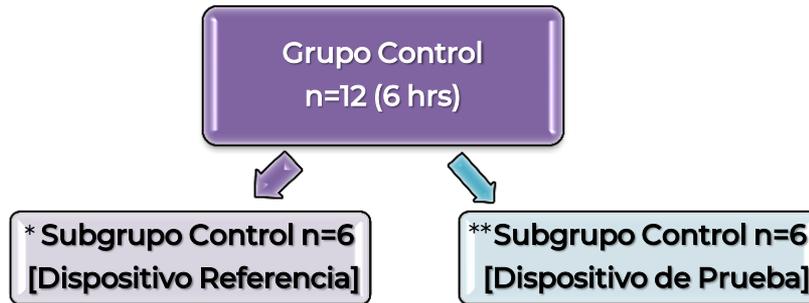


# Protocolo Pre-Clínico Modelo Porcino Ventiladores Mecánicos

Protocolo propuesto

**CIB + INER**

# Requisitos Mínimos para el desarrollo del Protocolo para Pruebas en Porcinos



## Parámetros a medir

- Laboratorios iniciales (química sanguínea y biometría hemática)
- Gasometría arterial
- Gasometría venosa
- Hemodinamia (opcional dependiendo de disponibilidad de instrumentación)
- Parámetros ventilatorios
- Alarmas
- Histopatología

\* 1 Ventilador Comercial  
\*\* 1 Ventilador Prototipo

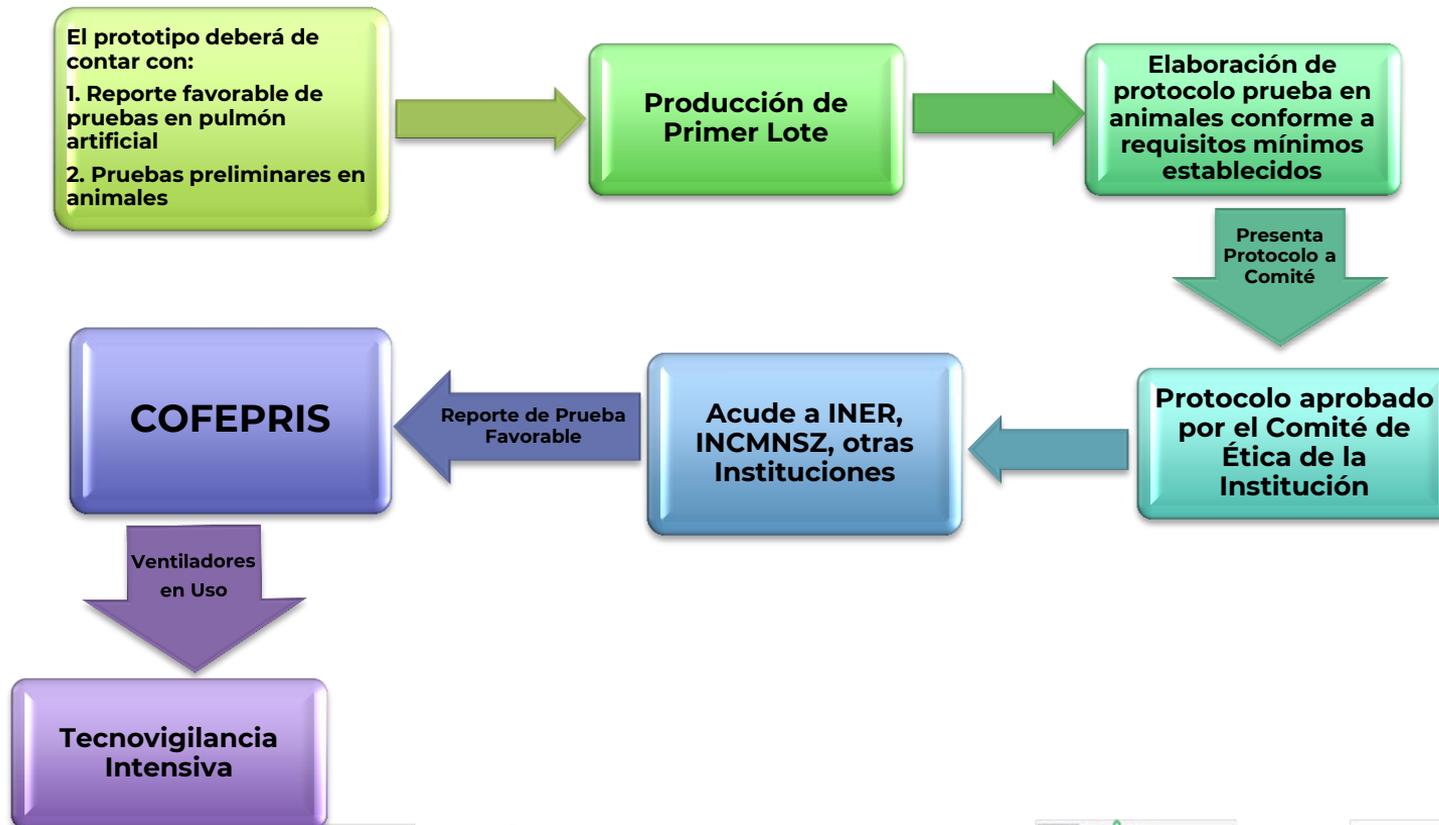
## Características:

- N=12 cerdos
- 2 grupos (referencia y prueba)
- Modos ventilatorios dependiendo del prototipo
- Validación de alarmas mínimas indispensables de acuerdo al prototipo
- Detalles del protocolo definido por el equipo de trabajo
- Necropsia a todos los sujetos
- Reporte según NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos

## Dictamen final de la prueba en porcinos:

- Los informes técnico-descriptivos parciales o finales, deberán contener como mínimo los elementos siguientes:
- Datos de identificación, entre los que se incluirá el carácter parcial o final del informe, la fecha de inicio del estudio y la fase, periodo o etapa del estudio en relación con los resultados o avances reportados de que se trate
- Material y métodos, mencionando los aparatos e instrumentos y haciendo referencia a los mecanismos de control de calidad y seguridad con que fueron utilizados
- Resultados, mismos que deberán presentarse en forma descriptiva, apoyados con cuadros, gráficas ,dibujos o fotografías, según sea el caso, a los que deberá anexarse el análisis e interpretación correspondientes
- Conclusiones, las cuales deberán describir si tuvieron o no relación con la o las hipótesis, así como con los objetivos planteados en el proyecto o protocolo de investigación
- Referencias bibliográficas, se deben incluir sólo aquellas que sirvieron de base para la planeación y ejecución de la investigación, así como para el análisis de los resultados
- Anexos que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo o los que requiera la institución o establecimiento en donde se lleve a cabo la investigación

## Diagrama de Flujo Pruebas en Animales



- ❑ Chiew, Y. S. *et al.* (2012) 'Physiological relevance and performance of a minimal lung model - an experimental study in healthy and acute respiratory distress syndrome model piglets', *BMC Pulmonary Medicine*, 12. doi: 10.1186/1471-2466-12-59.
- ❑ Cronin, J. N. *et al.* (2020) 'Mechanical Ventilation Redistributes Blood to Poorly Ventilated Areas in Experimental Lung Injury', *Critical care medicine*, 48(3), pp. e200–e208. doi: 10.1097/CCM.0000000000004141.
- ❑ Dickson, R. P. *et al.* (2011) 'A Porcine Model for Initial Surge Mechanical Ventilator Assessment and Evaluation of Two Limited Function Ventilators', *Critical Care Medicine*, 39(3), pp. 527–532. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206b99b.
- ❑ Haase, J. *et al.* (2019) 'Mechanical Ventilation Strategies Targeting Different Magnitudes of Collapse and Tidal Recruitment in Porcine Acid Aspiration-Induced Lung Injury', *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), p. 1250. doi: 10.3390/jcm8081250.
- ❑ Hernández-Jiménez, C. *et al.* (2010) 'Expresión de endotelina-1 y receptores para endotelina ETA y ETB en arteria pulmonar en un modelo de daño pulmonar agudo', *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 69(2), pp. 97–102.
- ❑ Hernández-Jiménez, C. *et al.* (2012) 'Efectos del pretratamiento con propofol sobre la endotelina en daño pulmonar agudo inducido por ácido oleico', *Revista de Investigacion Clinica*, 64(5), pp. 452–460.
- ❑ Hernández-Jiménez, C. *et al.* (2014) 'Respiratory mechanics and plasma levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 are affected by gas humidification during mechanical ventilation in dogs', *PLoS ONE*, 9(7). doi: 10.1371/journal.pone.0101952.
- ❑ I, G. R. M. *et al.* (2008) 'Models , Biological The effects of positive end-expiratory pressure in alveolar recruitment during mechanical ventilation in pigs 1 Os efeitos da pressão positiva expiratória final no recrutamento alveolar durante a ventilação mecânica em porcos', *Health (San Francisco)*, 23(4), pp. 310–314.

Referencia	Objetivo	Sujetos	Preparación	Anestesia	Catéteres e instrumentos	Ventilación	Daño pulmonar	Manejo durante el estudio y complicaciones	Tiempo	Eutanasia	Variables medidas
(Dickson et al., 2011)	Evaluación de un protocolo para evaluar ventiladores con funciones limitadas para pacientes con SDRA durante emergencias (H1N1)	12 cerdos criados localmente (24.7 ± 2.9 Kg), raza no especificada	*sedación: ketamina IM (25mg/Kg), xilacina (2.5 mg/Kg) *Traqueotomía	*Inducción: tiopental de sodio (20 mg/kg) *Durante: infusión continua (10-20mg/kg/hr)	Catéter de arteria y vena femoral, arteria pulmonar, balón esofágico, compresa caliente para lograr (36°C a 39.2°C)	Estabilización: VT = 8 - 10, PEEP = 5, FIO2 = 0.5, I:E = 1:2 Después: diferentes parámetros para cada ventilador	Ácido oleico, inyectar el ácido oleico entre 0.06 a 0.09 ml/Kg hasta lograr un PaO2/FiO2 menor a 300 (SDRA leve),	* infusión de ringer lactato para evitar colapso circulatorio durante la inyección de ácido oleico *Hipovolemia tratada con hasta 250 ml de ringer lactato para lograr la presión de oclusión de arteria pulmonar a > 6mmHg *Hipotensión durante la inyección de ácido oleico tratada con hasta 3L de ringer lactato y bolo de 10-20 mcg de epinefrina	Aprox. 3 – 4 hrs (1hr por ventilador 3, ventiladores probados)	No mencionado	Gasometría arterial y mixta, signos vitales,
(Soedjono et al., 2019)	Evaluar el uso del ventilador en choque hipovolémico	5 cerdos Sus Scrofa (6 – 10 semanas 10 – 20 Kg)	*Anestesia local: lidocaína local 2%, *Antiséptico: povidona yodada, alcohol 70%, *antiinflamatorios no esteroides: flunixinina, *antibióticos: oxitetraciclina (10mg/kg) y gentamicina *vermífugo: oxfendazol, Anticoagulante: heparina de sodio (5000 UI/ml), *termodilución y cristaloides: NaCl (0.9%) *Tubo endotraqueal	*Inducción anestésica: xilacina 10% (2mg/Kg), Ketamina 10% (20 mg/kg), *Durante: Ketamina-xilacina (4:1) 1ml por vena auricular	catéter en vena auricular, femoral, vena yugular	VT = 10, PEEP = 5, FIO2 = 0.5, I:E = 1:2	Choque hipovolémico por desangrado hasta lograr PAM < 20% de PAM durante la estabilización.	Después de 20 min de choque hipovolémico se inyectó el líquido cristaloides por la vena yugular (tanto como sangre fue retirada). Después se agregaron 40 ml/kg más de cristaloides	No mencionado	No mencionado	Índice de agua pulmonar extravascular, mecánica ventilatoria, índice de permeabilidad vascular pulmonar, PIP, FR y VTE
(Schmidt et al., 2020)	Evaluar la técnica propuesta de ventilación controlada por flujo (VCF) en SDRA	14 cerdos (40 – 50 Kg) Landrace-Alemanes	*Ayuno de 12 horas Premedicación: Ketamina (20mg/kg) y Midazolam (0.5mg/kg) Intubación: propofol (2-4 mg/Kg) y vecuronio (0.2 mg/Kg) *Tubo endotraqueal	Anestesia general: ketamina (10-30 mg/Kg/hr), midazolam (0.5-1.5 mg/kg/hr), fentanil (3-6 µg/kg/hr) Bloqueo muscular: vecuronio (0.2-0.4 mg/kg/hr)	Catéter femoral, arteria pulmonar, vesical.	Referencia: VCV, FIO2 = 0.8, VT = 7, PEEP = 9, I:E = 1:1.2, FR = seleccionada para lograr pH > 7.2 Después: algunos continuaron igual, otros cambiaron a un prototipo de VCF.	ácido oleico, inyección venosa central mezclada con solución de glucosa 5%, en concentración 1:2 (ácido oleico:glucosa), administrado continuamente a 30 o 60 ml/hr hasta lograr PaO2/FiO2 < 100 o 150 por 20 min	*Infusión de solución electrolítica balanceada (10 ml/kg/hr) *En caso de inestabilidad hemodinámica (PAM < 60mHg, infusión pausada para recompensar	3 hrs de referencia y 3 hrs de evaluación de VCF	KCl	Gasometría, hemodinamia, parámetros ventilatorios, tomografía, lavado bronqueo-alveolar

(Iñiguez-García et al., 2013)	Práctica de trasplante pulmonar	40 cerdos York-Landrace, 18 receptores	*12 horas de ayuno para alimentos sólidos y 6 para líquidos *analgésico: ácido tolfenámico IM (2 mg/kg) y tramadol IM (2mg/Kg) *cánula orotraqueal	Pre anestésico: sulfato de atropina (0.044mg/kg SC) inducción: Tiletamina zolazepam IM (4mg/kg) *se aplicó Propofol IV (6mg/kg) si no se pudo intubar por falta de plano anestésico adecuado Durante: isoflurano (2%)	Catéter en la oreja para administración de líquidos, catéter de termodilución, arteria carótida	VCV, FR = 25, VT = 10, FIO2 = .5 - .7 (dependiendo de SpO2), trigger = 2, PEEP = 5, I:E = 1:2, flujo inspiratorio = 13 – 30	No aplica	Mencionado, pero no relevante para el protocolo preclínico de ventiladores COVID-19	Mencionado, pero no relevante para el protocolo preclínico de ventiladores COVID-19	Mencionado, pero no relevante para el protocolo preclínico de ventiladores COVID-19	Mencionado, pero no relevante para el protocolo preclínico de ventiladores COVID-19
(I et al., 2008)	Evaluar los efectos de reclutamiento alveolar basados en PAM durante toracotomía	12 cerdos (25 Kg en promedio), raza no especificada	*Relajación muscular: Bromuro de pancuronio IV (1er bolo 0.15mg/Kg, seguido de dosis intermitentes de 0.1mg/kg/hr) *Tubo endotraqueal	Inducción a anestesia: Ketamina (20mg/kg) y xilacina (2mg/Kg), seguido de tiopental IV (10 mg/Kg) y fentanil IV (10 µg/Kg)	Catéter de arteria pulmonar, femoral arterial y venosa.	Referencia: VCV, VT = 10, FR = 16, FIO2=1, I:E = 1:2m PEEP = 5., PIP < 35 Después: cambiaron el PEEP para lograr PAM de 15 o 20	6 sujetos con toracotomía lateral izquierda	Sin aplicación de vasoactivos	No mencionado	No mencionado	Hemodinamia, intercambio gaseoso y mecánica respiratoria

Referencia	Objetivo	Sujetos	Preparación	Anestesia	Catéteres e instrumentos	Ventilación	Daño pulmonar	Manejo durante el estudio y complicaciones	Tiempo	Eutanasia	VARIABLES medidas
(Haase et al., 2019)	Evaluar protocolos de ventilación en el tratamiento de SDRA	27 cerdos (36.8 ± 5 Kg), raza no especificada	*Midazolam (1mg/kg) y ketamina (15 mg/kg) Ambas IM *traqueostomía	Infusión de fentanil (5-30mg/kg/h), midazolam 2 (1-6 mg/kg/hr), ketamina 15 (5-30 mg/kg/hr) pancururio (0.15 mg/kg/hr)	Catéter arterial, venoso central, arteria pulmonar y suprapúbico	Referencia: PEEP = 5, VT = 6, I:E = 1:2, FiO2 = .3, FR ajustada para lograr pH > 7.3 Después: tres diferentes protocolos ventilatorios entre ellos ARDSnet de Bajo PEEP.	60 ml de ácido clorhídrico (HCl) intratraqueal 0.1 molar después de ventilación de 100% O <sub>2</sub> . Si PaO <sub>2</sub> no fue < 200 mmHg después de 30 min, se agregó 30 ml más de HCl	Administrado después de la instrumentación: Heparina (200 IE/h), Ringer acetato (5ml/kg/h) y cefuroxima (profilaxis 750/6hr)	24 hrs	50 mmol KCl	Parámetros respiratorios, hemodinamia, tomografía, histología
(Chiew et al., 2012)	Desarrollar un modelo para personalizar la ventilación mecánica en SDRA	9 cerdos (24 21.0-29.6 Kg), raza no especificada	Tiletamina zolazepam (5mg/kg) *traqueostomía	Infusión continua de sufentanil (0.5 µg/kg), pentobarbital (5mg/kg/hr) y cisatracurio (2mg/kg/hr)	No mencionado	VCV, PEEP: 0 – 20, en incrementos de 5	Ácido oleico 0.1 ml cada 10 min hasta lograr 0.1 ml/kg	No mencionado	No mencionado	No mencionado	Gasometría arterial
(Cronin et al., 2020)	Determinar el gas y volumen intra tidal en diferentes niveles de atelectasias	7 cerdos domésticos (28.7 ± 2 kg), raza no especificada	No mencionado	Anestesia general	No mencionado	PEEP = 0 – 20, en incrementos de 5 VT= 12, FiO2 = 0.5,	Reducción de surfactante por lavado salino y diferentes valores de PEEP para producir diferentes niveles de atelectasias	No mencionado	No mencionado	No mencionado	Tomografía computarizada de energía dual, Volumen sanguíneo
(Protti et al., 2015)	Encontrar el umbral de daño por ventilador y evaluar si el PEEP ayuda directa o indirectamente	76 cerdos (22 ± 2 kg), raza no especificada	Paralizados: Bromuro de pancuronio *Tubo endotraqueal	Anestesia general continua Propofol y medetomidina IV	Catéteres arterial, venoso central, arteria pulmonar, urinaria.	I:E de 1:2 y 1:3, FC 15 rpm, FiO <sub>2</sub> = 0.5, V <sub>T</sub> : varios rangos, PEEP: varios rangos	Causado por ventilador con PEEP y volumen por arriba de la capacidad inspiratoria	No mencionado	54 hrs	No mencionado	gasometría hemodinamia tomografía

(Ziebart et al., 2014)	Comparar VCV y VCP en sepsis por SDRa inducida	18 cerdos Sus Scrofa Domestica (27 ± 2 kg)	Sedación: ketamina (8mg/kg) y midazolam (0.2 mg/Kg) *intubación: Inyección única de atracurio (0.5 mg/kg)	Inicio: *Propofol intravenoso (4 mg/kg) y fentanil (4 µg/Kg) Durante: *ketamina (10 - 20mg/kg/hr) y midazolam (0.5 – 2 mg/kg/hr)	Catéter femoral, arteria pulmonar, Balón esofágico, temperatura por sonda rectal, calentador de superficie	VCV: $V_T = 6$ , PEEP = 5, $FiO_2 = 0.35$ , objetivo $etCO_2 < 8$ kPa y $pH > 7.2$ VCP: $PS 15 \pm 5$ , $V_T = 6$ , PEEP = 5, $FiO_2 = 0.35$ , trigger = 1.5 l/min, objetivo $etCO_2 < 8$ kPa y $pH > 7.2$	Infusión de lipopolisacáridos Fase 1: 100µ/kg/hr por 1 hr Fase 2: 10 µ/kg/hr por el resto del experimento	*solución salina 5ml/kg/hr continua *Ventilación ajustada si $PaO_2 < 92\%$ * Hidroxietil-almidón si PAM < 60 mmHg 90ml/hr, y bolo adicional/hr *Noradrenalina si continuaba la inestabilidad	6 hrs después de la inducción de la sepsis	200mg de Propofol y desangrado	gasometría hemodinamia inflamación sistémica histopatología
(Russ et al., 2016)	Evaluar el modelo de inducción de SDRa con reducción de surfactante por lavado salino	Cerdos (cantidad no especificada) Landrace Aleman – Large White (3 a 4 meses, 30 a 60 Kg)	*12 hrs de ayuno *Premedicación IM: azepersona (3mg/Kg), atropina (0.03 m/Kg), ketamina (25mg/kg), xilacina (3.5 mg/Kg) *Tubo endotraqueal *Relajamiento muscular: bromuro de pancuronio (0.15 mg/kg en primer bolo seguido de infusión continua de 0.15/mg/Kg/hr))	*Inducción: Después de preasignación para lograr $SpO_2$ de 95 – 100%, Propofol (5-10 mg/kg) *Durante: infusión de tiopental (20 mg/kg/hr) y fentanil (7 µg/Kg/hr)	Catéter de la arteria pulmonar, yugula, arteria femoral, catéter vesical, vejiga	$FiO_2 = 1$ , $FR = 15 - 20$ /min, $VT = 8 - 9$ , $I:E = 1:1.5$ , PEEP = 5, ajustar para lograr $PetCO_2$ de 35 – 40 mmHg y $SpO_2 > 95\%$	Lavado pulmonar con solución salina (37°C 50ml/kg)	Extensa explicación acerca del manejo durante el estudio y complicaciones	No mencionado	0.5 mg de fentanil, 1 g de tiopental y 60 mm de potasio	Hemodinamia, gasometría,

Referencia	Objetivo	Sujetos	Preparación	Anestesia	Catéteres e instrumentos	Ventilación	Daño pulmonar	Manejo durante el estudio y complicaciones	Tiempo	Eutanasia	Variables medidas
(Hernández-Jiménez <i>et al.</i> , 2014)	Cuantificar los niveles de TNF- $\alpha$ y IL-6 en ventilación humidificada y no humidificada	10 perros mestizos adultos (18 – 20 Kg)	*inducción: propofol IV (6mg/kg) *Tubo endotraqueal	*Mantenimiento	No mencionado	VCP con volumen garantizado, FIO <sub>2</sub> = 0.25 – 0.3, PEEP = 4, VT = 10	No aplica	No mencionado	24 hr	No especificado, pero de acuerdo con NOM-062	Hemodinamia, gasometría, mecánica, ventilatoria, radiografía, TNF- $\alpha$ y IL-6 en plasma
(Hernández-Jiménez <i>et al.</i> , 2012)	Evaluar el efecto del propofol en modelos de inducción de SDRa con ácido oleico	18 perros mestizos adultos (15 – 20Kg)	Pretratamiento: propofol (10 mg/Kg/h), 30 min antes de la infusión de ácido oleico (solo para el grupo de intervención de 6 animales)	No mencionado	No mencionado	No mencionado	Ácido oleico	No mencionado	165 min	Sobredosis de pentobarbital sódico	Hemodinamia, gasometría, radiografía, endotelina 1 (ET-1)
(Hernández-Jiménez <i>et al.</i> , 2010)	Determinar la presencia de endotelina ET-1, ETA y ETB en las arterias pulmonares en inducción de SDRa con ácido oleico	12 perros mestizos adultos (15 – 20Kg)	No mencionado	Clorhidrato de Tiletamina y zolazepam IV (8mg/Kg), fentanil IV (0.02mg/Kg), atropina IV (0.02mg/kg), acepromacina IV (0.02mg/kg) durante todo el estudio con isofluorano al 1.5%	Catéter en al arteria y vena femoral, de termodilución en al yugular,	Fio <sub>2</sub> = 1, VT = 10, FR = 20.	Ácido oleico a flujo constante de 0.5ml/min por 20 min con dosis, diluido con etanol 1:1, llevado a un volumen final cbp 10 ml con solución salina fisiológica	Solución Hartman 10 ml/kg/h	165 min	Sobredosis de pentobarbital sódico	Hemodinamia, gasometría, radiografía, inmunohistoquímica