más detalles.

C_{dyn}: compliancia dinámica; DP: delta de presión; LM: modelo pulmonar; PEEP: presión positiva al final de la espiración; P_{plat}: presión meseta; VT: volumen corriente.

3 niveles de compliancia (10, 20 y 50 ml cmH₂O⁻¹) y resistencias (5, 20 y 50 cmH₂O l⁻¹ s⁻¹) a diferentes presiones inspiratorias (P_{plat} 15 y 30 cmH₂O) y espiratorias (PEEP 5, 10 y 15 cmH₂O) con frecuencias respiratorias variables (12 y 20 rpm). La relación inspiración:espiración se fijó en 1:2 y los respiradores se probaron con la máxima rampa de presurización disponible. Basándonos en estos parámetros, evaluamos 30 escenarios clínicos diferentes, como se indica en la eTabla 1 del Contenido digital suplementario 2. Cada escenario se probó durante 15 min y se repitió ventilando el simulador con el prototipo de respirador ACUTE-19 y con un respirador comercial (VIVO-50, Breas Medical, Gotemburgo, Suecia). Configuramos ambos ventiladores con los mismos parámetros y el VIVO-50 solo se probó en modo PCV. Aunque el protocolo de la MHRA solo considera la prueba del prototipo con un simulador de pulmón para su validación, realizamos una comparación de los parámetros ventilatorios en las mismas condiciones con un ventilador comercial para evaluar la similitud entre ambos ventiladores. Dicha comparación, así como un ensayo con animales, fueron requisitos previos para iniciar el procedimiento de certificación del dispositivo en la AEMPS.

Ensayo con animales

El ensayo con animales se realizó por ser un requisito obligatorio de la AEMPS previo a los ensayos clínicos en humanos y se llevó a cabo de acuerdo con los convenios de la Declaración de Helsinki para el uso y cuidado de los animales, y tras la aprobación del Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia y la autoridad competente de la Comunidad Valenciana (código: 2020/VSC/PEA/0066; ver detalles del protocolo de experimentación con modelos animales en el Contenido digital suplementario 2). El objetivo de este ensayo fue evaluar el rendimiento del respirador en un modelo de SDRA y cumplir con los requisitos de aprobación de la AEMPS para la clínica humana. Además, esta prueba nos proporcionó la oportunidad de evaluar el modo CPAP del dispositivo al final del experimento. Utilizamos ovejas macho sanas (*Ovis aries*) de 60 kg de peso anestesiadas. Se inició la ventilación mecánica tras inducir la anestesia general. Primero se ventiló al animal durante 150 min con diferentes niveles de PEEP y FiO₂. A continuación, se indujo el SDRA eliminando

el surfactante pulmonar mediante lavados salinos repetidos de 20 ml kg⁻¹ a 37°C a través del tubo traqueal hasta conseguir una saturación periférica de oxígeno < 90%. Se obtuvo una radiografía de tórax antes y después de inducir el SDRA para un control adicional (eFigura 2 en el Contenido digital suplementario 2). Posteriormente, se realizó una maniobra de reclutamiento pulmonar para determinar el valor óptimo de PEEP para la mejor compliancia del sistema respiratorio (C_{dyn}), tal como se ha descrito en estudios previos¹⁵, y se continuó con la ventilación invasiva durante 90 minutos (eFigura 3 en el Contenido digital suplementario 2). A continuación, se revirtió el bloqueo neuromuscular con neostigmina 0,05 mg kg⁻¹ y atropina 0,1 mg kg⁻¹, y tras confirmar el esfuerzo respiratorio espontáneo, se cambió el modo de ventilación a CPAP durante 60 min.

La mecánica respiratoria se registró con el mismo sistema utilizado en la prueba de banco. Además, se realizaron análisis de gases en sangre (sistema de análisis de sangre Epop, Siemens, Erlangen, Alemania), medición de la presión esofágica (MBMed BA-A-008, MBMed, Buenos Aires, Argentina), medición de la capnografía volumétrica (Capnostat 5, Zoll Medical, Chelmsford, Massachusetts, EE. UU.) y un registro hemodinámico (MostCareUp, Vygon, Ecouen, Francia). Se recogieron los siguientes parámetros: VT, P_{plat}, PEEP DP, C_{dyn}, compliancia dinámica transpulmonar (C_{L-dyn}), presión transpulmonar teleespiratoria (P_{L-end}), espacio muerto fisiológico de Bohr (VDBr), espacio muerto fisiológico de Enghoff (VDbe), end-tidal CO₂ (EtCO₂), presión parcial alveolar de CO₂ (PACO₂), volumen de CO₂ producido por la respiración (VCO₂), volumen corriente alveolar (V_{T-alv}), fracción espiratoria de CO₂ (PECO₂), espacio muerto fisiológico (V_{D-phys}), espacio muerto alveolar (V_{D-alv}), espacio muerto de las vías respiratorias (V_{D-aw}), presión parcial de O₂ arterial (PaO₂), presión parcial de CO₂ arterial (PaCO₂), presión arterial media (MAP), gasto cardíaco (CO), diferencia presión por diferencia de tiempo máxima (dp/dt_{max}), eficiencia del ciclo cardíaco (CCE).

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos [percentil 25 a 75]. La normalidad de las distribuciones se evaluó

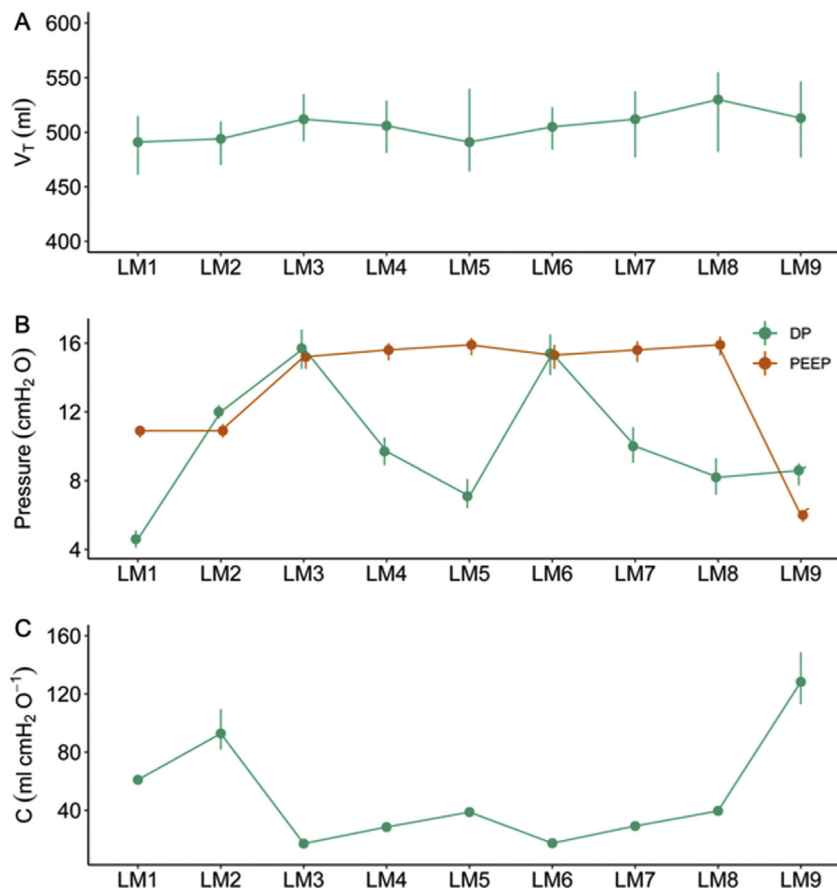


Figura 3 Resultados de los test de simulación con escenarios fisiológicos. Medias y rangos intercuartílicos de V_T (A), presiones de las vías respiratorias (B) y compliancia (C) obtenidos en los LM probados. C: compliancia; DP: delta de presión; LM: modelo pulmonar; PEEP: presión positiva al final de la espiración; V_T : volumen corriente.

mediante la inspección de los gráficos de cuantiles. Si las variables tenían una distribución normal, se utilizó el análisis de la varianza o la prueba de la t pareada; en caso contrario, se utilizó la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon o la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar las diferencias en los parámetros ventilatorios entre el prototipo y el respirador comercial y la diferencia entre el VT suministrado en los distintos modelos de pulmón, respectivamente. Además, se evaluaron las diferencias en los parámetros ventilatorios entre el prototipo y el respirador comercial trazando un análisis de Bland-Altman de los límites de concordancia y ajustando un modelo lineal mixto con el tipo de respirador como variable dependiente principal y un intercepto y una pendiente aleatoria para el escenario clínico. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. La incertidumbre estadística se expresó mostrando los intervalos de confianza del 95%. Un valor de $p < 0,05$ con una prueba bilateral se consideró estadísticamente significativo. Los cálculos se realizaron con la versión 21 de SPSS Statistics (IMB, Nueva York, EE. UU.) y la versión 3.5.6 de R (<https://www.r-project.org>, Server Vienna, Viena, Austria).

Resultados

Test de simulación con escenarios fisiológicos

Los resultados del análisis de la varianza entre los distintos modelos pulmonares y los resultados descriptivos se

presentan en la [tabla 1](#) y en la [eTabla 2 del Contenido digital suplementario 2](#). Las diferencias en el VT entre los LM, así como el DP, las presiones de las vías respiratorias y la compliancia respecto a los LM se presentan en la [figura 3](#). Dado que utilizamos PCV y no se fijó el VT, observamos diferencias en el VT entre los LM. Aunque estas diferencias fueron estadísticamente significativas, las diferencias absolutas fueron insignificantes desde el punto de vista clínico, siendo la diferencia más alta de 33 ml [IC 95%: 31 a 36] entre el LM1 y el LM8.

Pruebas de banco

El efecto marginal del tipo de respirador sobre los parámetros ventilatorios se muestra en la [eFigura 5 del Contenido digital suplementario 2](#). El tipo de respirador no mostró diferencias clínicamente significativas en los parámetros registrados. El gráfico de límites de concordancia de Bland-Altman y el histograma de diferencias se presentan en la [figura 4](#). El sesgo medio fue de $-0,29$ [IC 95%: $-0,33$ a $-0,25$], con un límite de concordancia inferior (LOA) de $-1,42$ [IC 95%: $-1,48$ a $-1,34$] y un LOA superior de $0,82$ [IC 95%: $0,75$ a $0,89$] para una P_{plat} de $15 \text{ cmH}_2\text{O}$. En el caso de una P_{plat} de $30 \text{ cmH}_2\text{O}$, el sesgo medio fue de $0,56$ [IC 95%: $0,51$ a $0,60$] con un LOA inferior de $-0,81$ [IC 95%: $-0,89$ a $-0,75$] y un LOA superior de $1,94$ [IC 95%: $1,86$ a $2,01$]. Las diferencias en los volúmenes ventilatorios y

Tabla 2 Diferencias en los volúmenes ventilatorios entre el prototipo ACUTE-19 y el respirador comercial VIVO-50 en los diferentes escenarios clínicos probados

T	Volumen minuto (l min ⁻¹)				Volumen corriente (ml)				
	ACUTE-19	VIVO-50	Diferencia absoluta [IC 95%]	p	ACUTE-19	VIVO-50	Diferencia absoluta [IC 95%]	p	
P _{plat} 15	1	15,1 [15,0-15,1]	15,4 [15,3-16,2]	0,4 [0,3-0,5]	< 0,001	785 [794-795]	810 [810-811]	20 [19-24]	< 0,001
	3	10,6 [10,6-11,3]	11,1 [11,1-12,1]	0,5 [0,4-0,6]	< 0,001	965 [964-966]	1.014 [1.014-1.015]	49 [48-49]	< 0,001
	5	9,1 [9,0-9,7]	8,6 [8,6-9,1]	0,4 [0,3-0,5]	< 0,001	478 [475-482]	456 [456-457]	20 [19-25]	< 0,001
	7	5,4 [5,2-5,6]	5,4 [5,4-5,9]	0,2 [-0,2-0,3]	0,999	488 [479-503]	497 [497-498]	5 [4-11]	0,999
	13	6,7 [6,7-6,7]	6,4 [6,4-6,4]	0,3 [0,2-0,3]	< 0,001	353 [353-354]	340 [339-340]	14 [13-14]	< 0,001
	15	3,9 [3,8-3,9]	3,9 [3,8-3,9]	0,8 [-0,1-2,9]	0,999	355 [354-357]	354 [353-354]	3 [0,9-3]	< 0,001
	17	3,4 [3,4-3,4]	3,2 [3,2-3,3]	0,2 [0,1-0,2]	< 0,001	179 [179-181]	169 [169-169]	10 [10-11]	< 0,001
	19	1,8 [1,8-1,8]	1,8 [1,8-2,0]	0,3 [0,1-0,9]	0,003	168 [168-168]	168 [167-168]	0,3 [-0,3-0,9]	0,999
	25	2,8 [2,7-2,8]	2,6 [2,6-2,7]	0,1 [0,1-0,2]	< 0,001	149 [147-149]	139 [138-140]	9 [8-10]	< 0,001
	27	1,7 [1,6-1,7]	1,7 [1,6-1,8]	0,1 [-0,1-0,1]	0,999	155 [154-155]	150 [148-150]	5 [4-5]	< 0,001
	29	1,1 [1,1-1,1]	1,6 [0,8-1,7]	0,2 [-0,3-0,4]	0,999	62 [62-63]	89 [86-91]	25 [24-26]	< 0,001
	31	0,6 [0,6-0,6]	0,9 [0,9-1,0]	0,3 [0,3-0,4]	< 0,001	58 [57-58]	88 [84-90]	29 [27-31]	< 0,001
P _{plat} 30	1	26,9 [26,9-27,0]	29,8 [29,8-31,3]	4,2 [2,9-4,3]	< 0,001	1.421 [1.420-1.422]	1.568 [1.568-1.570]	148 [147-149]	< 0,001
	3	22,4 [22,4-22,4]	24,6 [24,6-24,8]	2,5 [2,2-4,3]	< 0,001	2.044 [2.041-2.045]	2.241 [2.240-2.244]	198 [197-199]	< 0,001
	5	24,4 [24,4-24,4]	26,9 [25,6-27,0]	1,4 [1,2-2,5]	< 0,001	1.288 [1.287-1.289]	1.351 [1.350-1.352]	62 [62-63]	< 0,001
	7	19,0 [18,5-19,1]	20,7 [20,6-22,5]	2,2 [1,6-3,3]	< 0,001	1.736 [1.689-1.738]	1.881 [1.881-1.882]	145 [144-145]	< 0,001
	9	20,3 [20,3-20,4]	20,7 [20,7-21,7]	0,4 [0,4-0,4]	< 0,001	1.073 [1.072-1.074]	1.091 [1.091-1.093]	19 [18-19]	< 0,001
	11	15,3 [15,3-15,4]	16,3 [16,2-17,7]	1,0 [0,9-2,2]	< 0,001	1.396 [1.394-1.400]	1.482 [1.480-1.483]	84 [82-86]	< 0,001
	13	13,4 [13,4-13,5]	13,4 [13,4-14,0]	0,1 [-0,5-0,3]	0,999	707 [706-712]	709 [708-709]	0,4 [-1,0-1,9]	0,999
	15	10,0 [10,0-10,0]	10,1 [10,1-11,0]	0,1 [0,1-0,9]	< 0,001	916 [912-917]	923 [922-924]	7 [6-7]	< 0,001
	17	11,7 [11,7-11,7]	11,9 [11,6-12,2]	0,1 [-0,1-0,1]	0,999	619 [618-620]	613 [613-613]	6 [5-6]	< 0,001
	19	8,2 [8,2-8,3]	8,4 [8,4-8,9]	0,2 [0,1-0,2]	< 0,001	754 [752-755]	764 [763-764]	9 [9-10]	< 0,001
	21	9,5 [9,5-9,8]	9,8 [9,4-9,9]	0,1 [-0,3-0,1]	0,999	501 [499-502]	495 [494-495]	6 [5-9]	< 0,001
	23	6,2 [6,2-6,2]	6,9 [6,8-7,4]	0,7 [0,6-0,7]	< 0,001	565 [562-566]	574 [573-575]	9 [7-9]	< 0,001
	25	6,3 [6,2-6,3]	5,9 [5,9-6,2]	0,4 [0,3-0,5]	< 0,001	332 [331-333]	312 [311-312]	20 [20-20]	< 0,001
	27	4,6 [4,6-4,6]	4,5 [4,5-4,9]	0,1 [-0,2-0,1]	0,999	420 [420-421]	412 [411-412]	9 [8-9]	< 0,001
	29	5,2 [5,2-5,2]	5,0 [4,9-5,2]	0,2 [0,1-0,2]	< 0,001	275 [274-276]	264 [263-264]	11 [11-12]	< 0,001
31	3,6 [3,5-3,6]	3,6 [3,6-4,0]	0,1 [0,02-0,4]	0,03	329 [327-330]	334 [332-334]	4 [4-5]	< 0,001	
33	4,1 [4,1-4,3]	3,9 [3,9-4,1]	0,2 [0,2-0,2]	< 0,001	219 [219-220]	207 [207-208]	12 [11-12]	< 0,001	
35	2,6 [2,5-2,6]	2,6 [2,6-2,8]	0,1 [0,01-0,2]	0,02	236 [235-237]	241 [240-241]	4 [3-5]	< 0,001	

Los valores se presentan como mediana [percentil 25-75].
 IC: intervalo de confianza; P_{plat}: presión meseta; T: prueba.

Tabla 3 Diferencias en las presiones del simulador entre el prototipo ACUTE-19 y el respirador comercial VIVO-50 en los diferentes escenarios clínicos probados

	T	PS _{plat} (cmH ₂ O)				PS _{end} (cmH ₂ O)			
		ACUTE-19	VIVO-50	Diferencia absoluta [IC 95%]	p	ACUTE-19	VIVO-50	Diferencia absoluta [IC 95%]	p
P _{plat} 15	1	12,7 [12,7-12,7]	12,9 [12,9-13,2]	0,6 [0,6-0,7]	<0,001	5,0 [4,7-5,3]	4,7 [4,5-4,9]	0,2 [0,2-0,2]	<0,001
	3	15,3 [15,1-15,3]	14,9 [14,9-15,1]	0,3 [0,2-0,4]	<0,001	4,9 [4,7-5,0]	4,5 [4,2-4,7]	0,4 [0,3-0,5]	<0,001
	5	15,1 [15,1-15,3]	14,6 [14,6-14,7]	0,5 [0,5-0,6]	<0,001	9,8 [9,4-10,0]	9,6 [9,3-9,8]	0,1 [-0,2-0,3]	0,999
	7	15,3 [15,3-15,5]	14,8 [14,7-14,8]	0,6 [0,6-0,8]	<0,001	9,7 [9,5-9,9]	9,5 [9,2-9,7]	0,2 [-0,8-0,3]	0,999
	13	15,1 [15,1-15,3]	14,3 [14,1-14,3]	0,9 [0,8-0,9]	<0,001	5,0 [4,8-5,2]	4,5 [4,4-4,7]	0,5 [0,3-0,5]	<0,001
	15	15,1 [15,1-15,3]	14,9 [14,9-14,9]	0,2 [0,2-0,3]	<0,001	5,0 [4,7-5,1]	4,6 [4,3-4,7]	0,3 [0,2-0,5]	<0,001
	17	15,3 [15,1-15,3]	14,9 [14,8-15,0]	0,3 [0,3-0,5]	<0,001	9,7 [9,5-10,1]	9,5 [9,3-9,7]	0,2 [0,1-0,4]	0,004
	19	15,1 [15,1-15,1]	14,6 [14,5-14,9]	0,5 [0,3-0,5]	<0,001	9,5 [9,5-9,9]	9,6 [9,5-9,8]	0,4 [-0,1-0,9]	0,999
	25	14,4 [14,3-14,5]	14,1 [14,1-14,2]	0,3 [0,2-0,3]	<0,001	5,0 [4,8-5,4]	4,5 [4,3-4,7]	0,5 [0,4-0,6]	<0,001
	27	15,3 [15,2-15,3]	14,5 [14,4-14,7]	0,6 [0,5-0,7]	<0,001	5,0 [4,8-5,2]	4,5 [4,2-4,6]	0,5 [0,4-0,6]	<0,001
	29	15,1 [15,0-15,1]	14,3 [14,2-14,4]	0,7 [0,7-0,8]	<0,001	9,9 [9,5-10,1]	10,0 [9,9-10,2]	0,2 [0,1-0,3]	0,03
	31	14,8 [14,6-14,8]	14,8 [14,7-14,8]	0,1 [-0,1-0,1]	0,999	9,9 [9,6-10,0]	10,1 [10,0-10,1]	0,3 [0,1-0,4]	0,001
P _{plat} 30	1	22,0 [22,0-22,2]	20,2 [20,2-20,3]	1,8 [1,7-1,8]	<0,001	5,3 [5,0-5,4]	5,3 [5,1-5,5]	0 [-1,0-1,47]	0,999
	3	25,6 [25,3-25,6]	26,1 [26,1-26,3]	0,6 [0,5-0,6]	<0,001	5,0 [4,7-5,2]	4,1 [3,9-4,5]	0,8 [0,7-0,9]	<0,001
	5	21,9 [21,9-22,0]	23,4 [23,4-23,4]	1,5 [1,5-1,6]	<0,001	10,0 [9,78-10,3]	10,0 [9,9-10,2]	0 [-0,1-0,1]	0,999
	7	26,6 [26,6-26,8]	27,6 [27,6-27,9]	1,0 [1,0-1,1]	<0,001	9,9 [9,6-10,0]	9,4 [9,3-9,7]	0,3 [0,2-0,5]	<0,001
	9	25,3 [25,3-25,4]	25,8 [25,6-25,8]	0,5 [0,4-0,5]	<0,001	14,9 [14,4-15,0]	14,9 [14,8-15,0]	0,1 [0,0-0,2]	0,999
	11	28,6 [28,5-28,8]	29,3 [29,3-29,3]	0,7 [0,7-0,7]	<0,001	14,5 [14,4-14,8]	14,4 [14,4-14,7]	0,1 [-0,2-0,3]	0,999
	13	24,6 [24,6-24,9]	23,4 [23,4-23,6]	1,1 [1,1-1,2]	<0,001	5,0 [4,7-5,0]	4,6 [4,5-4,8]	0,3 [0,2-0,4]	<0,001
	15	30,2 [30,2-30,2]	28,5 [28,5-28,5]	1,6 [1,6-1,7]	<0,001	5,0 [4,8-5,1]	4,5 [4,3-4,6]	0,5 [0,3-0,5]	<0,001
	17	26,3 [26,1-26,5]	25,5 [25,4-25,5]	0,8 [0,7-0,9]	<0,001	9,8 [9,5-10,0]	9,5 [9,3-9,7]	0,3 [0,2-0,4]	<0,001
	19	29,8 [29,7-29,9]	29,4 [29,3-29,4]	0,4 [0,4-0,5]	<0,001	9,8 [9,5-10,1]	9,5 [9,4-9,8]	0,2 [-0,1-0,4]	0,999
	21	28,9 [28,8-29,1]	27,8 [27,4-27,8]	1,3 [1,1-1,3]	<0,001	14,7 [14,5-14,9]	14,5 [14,4-14,8]	0,1 [-0,2-0,2]	0,999
	23	29,6 [29,6-29,7]	29,7 [29,7-29,8]	0,1 [0,1-0,1]	<0,001	14,5 [14,3-14,9]	14,5 [14,4-14,8]	0,1 [-0,6-0,2]	0,999
	25	22,3 [22,1-22,4]	21,6 [21,6-21,9]	0,7 [0,5-0,7]	<0,001	5,1 [4,7-5,4]	4,5 [4,3-4,7]	0,5 [0,4-0,6]	<0,001
	27	28,2 [27,9-28,3]	26,6 [26,6-26,6]	1,6 [1,5-1,6]	<0,001	5,0 [4,7-5,1]	4,6 [4,2-4,6]	0,5 [0,3-0,6]	<0,001
	29	24,9 [24,8-24,9]	24,3 [24,2-24,6]	0,4 [0,3-0,5]	<0,001	9,7 [9,6-10,0]	9,5 [9,3-9,7]	0,3 [0,2-0,4]	<0,001
31	29,0 [29,0-29,4]	28,3 [28,2-28,3]	0,7 [0,6-0,8]	<0,001	9,7 [9,6-10,0]	9,4 [9,2-9,7]	0,3 [0,2-0,4]	<0,001	
33	27,2 [27,0-27,4]	26,7 [26,5-26,9]	0,5 [0,4-0,6]	<0,001	14,5 [14,4-14,7]	14,5 [14,3-14,7]	0,1 [-0,5-0,1]	0,999	
35	29,4 [29,2-29,5]	29,7 [29,6-29,8]	0,3 [0,3-0,4]	<0,001	14,5 [14,4-14,9]	14,5 [14,2-14,8]	0,1 [-0,1-0,3]	0,999	

Los valores se presentan como mediana [percentil 25-75].

IC: intervalo de confianza; P_{plat}: presión meseta; PS_{end}: presión teleespiratoria del simulador; PS_{plat}: presión meseta del simulador; T: prueba.

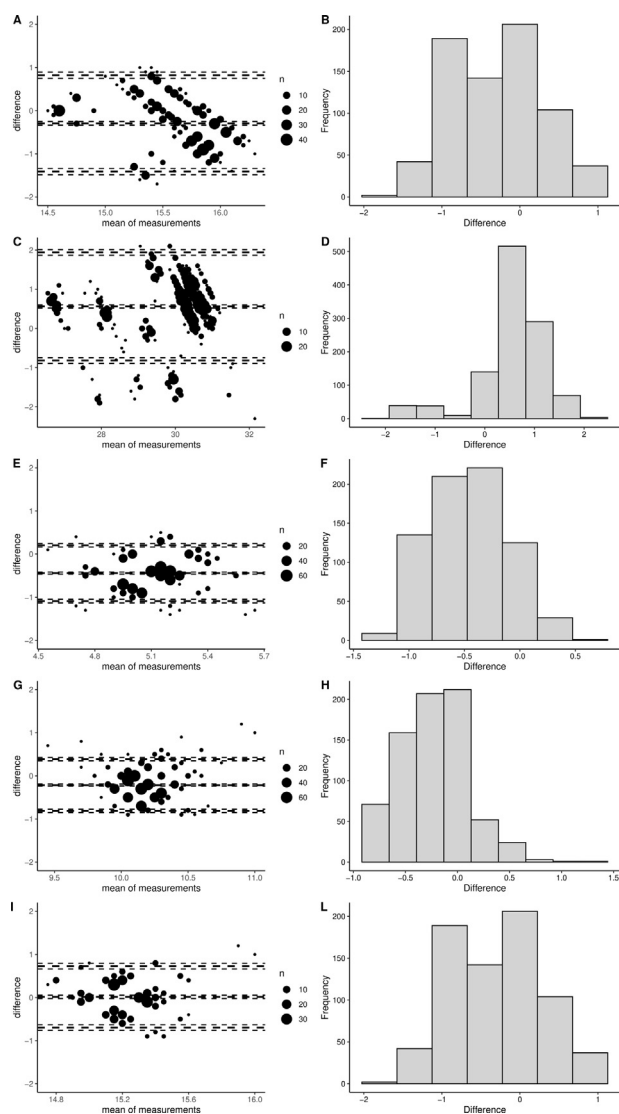


Figura 4 Límites de concordancia del análisis de Bland-Altman e histograma entre ACUTE-19 y VIVO-50. A y B: presión meseta de 15 cmH₂O. C y D: presión meseta de 30 cmH₂O. E y F: presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cmH₂O. G y H: PEEP de 10 cmH₂O. I y L: PEEP de 15 cmH₂O. Las líneas discontinuas en negrita representan el bias y los límites de concordancia con los intervalos de confianza del 95%.

las presiones del simulador entre ACUTE-19 y VIVO-50 se muestran en las [tablas 2 y 3](#). Los datos de las presiones de las vías respiratorias y los flujos respiratorios se presentan en el [Contenido digital suplementario 2 eTablas 3 y 4](#). Hubo diferencias estadísticamente significativas en el flujo inspiratorio máximo, el flujo espiratorio máximo, la PEEP y la presión inspiratoria en el simulador, aunque los IC no fueron clínicamente significativos. No se encontraron diferencias en P_{plat} , MV, VT y PS_{end} en el simulador en relación con el tipo de respirador. Las diferencias estadísticamente significativas en los parámetros ventilatorios entre los 2 respiradores fueron insignificantes desde el punto de vista clínico. Las mediciones de oxígeno se muestran en el [Contenido digital suplementario 2 eTabla 5](#). La FiO_2 medida a diferentes niveles de P_{plat} (15 y 30 cmH₂O) fue de $\pm 5\%$ del

rango de O₂ objetivo. La comparación entre los valores de P_{plat} por grupo de presión inspiratoria establecida se muestra en el [Contenido digital suplementario 2 eFigura 6](#).

Ensayos con animales

Los datos de gasometría, capnografía volumétrica y presión de las vías respiratorias durante las fases del experimento se presentan en la [figura 5](#) y en la [eTabla 6 del Contenido digital suplementario 2](#). La maniobra de reclutamiento escalonada se realizó con éxito. Se ventiló con éxito al animal con el prototipo durante las 8 h del experimento sin que se produjera ningún fallo en el modelo ACUTE-19.

Discusión

Las principales conclusiones de este estudio pueden resumirse de la siguiente manera: a) el respirador ACUTE-19 permitió una administración fiable del VT en diferentes escenarios clínicos simulados; b) garantizó un rendimiento neumático comparable al de un respirador comercial de alto nivel, y c) proporcionó una ventilación y oxigenación de acuerdo con los objetivos fisiológicos establecidos en la prueba *in vivo*, tanto en pulmones sanos como en pulmones con SDRA.

El procedimiento de prueba siguió un plan secuencial preestablecido con validación por etapas adaptando la normativa internacional disponible. Además, el análisis se llevó a cabo utilizando métodos consistentes teniendo en cuenta la naturaleza longitudinal de los datos.

El Grupo de Trabajo de Cuidados Críticos de Emergencia (Task Force for Mass Critical Care) definió los cuidados críticos de emergencia como un «conjunto circunscrito de terapias e intervenciones esenciales de cuidados críticos, así como los recursos médicos de apoyo necesarios para mantener la continuidad de los servicios de cuidados críticos suficientes durante una catástrofe». El Grupo de Trabajo indicó que pueden ser necesarios cambios graduales en el uso de los recursos para mantener la mejor atención posible ante la escasez¹⁶. Este grupo de trabajo recomendó que los respiradores de presión positiva adquiridos para aumentar la capacidad disponible deberían tener las siguientes características mínimas: a) ser capaces de oxigenar y ventilar a pacientes pediátricos y adultos con obstrucción significativa al flujo de aire o SDRA; b) ser capaces de funcionar con fuentes LPO y sin la necesidad de emplear gases medicinales de alta presión; c) suministrar con precisión la ventilación mínima prescrita cuando los pacientes no respiren espontáneamente, y d) tener suficientes alarmas para alertar al operador ante situaciones de apnea, desconexión del circuito, fuente de gas baja, batería baja y presiones máximas en las vías respiratorias. Recientemente, la MHRA estableció los requisitos mínimos para la fabricación y realización de pruebas de validación, de una forma rápida, de respiradores con el fin de satisfacer la demanda de asistencia sanitaria durante la pandemia de SARS-CoV-2¹³. Las pruebas descritas en este protocolo se basan en el consenso de lo que es un rendimiento «mínimamente aceptable» para los profesionales de la anestesia y la medicina intensiva y los organismos de regulación de dispositivos médicos, dada la emergencia actual en el Reino Unido. A pesar de este documento

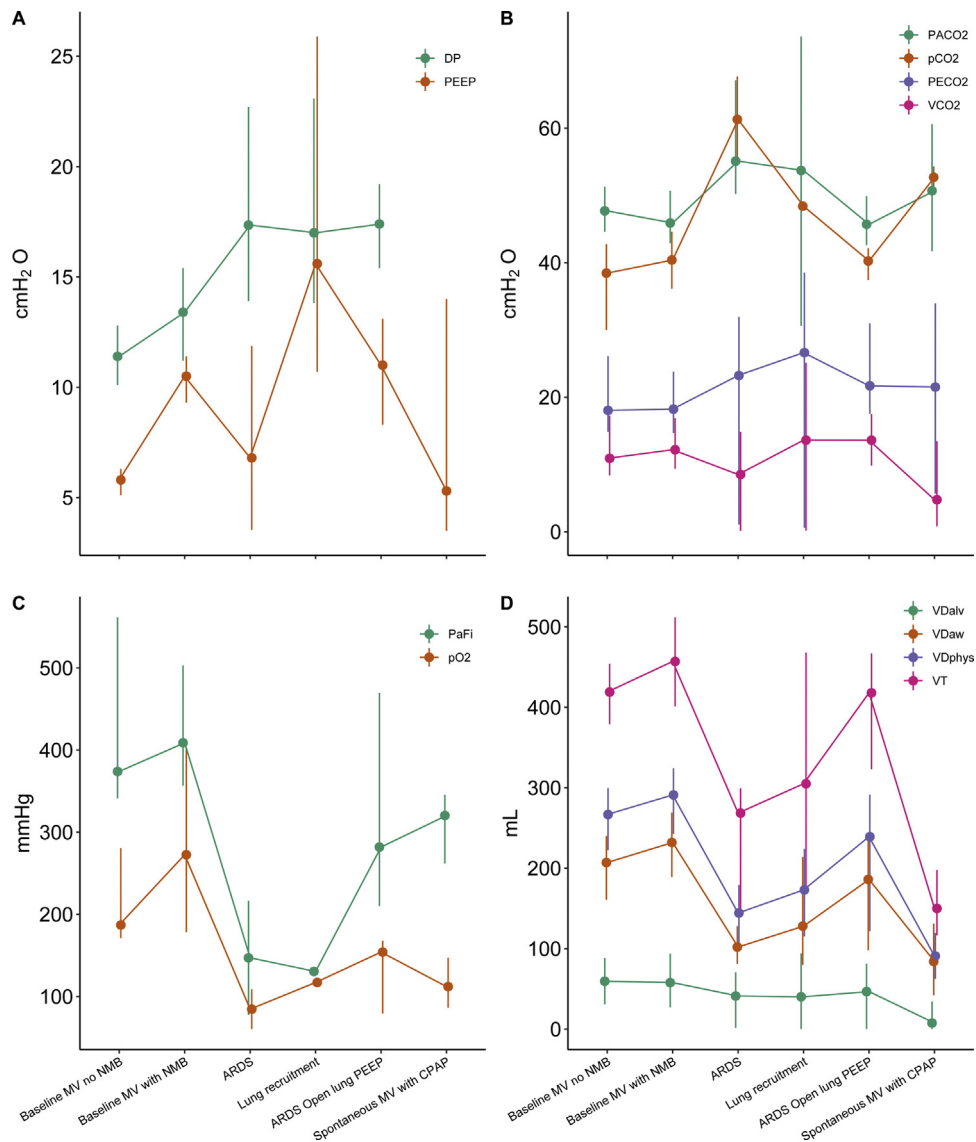


Figura 5 Resultados de las pruebas en animales. Los valores se presentan como mediana y rango intercuartílico. A: presión en la vía aérea. B: capnografía volumétrica. C: valores de oxigenación. D: volumen corriente y espacio muerto. ARDS: síndrome de distrés respiratorio agudo; CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; DP: delta de presión; MV: volumen minuto; PCO_2 : presión parcial de CO_2 arterial; $PACO_2$: presión parcial alveolar de CO_2 ; PaFi: relación PaO_2/FiO_2 ; PO_2 : presión parcial de O_2 arterial; PECO₂: fracción espiratoria de CO_2 ; PEEP: presión positiva al final de la espiración; VCO₂: volumen de CO_2 producido por la respiración; VD_{alv} : espacio muerto alveolar; VD_{aw} : espacio muerto de la vía aérea; VD_{phys} : espacio muerto fisiológico; VT: volumen corriente; NMB: bloqueo neuromuscular.

clave, hasta donde sabemos, no existe un consenso internacional oficial ni una regulación sobre los requisitos para la fabricación de respiradores durante una catástrofe como la pandemia de SARS-CoV-2. Por estos motivos, diseñamos el respirador ACUTE-19 para satisfacer específicamente la necesidad señalada por la MHRA y el Grupo de Trabajo para Catástrofes Masivas^{13,16,17}. Planificamos una estrategia de pruebas secuenciales para abordar en profundidad todos los aspectos de las características del respirador de acuerdo con estas recomendaciones. El prototipo de respirador ACUTE-19 mostró un excelente rendimiento tanto en la prueba de banco como en los test de simulación con escenarios fisiológicos, alcanzando los objetivos de presión y volumen en cada

una de las condiciones probadas. Durante el test de simulación con escenarios fisiológicos, encontramos pequeñas diferencias en torno al objetivo de VT de 500 ml en los distintos escenarios debido a las resistencias añadidas al circuito y al uso de PCV. Las presiones evaluadas durante la prueba de banco mostraron una buena concordancia entre ACUTE-19 y VIVO-50 en el análisis de Bland-Altman, destacando un rendimiento similar. No se produjo en ningún momento un aumento significativo de la P_{plat} por encima de los valores establecidos por el mecanismo de control de la turbina. Este es un elemento de seguridad crucial para limitar y controlar la presión aplicada a la vía aérea. Además, el rendimiento de la turbina, en términos de generación de flujo de gas,

fue preciso según la presión objetivo establecida. Observamos pequeñas diferencias entre los valores programados y medidos de DP, P_{plat} y PEEP. Estas diferencias están relacionadas con el lugar donde se realizó la monitorización y las características mecánicas evaluadas. Realizamos las mediciones en la parte distal del circuito respiratorio, colocando el sensor directamente en la entrada del simulador. Por este motivo, siempre aparecieron diferencias debidas al efecto de la compliancia del circuito del respirador. Encontramos una diferencia de presión no superior a 2 cmH₂O en todas las pruebas (excepto en la prueba n.º 1 P_{plat} 30 cmH₂O en ambos respiradores), en línea con las recomendaciones de la MHRA.

El respirador VIVO-50 es un dispositivo comercial que se caracteriza por su versatilidad, ya que permite la ventilación tanto invasiva como no invasiva y cumple con las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Críticos de Emergencia. Cabe destacar que funciona sin necesidad de gases presurizados con la posibilidad de utilizar una fuente de LPO. Por estas razones, decidimos compararlo con el ACUTE-19.

Durante el ensayo con animales, el respirador ACUTE-19 permitió aplicar las estrategias de reclutamiento alveolar habituales en la práctica clínica como medida para optimizar la ventilación. Durante el reclutamiento, se observó una mejora del C_{dyn} y se pudo calcular la PEEP óptima. Esta optimización ventilatoria se correlacionó con una mejora gasométrica similar a la obtenida en estudios en humanos con respiradores comerciales.

Un estudio reciente en el que se proyectaba la utilización de camas de hospital en EE. UU. estimaba que se necesitarían 293.520 camas de UCI para tratar los casos de enfermos graves en el momento álgido del brote de COVID-19, 3 veces más que el número de todas las camas de UCI existentes¹⁸. Otros estudios que se basan en los conocimientos acumulados sobre el virus y la población de riesgo informan de predicciones menos sombrías¹⁹. En cualquier caso, y especialmente durante un pico de casos, se da a entender la necesidad de un número considerable de respiradores fácilmente disponibles. Asimismo, los estudios que utilizan estimaciones de la estacionalidad del SARS-CoV-2, la inmunidad generada y la tasa de transmisión para modelar la futura propagación del virus han descubierto que es probable que se produzca un resurgimiento de las infecciones y que podrían ser necesarias de forma recurrente medidas de control como el distanciamiento social, al menos hasta que se desarrolle un tratamiento eficaz. El aumento de la capacidad de las UCI no solo puede garantizar una gestión adecuada durante un pico de infección, sino también reducir el tiempo de distanciamiento social necesario, ya que una mayor reserva de recursos de las UCI puede ayudar a soportar un mayor pico de casos^{20,21}. Además, un aumento de la capacidad de las UCI fue un componente clave incluso en la declaración de consenso preexistente para los planes estratégicos para hacer frente a posibles desastres y pandemias¹⁷. Aunque es difícil predecir con exactitud la cantidad necesaria de aumento de la capacidad, ya que se necesita una estimación más precisa del número básico de reproducción (R_0)^{22,23}, es razonable argumentar que es deseable un cambio del modelo habitual «just in time» de suministro de equipos²⁴. En consecuencia, un respirador relativamente

barato y versátil como el ACUTE-19 sería un candidato muy adecuado para aumentar la reserva de respiradores disponibles para hacer frente a futuras crisis.

Se deben identificar algunas limitaciones. En primer lugar, no hemos probado el respirador en pacientes con SARS-CoV-2. La AEMPS considera este punto esencial para evaluar cualquier dispositivo en el contexto de un ensayo clínico. Sin embargo, hemos simulado varias situaciones que pueden darse en el ámbito clínico y hemos probado el respirador en un modelo animal de SDRA. En segundo lugar, aunque el respirador prototipo cumplía los requisitos ventilatorios mínimos de la MHRA, la falta de ventilación con presión de soporte puede ser una limitación para el tratamiento ventilatorio prolongado de los pacientes con SARS-CoV-2. Aunque el prototipo se basa en un sistema abierto con la posibilidad de actualizar el software para proporcionar ventilación con presión de soporte, será necesario reevaluarlo con precaución para comprobar su correcto funcionamiento en este modo de soporte ventilatorio. En tercer lugar, dado que el respirador no utiliza gases presurizados, no se pudo realizar un ajuste preciso de la FiO_2 según las recomendaciones de la MHRA. Sin embargo, el uso de la LPO además de la medición de la FiO_2 mediante un sensor externo permitió un ajuste preciso y continuo de la cantidad de oxígeno suministrada al paciente. Y, por último, nuestro estudio no cumplía los requisitos particulares de seguridad básica y rendimiento esencial de los respiradores de cuidados críticos (ISO 80601-2-12:2020), y debería contextualizarse dentro de la pandemia COVID-19 como una iniciativa que podría servir en circunstancias excepcionales similares de escasez de respiradores²⁵.

Conclusiones

En conclusión, el prototipo de respirador ACUTE-19 mostró un rendimiento fiable y preciso en todos los escenarios probados y dio un rendimiento similar en comparación con un dispositivo comercial de alta calidad. Este proyecto de código abierto puede ser una buena opción en aquellos países con acceso limitado a los recursos de tecnología sanitaria, tras su validación en ensayos clínicos, de acuerdo con las recomendaciones establecidas por las agencias reguladoras nacionales.

Financiación

Este proyecto está parcialmente financiado por una subvención relacionada con COVID-19 de la Agencia Valenciana de la Innovación (DOGV 2020/3509).

Conflicto de intereses

J.M. Alonso-Iñigo: ha recibido honorarios por conferencias de Vygon. Los patrocinadores y financiadores no tienen ningún papel en el diseño del estudio, el análisis de los datos o la presentación de informes; G. Mazzinari: No se han declarado intereses; M. Casañ-Pallardo: No se han declarado intereses; J.I. Redondo-García: Sin intereses declarados; J. Viscasillas-Monteagudo: Sin intereses

declarados; A. Gutiérrez-Bautista: Sin intereses declarados; J. Ramírez-Faz: Sin intereses declarados; S. Díaz-Lobato: Sin intereses declarados; A. Serpa Neto: Sin intereses declarados; O. Díaz-Cambronero: había recibido una beca iniciada por el investigador de Merck Sharp & Dohme (código de protocolo #53607). Los patrocinadores y financiadores no tienen ningún papel en el diseño del estudio, el análisis de los datos o la presentación de informes. También recibió honorarios por conferencias y asesoramiento médico de Merck Sharp & Dohme; P. Argente-Navarro: Sin intereses declarados; M. Gama de Abreu: Honorarios de consultoría de Ambu, GE Healthcare, ZOLL; P. Pelosi: Sin intereses declarados; M.J. Schultz: Sin intereses declarados.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.redar.2021.09.008.

Bibliografía

- 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;323:1239–42.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al., COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al., The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalised with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052–9.
- Li R, Rivers C, Tan Q, Murray MB, Toner E, Lipsitch M. Estimated demand for US hospital inpatient and Intensive Care Unit beds for patients with COVID-19 based on comparisons with Wuhan and Guangzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208297.
- Rascado P, Ballesteros MA, Bodí MA, Carrasco LF, Castañedos Á. Plan de contingencia para los servicios de Medicina Intensiva frente a la pandemia COVID-19. Madrid: SEMICYUC; 2020. p. 73 [consultado 13 Sep 2020]. Disponible en: https://www.semicyuc.org/covid19_files/Plan_deContingencia_COVID-19.pdf.
- Riccioni L, Bertolini G, Giannini A, Vergano M, Gristina G, Livigni S, et al., Gruppo di lavoro Siaarti. Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments, in exceptional, resource-limited circumstances. *Recenti Prog Med*. 2020;111:207–11.
- Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy — Ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line. *N Engl J Med*. 2020;382:1873–5.
- Bong CL, Brasher C, Chikumba E, McDougall R, Mellin-Olsen J, Enright A. The COVID-19 pandemic: Effects on low and middle-income countries. *Anesth Analg*. 2020;131:86–92.
- Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Geffen L, McKee M. Bearing the brunt of covid-19: Older people in low and middle income countries. *BMJ*. 2020;368:m1052.
- Garnier M, Quesnel C, Fulgencio JP, Degrain M, Carreaux G, Bonnet F, et al. Multifaceted bench comparative evaluation of latest intensive care unit ventilators. *Br J Anaesth*. 2015;115:89–98.
- Oto J, Chenelle CT, Marchese AD, Kacmarek RM. A comparison of leak compensation in acute care ventilators during noninvasive and invasive ventilation: A lung model study. *Respir Care*. 2013;58:2027–37.
- Thille AW, Lyazidi A, Richard JCM, Galia F, Brochard L. A bench study of intensive-care-unit ventilators: New versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive Care Med*. 2009;35:1368–76.
- Medicines and Helathcare products Regulatory Agency. Specification for ventilators to be used in UK hospitals during the coronavirus (COVID-19) outbreak. London: MHRA; 2020. p. 1-7 [consultado 25 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-ventilator-supply-specification/rapidly-manufactured-ventilator-system-specification>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre prototipos de respiradores. Pruebas de seguridad y requisitos de investigación clínica. Madrid: AEMPS; 2020 [consultado 20 Abr 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2020/NI-PS_11-2020-respiradores-pruebas-investigaciones.pdf.
- Ferrando C, Soro M, Unzueta C, Suarez-Sipmann F, Canet J, Librero J, et al., Individualized Perioperative Open-lung Ventilation (iPROVE) Network. Individualised perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal surgery (iPROVE): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:193–203.
- Rubinson L, Hick JL, Hanfling DG, Devereaux AV, Dichter JR, Christian MD, et al., Task Force for Mass Critical Care. Definitive care for the critically ill during a disaster: A framework for optimising critical care surge capacity: From a Task Force for Mass Critical Care Summit Meeting, January 26-27 2007, Chicago IL. *Chest*. 2008;133:185–315.
- Einav S, Hick JL, Hanfling D, Erstad BL, Toner ES, Branson RD, et al., Task Force for Mass Critical Care. Surge capacity logistics: Care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: Chest consensus statement. *Chest*. 2014;146:e175–435.
- Moghadas SM, Shoukat A, Fitzpatrick MC, Wells CR, Sah P, Pandey A, et al. Projecting hospital utilisation during the COVID-19 outbreaks in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:9122–6.
- Joffe AR. COVID-19: Rethinking the lockdown groupthink. *Front Public Health*. 2021;26:625778, <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.625778>.
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020;368:860–8.
- Neher RA, Dyrdak R, Druelle V, Hodcroft EB, Albert J. Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20224.
- Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the basic reproduction number for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Public Health*. 2020;53:151–7.
- Pandit JJ. Managing the RO of COVID-19: Mathematics fights back. *Anaesthesia*. 2020;75:1643–7, <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15151>.
- Pandit JJ. Demand-capacity modelling and COVID-19 disease: Identifying themes for future NHS planning. *Anaesthesia*. 2020;75:1278–83, <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15144>.
- Medical electrical equipment-Part 2-12: Particular requirements for basic safety and essential performance of critical care ventilators (ISO 80601-2-12:2020) [consultado 28 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0065165>.