

**Evaluación de desempeño de un modelo de ventilador mecánico estándar para cubrir las necesidades de asistencia ventilatoria durante la crisis sanitaria por infección con SARS-COV-2 (COVID-19):**

*Prototipo GIBIC- Neuma V1.0, diseñado por la Universidad de Antioquia y producido por Auteco Mobility. Dentro de la Iniciativa InnspiraMED (\*)*

**Performance evaluation of a standard mechanical ventilator model to meet the needs of ventilatory assistance during the health crisis due to infection with SARS-COV-2 (COVID-19):**

*GIBIC- Neuma V1.0 prototype, designed by the University of Antioquia and produced by Auteco Mobility. Within the InnspiraMED Initiative*

**Autores:** Atehortúa Luis Horacio (1), Gil Valencia Bladimir (2), Molina Francisco (3), Builes Ángela (4), Arroyave Héctor (5), López David (5), González Mercedes (6), Rada Camilo (7), Patiño Diego (7), Hernández Alher (8).

*(1) MD. Internista, Intensivista, M.Sc. Coordinador posgrado en posgrado Medicina Critica y Cuidados intensivos (MCCI). Universidad de Antioquia (UdeA). (2) MD. Anestesiólogo, Intensivista. Docente adscrito posgrado en MCCI. Universidad Pontificia Bolivariana (UPB). (3) MD. Internista, Intensivista. Docente adscrito posgrado en MCCI de la UPB. (4) MD. Anestesióloga, MSc. en Epidemiología. (5) MD. Anestesiólogo, Intensivista. Docente adscrito posgrado MCCI. UdeA. (6) MD. Cirujana, Intensivista. Docente adscrito posgrado MCCI. UdeA. (7) MD. Estudiante sub-especialidad en MCCI. UdeA. (8) Ing. Mecánico.*

*(\*) InnspiraMED: iniciativa que reúne más de 50 empresas y entidades alrededor de la innovación de Medellín, con el objetivo es crear y producir ventiladores mecánicos a bajo costo que asistirán pacientes en condición ventilatoria crítica por el COVID-19.*

**Página Legal**

Espacio página legal.

## Dedicatoria

*“A nuestras madres: Luz Marina Ortega y Rosa Elena Mesa, quienes desde antes que naciéramos, nos deseaban lo mejor”*

## Tabla de contenido

	<i>Pág.</i>
Tabla de contenido .....	04
Lista de tablas .....	05
Lista de figuras .....	06
Siglas, acrónimos y abreviaturas .....	07
Glosario .....	08
Resumen y palabras clave .....	09
Introducción .....	14
Planteamiento del problema .....	15
Justificación .....	17
Objetivos .....	18
Problema de investigación .....	19
Hipótesis .....	20
Marco teórico .....	21
Metodología .....	23
Resultados .....	28
Discusión .....	43
Conclusiones .....	45
Recomendaciones .....	46
Referencias .....	47
Anexos .....	51

## Lista De Tablas

	<i>Pág.</i>
Tabla 1. Datos antropométricos y diagnósticos de los pacientes	.28
Tabla 2. Signos vitales antes de iniciar el estudio	.29
Tabla 3. Parámetros ventilatorios configurados en el ventilador comercial antes de iniciar el estudio	.29
Tabla 4 Comparación ventilador comercial y prototipo	.41
Tabla 5 Valores de error mínimo y máximo	.42

**Lista de figuras**

	<i>Pág.</i>
Figura 1. Signos vitales	.30
Figura 2. Parámetros ventilatorios y gases arteriales	.31
Figura 3. Frecuencia cardiaca	.32
Figura 4. Frecuencia respiratoria	.32
Figura 5. Tensión arterial media	.33
Figura 6. Temperatura	.33
Figura 7. Saturación de Oxígeno	.34
Figura 8. Presión parcial de oxígeno	.35
Figura 9. Presión parcial de dióxido de carbono	.36
Figura 10. Ph	.36
Figura 11. Bicarbonato	.37
Figura 12. Exceso de base	.38
Figura 13. PEEP	.38
Figura 14. Presión pico	.39
Figura 15. Fracción inspirada de oxígeno	.39
Figura 16. Relación inspiración – espiración	.40

## Siglas, acrónimos y abreviaturas

- CPAP: modo espontáneo con presión positiva continua en vía aérea
- ECA2-r : Receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2.
- FR: frecuencia respiratoria.
- GIBIC Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica.
- **GIBIC** - Neuma V1.0: Ventilador desarrollado por la universidad de Antioquia.
- MERS: Síndrome respiratorio de Oriente Medio (*por sus siglas en inglés*).
- Norma NTC-ISO 14155:2016: para Investigación clínica de dispositivos médicos para uso humano (Buenas Prácticas Clínicas).
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno.
- PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de CO<sub>2</sub>.
- SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno arterial.
- SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda
- SARS: Síndrome respiratorio agudo grave (*por sus siglas en inglés*).
- SARS-CoV2: Coronavirus relacionados con el Síndrome respiratorio agudo grave. v2.
- Ti: tiempo inspiratorio
- VCP ó P-CMV: ventilación controlada por presión
- Vt: volumen corriente.

## Glosario

- Norma NTC-ISO 14155:2016: para Investigación clínica de dispositivos médicos para uso humano (Buenas Prácticas Clínicas).
- Test de Mann–Whitney–Wilcoxon: también nombrado como Wilcoxon rank-sum test o u-test, es un test no paramétrico que contrasta, si dos muestras proceden de poblaciones con distribución igual.
- CPAP: modo espontáneo con presión positiva continua en vía aérea: Modo ventilatorio donde el paciente inicia y termina el ciclo, pero el ventilador le ofrece una presión continua en la vía aérea durante todo este proceso.
- FR: frecuencia respiratoria: Número de ciclos respiratorios que ocurren en un tiempo determinado, generalmente se mide en un minuto.
- PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno: Presión ejercida por el oxígeno, como gas, al ser transportado por sangre arterial.
- PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de CO<sub>2</sub>. Presión ejercida por el dióxido de carbono, como gas, al ser transportado por sangre arterial.
- SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno arterial: Porcentaje de sangre arterial que está ocupada por oxígeno.
- SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Ti: tiempo inspiratorio: Tiempo que demora el ventilador antes de realizar el ciclaje a espiración.
- VCP ó P-CMV: ventilación controlada por presión: Modo ventilatorio donde se establece una presión máxima o límite como variable de control.
- Vt: volumen corriente: Cantidad en ml que entra y sale del pulmón, ya sea de forma espontánea o través de un ventilador mecánico.

## Resumen y palabras clave

**Introducción:** En el contexto de la emergencia ocasionada por infección con COVID-19, se desarrolló un modelo de ventilador mecánico por el grupo GIBIC de la Universidad de Antioquia. Este modelo se presenta como una alternativa para el sistema de salud, con la idea de convertirlo en una herramienta para la atención de pacientes críticos de forma emergente; en términos prácticos, esto podría representar una disminución de la mortalidad de pacientes, disminución de costos, descongestionamiento de los centros asistenciales destinados para atender la pandemia, y una solución en tiempo real para la población con enfermedad severa.

**Metodología:** Se construye el ventilador GIBIC - Neuma V1.0, el cual cuenta con sistema de alarmas y seguridad para evitar barotrauma; permite proporcionar soporte ventilatorio controlado por presión con medición de volumen espirado y diferentes opciones de monitorización. Se plantea un ensayo abierto, sin comparador, prospectivo, multicéntrico de un solo brazo como prueba de concepto, este estudio fue diseñado siguiendo las pautas de la norma NTC-ISO 14155:2016 para Investigación clínica de dispositivos médicos para uso humano (Buenas Prácticas Clínicas). Se aplica a una población de 6 pacientes con falla ventilatoria, con sedación profunda, sin compromiso pulmonar, ventilados por 24 horas. Se toman variables hemodinámicas, ventilatorias, gasometría arterial y radiografía de tórax, con las cuales se realiza un análisis estadístico del desempeño del dispositivo y la comparación con un ventilador comercial (Prueba de Mann–Whitney–Wilcoxon con un  $\alpha = 0.05$ ). Se aplica encuesta de usabilidad al personal clínico para valorar la interacción con el dispositivo.

**Resultados:** No se presentan eventos adversos durante la intervención atribuibles a la misma, sin casos de barotrauma, ni cambios en el requerimiento de vasoactivo. Uno de los pacientes no completa el protocolo por desenlace fatal asociado a progresión de su enfermedad de base y no filiado al uso del dispositivo. El soporte ventilatorio logra mantener metas de  $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$  y  $\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ , durante la mayor parte del

tiempo, con parámetros ventilatorios en metas de protección pulmonar. En comparación con el ventilador comercial se documenta similitud en parámetros ventilatorios en el 100% de los casos por prueba de Mann–Whitney–Wilcoxon ( $p > 0.05$ ), para los 5 pacientes que completaron el protocolo. La encuesta de usabilidad muestra que la totalidad de los usuarios se encontró a gusto con el ventilador, con una interfaz amigable y de uso simple.

**Conclusiones:** El ventilador GIBIC- Neuma V 1.0 es seguro y permite ventilar pacientes críticos durante un tiempo suficiente de manera segura sin documentar eventos adversos relacionados a la intervención. Luego del análisis individual y estadístico con la prueba Wilcoxon-Mann Whitney, se puede concluir que el ventilador es eficiente en la asistencia ventilatoria y en el intercambio gaseoso mediante la valoración gasométrica arterial y la saturación arterial de oxígeno por oximetría de pulso, con un probable desempeño similar en relación al ventilador comercial, por lo anterior estaría habilitado para ser evaluado en una muestra estadísticamente representativa en el marco de una investigación clínica Fase 2 que permita establecer su eficacia.

**Palabras clave:** Seguridad de Equipos, Insuficiencia respiratoria, Lesión Pulmonar Inducida por Ventilación Mecánica, Equipos y Suministros, Betacoronavirus.

### Abstract

**Introduction:** *In the context of the emergency caused by infection with COVID-19, a mechanical ventilator model was developed by the GIBIC group of the Universidad de Antioquia. This model is presented as an alternative for the health system, with the idea of turning it into a tool for the care of critical patients in an emergent way; In practical terms, this could represent a reduction in patient mortality, cost reduction, decongestion of healthcare centers destined to attend the pandemic, and a real-time solution for the population with severe disease.*

**Methodology:** *A prototype, The GIBIC - Neuma V1.0 ventilator was built, which has an alarm and security system to avoid barotrauma; allows to provide pressure-controlled*

*ventilatory support with expired volume measurement and different monitoring options. An open, non-comparator, prospective, single-arm multicenter trial is proposed as proof of concept. This study was designed following the guidelines of the NTC-ISO 14155: 2016 standard for clinical research of medical devices for human use (Good Clinical Practices ). It was applied to a population of 6 patients with ventilatory failure, with deep sedation, without pulmonary involvement, ventilated for 24 hours. Hemodynamic and ventilatory variables, arterial blood gas and chest X-ray were taken, with which a statistical analysis of the performance of the device was performed and the comparison with a commercial ventilator (Mann – Whitney – Wilcoxon test with  $\alpha = 0.05$ ). A usability survey is applied to clinical staff to assess interaction with the device.*

*Results: There were no adverse events during the intervention attributable to it, without cases of barotrauma, or changes in the vasoactive requirement. One of the patients did not complete the protocol due to a fatal outcome associated with the progression of his underlying disease and not related to the use of the device. Ventilatory support manages to maintain PaO<sub>2</sub> goals > 60 mmHg and PaCO<sub>2</sub> <50 mmHg, for most of the time, with ventilatory parameters at lung protection goals. In comparison with the commercial ventilator, similarity in ventilatory parameters is documented in 100% of the cases by the Mann – Whitney – Wilcoxon test ( $p > 0.05$ ), for the 5 patients who completed the protocol. The usability survey shows that all users were comfortable with the fan, with a friendly and user-friendly interface.*

**Conclusion:** *The GIBIC-Neuma V 1.0 ventilator is safe and allows critically ill patients to be ventilated for a sufficient time safely without documenting adverse events related to the intervention. After the individual and statistical analysis with the Wilcoxon-Mann Whitney test, it can be concluded that the ventilator is efficient in ventilatory assistance and in gas exchange through arterial gasometric assessment and arterial oxygen saturation by pulse oximetry, with a similar performance in relation to the commercial ventilator, Therefore, it would be able to be evaluated in a statistically representative sample in the framework of a Phase 2 clinical investigation that allows to establish its efficacy.*

**Keywords:** *Equipment Safety, Respiratory Insufficiency, Ventilator-Induced Lung Injury, Equipment and Supplies, Betacoronavirus.*

## 1. Introducción

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote causado por la infección con un nuevo tipo de coronavirus como pandemia debido al aumento progresivo de casos que traspasaron las fronteras de la República Popular China, con una distribución mundial (1). El virus nombrado 2019-nCoV por la OMS y SARS-CoV2 por el Comité Internacional de Taxonomía, fue clasificado bajo el linaje de los betacoronavirus 2b, basado en su proximidad genética a dos coronavirus asociados con el síndrome respiratorio agudo grave (*SARS por sus siglas en inglés*) y con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (*MERS por sus siglas en inglés*) (2).

De manera similar al SARS-CoV1, la proteína espiga es utilizada para ingresar a las células del huésped y unirse con alta afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2-r), sin embargo, de manera temprana se detectó que, los anticuerpos monoclonales contra el dominio de unión al receptor del SARS-CoV1, no exhiben afinidad significativa al SARS-CoV-2, lo que sugería que este es un virus nuevo (3), tal como se confirmó posteriormente por estudios de secuenciación genética. El origen del mismo, aún es materia de investigación, sin embargo, se acepta la hipótesis de zoonosis, con propagación a los humanos a través de la transmisión de animales salvajes, específicamente murciélagos, vendidos en el mercado mayorista de Huanan, ubicado en la ciudad de Wuhan, China. (4).

De igual manera, el comportamiento clínico y epidemiológico de ambos virus ofrece diferencias marcadas y aún con las medidas de contención tempranas por los entes gubernamentales, la rápida expansión del SARS-CoV2 y la alta tasa de evolución a formas graves, ha saturados la capacidad de respuesta de todos los sistemas de salud generando problemas sociales y económicos adicionales que empeoran el escenario y ofrecen retos adicionales (incluyendo temas logísticos y la necesidad de menor dependencia en tecnología médicas por las regiones), para continuar la atención en salud de calidad operativa. (3-4).

## 2. Planteamiento del problema

La enfermedad ocasionada por SARS-Cov2 (COVID-19), incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas, sin embargo, con una alta frecuencia de formas graves, evidenciado desde las primeras series de casos publicadas, tal como se ilustra en el trabajo de *Huang et al*, con 41 pacientes en China, con descripción de un síndrome clínico que incluyen fiebre, tos no productiva, disnea, mialgias, astenia/adinamia, leucopenia y hallazgos sugestivos de neumonía en estudios de imágenes diagnósticas. Donde los casos más graves se acompañaron de choque, síndrome distres respiratorio agudo (*ARDS por sus siglas en inglés*), lesión cardíaca aguda, lesión renal aguda, e incluso, muerte (5). Con un alto porcentaje de pacientes que requería hospitalización en unidad de cuidados intensivos (UCI), entre el 5 y el 32 % (6), en especial, por la necesidad de soporte ventilatorio invasivo ante el fracaso con estrategias de oxigenoterapia estándar.

La intervención oportuna y establecimiento temprano del soporte ventilatorio se ha considerado un pilar de manejo. A la fecha, de acuerdo con el “*Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2 establecimientos de atención de la salud*”, se recomienda el inicio del mismo en pacientes con los criterios clínicos de: disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y/o uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico o taquipnea mayor de 30 respiraciones por minuto o gasométricos con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ,  $\text{pH} < 7,35$  con  $\text{PaCO}_2 > 45$  mm Hg (7), por lo anterior, dicha intervención es necesaria en un amplio número de pacientes, sobrepasando las capacidades de respuesta del sistema de salud colombiano, donde, informes oficiales y de las asociaciones científicas reportaban una existencia de sólo 5300 son de Cuidados Intensivos (UCI) con una ocupación basal promedio de 80-90% en la era previa a la actual pandemia (8). Con el creciente número de infectados, aumenta la demanda de dispositivos de asistencia ventilatoria, para las nuevas camas de UCI construidas y sitios de expansión de las mismas, al punto de sobrepasar las unidades de ventiladores mecánicos disponibles para uso, incluso utilizando unidades de reserva y tras la compra de nuevos equipos en un país con limitados recursos en salud,

generando potenciales fallas graves en la atención de esta población por ausencia de dicha tecnología.

### 3. Justificación

En respuesta a esta emergencia sanitaria, se desarrolló un modelo de ventilador mecánico controlado por presión, por el grupo GIBIC de la Universidad de Antioquia, el cual en estudios preclínicos (pendientes de publicación) ha demostrado adecuado desempeño, tanto en modelos de simulación, bajo diferentes características de distensibilidad y resistencia, como, en modelo animal, con prueba de ventilación controlada por un periodo de 4 horas en un modelo porcino sano, que después de la tercera hora se simula en SDRA con la consecución de las metas de oxigenación y ventilación predefinidas, sin documentar eventos adversos por la intervención.

Ante el número creciente de casos y la imperiosa necesidad de dotar camas hospitalarias de dispositivos para soporte ventilatorio, este modelo se presenta como una alternativa para el sistema de salud, la presente investigación tiene por finalidad validar la seguridad de este modelo en humanos, permitiendo crear el camino para convertirlo en una herramienta para la atención de pacientes críticos de forma emergente, con potencial impacto disminución de costos, descongestionamiento de los centros asistenciales y una solución en tiempo real para la población con enfermedad severa con probable impacto en mortalidad.

#### 4. Objetivos

El objetivo principal de la investigación es determinar la seguridad terapéutica de un ventilador mecánico desarrollado en Colombia en la asistencia ventilatoria de pacientes con falla respiratoria de cualquier origen.

Como objetivos secundarios, se plantea determinar la seguridad y usabilidad de un sistema de ventilación mecánica, evaluar el desempeño de cada uno de los sistemas de asistencia ventilatoria: mejoría de la oxigenación, intercambio de gases respiratorios con base en la evaluación de la presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ), presión arterial de  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ), índice  $PaFi$  y pH en las muestras de gases arteriales; y saturación arterial de  $O_2$  arterial ( $SaO_2$ ) por oximetría de pulso.

## **5. Problemas de investigación**

La efectividad de la ventilación controlada por volumen, se ha sedimentado y validado en la literatura tras años de uso en la práctica clínica en humanos, sin embargo, es recomendable que, antes de la implementación de nuevos modelos en el uso rutinario, se realice un análisis riguroso de seguridad, problema objeto de la actual investigación.

## 6. Hipótesis

Con el presente estudio se pretende validar la que el dispositivo de ventilación mecánica, creado, diseñado y ensamblados dentro del proyecto, cumplen normas universales de seguridad, asisten de manera efectiva la ventilación de los pacientes. De manera secundaria se pretende explorar el desempeño del dispositivo para entregar las presiones, flujos, frecuencias, volúmenes, dosificación de gases de acuerdo con las necesidades y características de cada paciente individual, mediante un ensayo clínico abierto, no aleatorizado, de diseño cruzado.

## 7. Marco teórico

Inicialmente los primeros ventiladores tenían como mecanismo de funcionamiento el control y ciclado por el modo por presión, sin poder medir variables fisiológicas en el paciente. Debido a esto, surgió una nueva modalidad cuyo variable control la constituía el volumen corriente suministrado al paciente. A finales del siglo XX, las altas presiones pulmonares registradas en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto motivaron nuevamente a retomar el modo controlado por presión (09-10).

En los ventiladores ciclados por presión se puede controlar la injuria pulmonar asegurando una presión a nivel alveolar por debajo de los límites seguros establecidos; además asegurando una adecuada ventilación con la medición del CO<sub>2</sub> en los gases sanguíneos, un reflejo claro del volumen corriente y la frecuencia respiratoria en el paciente (11).

Los altos volúmenes pulmonares que eran necesarios para ventilar a estos pacientes fueron la razón de plantera la necesidad de una estrategia de protección, para evitar que la terapia con ventilación mecánica generara lesión en el sistema respiratorio, agravando la condición de los pacientes. Sin embargo, los estudios desarrollados en las últimas décadas no arrojan un resultado que favorece a uno de los modos citados anteriormente, por lo que se carece de un consenso universal que recomiende con buena evidencia uno de los modos, por encima del otro. (12)

Al utilizar el modo controlado por presión, se establece una presión como límite, la cual se mantendrá de forma permanente durante todo el ciclo respiratorio, convirtiendo de esta forma al volumen corriente como una variable subrogada de la presión establecida. De esta manera el flujo es constante, y no se modifica. (13)

Es importante resaltar que ocurren cambios en la distensibilidad cuando se utiliza el modo controlado por presión, y que esto afecta el volumen corriente entregado al paciente, por

lo que la medición de variables gasométricas como la presión arterial de dióxido de carbono sirven de guía para ajustar los parámetros del ventilador (13-16).

## 8. Metodología

### 8.1 Materiales:

#### **8.1.1 Ventilador GIBIC–NeumaV1.0:**

- Generalidades: El ventilador GIBIC – Neuma V1.0 está diseñado para proporcionar asistencia ventilatoria de manera invasiva mediante tres modos ventilatorios, a pacientes adultos. Está concebido para ser usado en unidades de cuidado intensivo (UCI), para pacientes que no puedan mantener una ventilación adecuada por su propia cuenta. Se recomienda para pacientes bajo tratamiento por COVID-19.
- Modos de ventilación. Este ventilador ofrece ventilación controlada por presión (P-CMV), ventilación asistida por presión (A/C) y modo espontáneo con presión positiva continua en vía aérea (CPAP). Durante el ensayo clínico, sólo se dispuso de los modos controlado por presión (P-CMV) y asistido controlado por presión (A/C).
- Monitorización. El ventilador ofrece diferentes opciones de monitorización. Presenta numéricamente los parámetros y variables monitorizadas. También permite ver datos de manera gráfica, como una combinación de formas de onda en tiempo real (curvas).
- Alarmas. El equipo cuenta con diferentes tipos de alarmas no configurables y configurables por el usuario, orientadas a garantizar la seguridad del paciente.
- Interfaz de usuario. El ventilador incluye una pantalla y un pulsador giratorio que permiten evidenciar y acceder fácilmente a los ajustes del equipo y a los parámetros monitorizados

#### **8.1.2 Población:**

Se define un tamaño de muestra de 5 pacientes a conveniencia, según datos de investigaciones similares, que cumplieren los siguientes criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión en las tres instituciones Centros de Alta complejidad en Medellín, Colombia (Hospital San Vicente Fundación Medellín (HUSVF), Clínica de las Américas (CA) y Clínica UPB (CUPB)). Se incluyen pacientes con edad mayor o igual de 18 años, consentimiento Informado firmado por paciente y testigos, requerimiento de ventilación

mecánica invasiva por cualquiera de las siguientes causas, según criterio médico: Falla respiratoria aguda de cualquier origen o Postoperatorio (POP) de cirugía que requiera ventilación mecánica durante su recuperación, paciente con trauma craneoencefálico ó intoxicación que requiera ventilación mecánica. Se excluyen mujer en estado de embarazo, requerimiento de ventilación en los siguientes modos: PSV, SIMV ó CPAP, paciente despierto sin sedación profunda, con diagnóstico o con sospechas de contagio con el virus SARS COV-2/COVID 19, sospecha de injuria o lesión pulmonar aguda o sospecha de hipertensión endo-craneana.

### **8.1.3 Protocolo y medidas**

Cada paciente fue ventilado durante 24 horas continuas o menos según criterio médico con modo controlado por presión o asistido controlado por presión con los siguientes parámetros según la necesidad y peso del paciente: Presión Control entre 10-30 cmH<sub>2</sub>O, Frecuencia respiratoria: 8-20 /minuto, PEEP: 5-20 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub>: 30-100%, Relación I:E 1:4, 1:2, 1:1. El paciente siempre contó con un ventilador estándar de modelo comercial como backup, totalmente configurado, calibrado, con todo el circuito externo y los filtros, en caso de haber requerido un cambio de emergencia por falla del equipo en investigación o al finalizar las 24 horas del ensayo clínico.

Durante las 24 horas de uso del ventilador prototipo el paciente fue monitoreado cada 15 minutos. Fueron registradas las siguientes variables:

- Variables clínicas al comienzo de la ventilación, que incluyen el sexo, la edad, el peso, la talla, el diagnóstico principal, signos vitales
- Gases arteriales: Previo a la intubación, inmediatamente a la llegada a UCI; previo al cambio de ventilador por el ventilador de estudio, o en el quirófano en caso de pacientes en POP; y cada 30 minutos. Se deben reportar de las siguientes variables: pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, base exceso EB.
- Pulsioximetría: Reporte cada 15 minutos de la saturación arterial de oxígeno.

- Variables hemodinámicas: Se registrarán cada 30 minutos incluida tensión arterial media (TAM), frecuencia cardíaca y registro de requerimiento de soporte vasoactivo (medicamento y dosis), asociado al uso del dispositivo, cuando aplica.
- Radiografía de tórax: previo al cambio de ventilador por el ventilador de estudio y al finalizar la prueba, previo al cambio de ventilador por uno comercial o retiro de la ventilación mecánica invasiva.

## **8.2 Metodología de procesamiento y análisis de datos:**

### ***8.2.1 Exploración general de los datos:***

En este apartado se presenta la información general de los pacientes reclutados para la ventilación con el ventilador GIBIC-Neuma V1.0, utilizando estadística descriptiva, histogramas y pruebas de normalidad. También se resumen las variables antropométricas de cada uno de los pacientes, así como la causa principal por la que se requirió la ventilación mecánica. Para el caso de las variables cuantitativas como los valores de gases arteriales y signos vitales, se realiza una gráfica durante las 24 horas, presentando los rangos establecidos como normales para el caso de las variables clínicas y paraclínicas medidas, mientras que para los parámetros ventilatorios se presenta el rango inferior y superior al cuál puede ser configurado el dispositivo. Esta información permitirá tener una visión general de la población bajo estudio.

### ***8.2.2 Análisis de desempeño:***

Este análisis se realiza para cada uno de los pacientes por separado dado que el tamaño de la población y las diferencias intersujeto no permite un estudio poblacional. El desempeño del ventilador se evalúa en términos de capacidad de oxigenación y eliminación de CO<sub>2</sub> en concordancia con las metas terapéuticas, ausencia de efectos en signos vitales que puedan asociarse al proceso ventilatorio y ausencia de daño pulmonar asociado al proceso ventilatorio.

### ***8.2.3 Oxigenación y eliminación de CO<sub>2</sub>:***

Con el fin de evaluar el desempeño del ventilador en cuanto a las metas de oxigenación y eliminación de CO<sub>2</sub>, se asumen como referencia las concentraciones de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> de cada paciente cuando es ventilado con el ventilador de backup, antes y después de las 24 horas de ventilación con el equipo en evaluación y se realiza un análisis de la dinámica de los gases arteriales en función de los diferentes ajustes realizados en los parámetros de ventilación. El segundo es un análisis estadístico multivariable que busca demostrar que todos los registros, independientemente del ventilador utilizado corresponden a la misma población. En los casos en los que ocurren diferencias, se realiza un análisis desde el punto de vista de la condición clínica del paciente. La técnica estadística utilizada es el test de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparación de 2 grupos. Los dos grupos se forman con el promedio de datos del ventilador comercial y el promedio de datos del ventilador prototipo. Debido a que las escalas y unidades de las variables ventilatorias y gasométricas evaluadas son diferentes, previo al promedio y al test estadístico se realizó una normalización por puntuaciones Z.

A continuación, se describe paso a paso el procedimiento:

Se registran todos los datos ventilatorios y de gasometría (PEEP, PIP, Pcontrol, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, PH, HCO<sub>3</sub>, EB, SaO<sub>2</sub>, PaFi) tanto del ventilador comercial como del prototipo. Se obtienen 2 muestras usando el ventilador comercial, la inicial y la final, excepto para el paciente 4, solo la inicial. Y 48 muestras aproximadamente usando el prototipo. Se calcula la puntuación Z de todos los datos. Se promedian los datos del ventilador comercial y los datos del ventilador prototipo. Se calcula la existencia de diferencias estadísticas entre los 2 set de datos, utilizando la prueba de Wilcoxon – Mann Whitney, donde p-valores menores a 0.05 indica que rechaza la hipótesis nula de medianas iguales en el nivel de significancia del 5%.

#### **8.2.4 Signos vitales:**

En cuanto a los signos vitales, el análisis se centró en evaluar el comportamiento de los signos vitales del paciente y su posible relación con el proceso de ventilación. Para tal fin, como en el caso anterior se analizan los signos vitales cuando el paciente es ventilado con el equipo de backup y se compara con el equipo en estudio, siguiendo la misma

estrategia del apartado anterior. Primero se evalúa la dinámica de los signos vitales y su concordancia con los cambios en los parámetros ventilatorios. Posteriormente se evalúa que los signos vitales registrados corresponden desde el punto de vista estadístico al mismo sujeto. En los casos en los cuales no se da dicha condición, se presenta un análisis desde el punto de vista clínico.

#### ***8.2.5 Imágenes diagnósticas:***

Este análisis es cualitativo y en cada caso se presenta un análisis comparativo de las radiografías de tórax antes y después del proceso ventilatorio utilizando el equipo bajo prueba.

#### ***8.2.6 Análisis de usabilidad:***

Para el caso de la usabilidad, la población objetivo son los usuarios del ventilador y por tal motivo, el análisis realizado es poblacional. En tal caso se presentan los resultados utilizando estadística descriptiva para cada uno de los elementos de interés.

## 9. Resultados

### 9.1 Población:

Se incluye una población heterogénea de predominio sexo masculino con edad superior a 50 años, tal como se describe en la [Tabla 1](#), donde se presentan los datos antropométricos y el diagnóstico principal de los pacientes incluidos en el ensayo clínico, mientras que en la [Tabla 2](#) y [Tabla 3](#) se presentan los signos vitales al ingresar al estudio de cada uno de ellos y los valores de parámetros configurados en el ventilador comercial antes de comenzar el estudio, respectivamente.

**Tabla 1.** Datos antropométricos y diagnóstico de los pacientes del ensayo clínico.

Paciente	sexo	Edad (años)	Peso (Kg)	Talla (cm)	Institución	Diagnóstico
1	Masculino	80	49	163	HUSVF	Postquirúrgico
2	Masculino	75	53	165	HUSVF	Postquirúrgico
3	Masculino	77	68	158	HUSVF	Falla respiratoria por broncoaspiración
4	Femenino	67	65	150	HUSVF	Postquirúrgico
5	Masculino	69	85	148	HUSVF	Politraumatismo
6	Masculino	64	66	165	HUSVF	Endocarditis
<b>promedio</b>		72	± 64.3	158,2		
<b>o</b>		6.2	±	± 7.6		
			12.7			

**Tabla 2.** Signos Vitales antes de iniciar el estudio de los pacientes incluidos.

Paciente	FC (lpm)	FR (rpm)	PA (mmHg)	PAM (mmHg)	SaO2 (%)	Temp (°C)
1	84	15	102/100	69	100	37.3
2	150	18	100/51	64	95	37
3	68	13	146/71	100	100	36.9
4	83	26	92/51	62	83	35.7
5	74	21	148/73	100	98	37.8
6	90	14	112/72	87	98	36
<b>promedio</b>	91,5 29.7	$\pm 17.8 \pm 4.9$	116/69 $\pm 79$ 24/18	$\pm 79$ 19.3	$\pm 95,2$ 7.1	$\pm 37,4 \pm 0.6$

Frecuencia cardíaca (FC), Frecuencia Respiratoria (FR), Presión Arterial (PA), Presión Arterial Media (PAM), Saturación de Oxígeno (SaO2) y Temperatura.

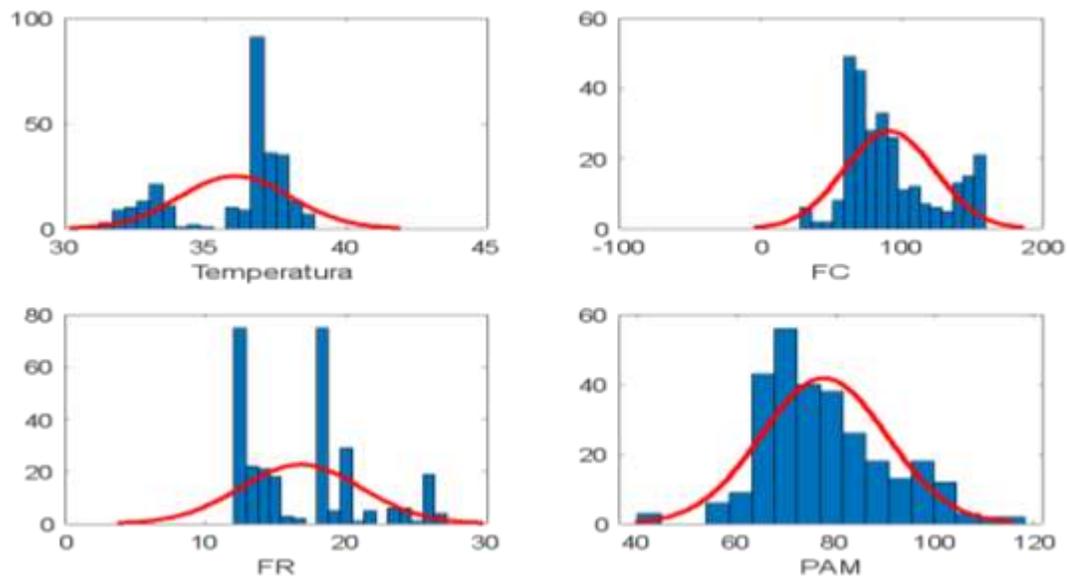
**Tabla 3.** Parámetros ventilatorios configurados en el ventilador comercial antes de comenzar el estudio con el ventilador prototipo.

Paciente	Modo	PEEP (cmH2O)	PIP (cmH2O)	Pcontrol (cmH2O)	VT (ml)	FiO2 (%)
1	Asistido Controlado	5	15	10	187.5	50
2	Asistido Controlado	10	23	12	465	50
3	Asistido Controlado	8	18	10	834	50
4	Asistido Controlado	8	31	16	496	70
5	Asistido Controlado	8	18	10	570	50
6	Asistido Controlado	8	21	12	453	28
<b>promedio</b>		7,8 $\pm 1.6$	21 $\pm 5.6$	11,6 $\pm 2.3$	563.6 $\pm$ 157.9	49.7 $\pm$ 13.3

Presión positiva al final de la espiración (PEEP), Presión inspiratoria pico (PIP), Presión control (Pcontrol), Volumen circulante o tidal (VT) y Fracción inspirada de oxígeno (FiO2)

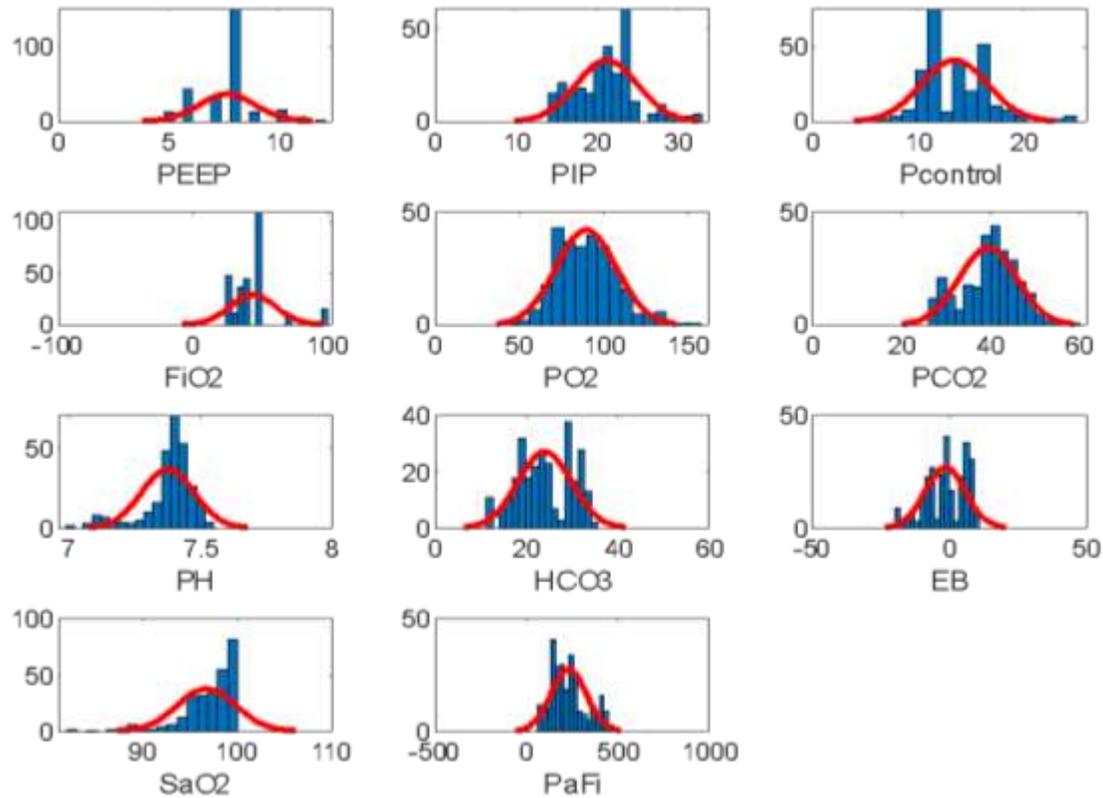
Durante el ensayo clínico (*Desde el periodo previo, hasta el posterior a la intervención, incluyendo ventilador prototipo y comercial*), la distribución de signos vitales y parámetros ventilatorios, presentó una distribución usual para el grupo etario, diagnóstico y condición clínica, tanto por frecuencia global tal como se ilustra en la [Figura 1 y 2](#), como individual [Figuras 3 a la 7](#).

**Figura 1.** Signos vitales:



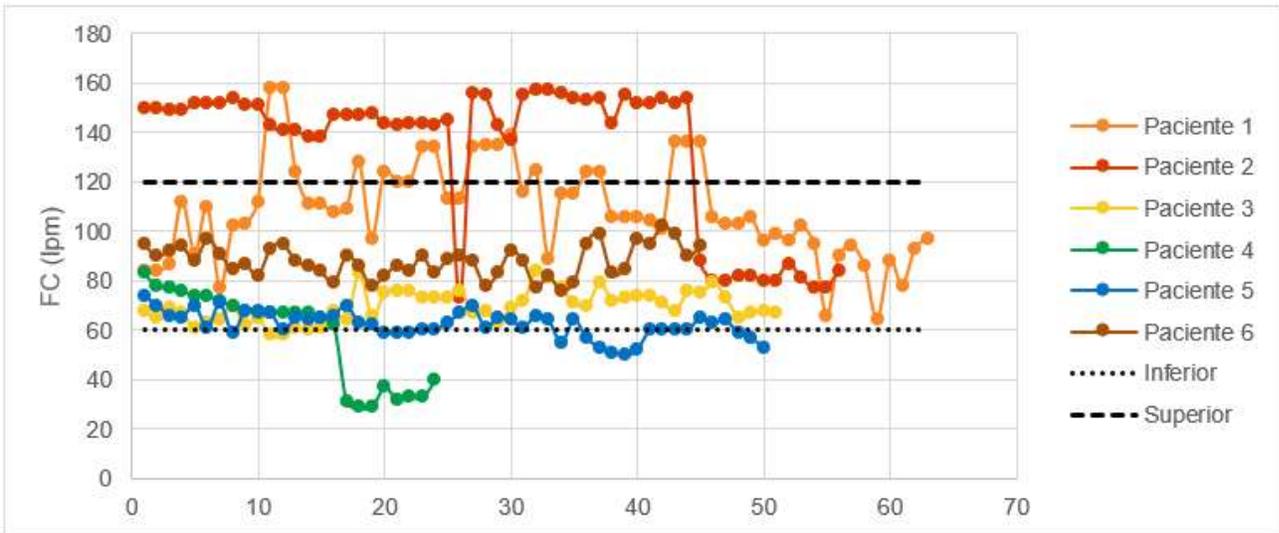
*Figura 1. Distribución de los valores de signos vitales durante todo el ensayo clínico. Valores suministrados del registro de 6 pacientes.*

**Figura 2.** Parámetros ventilatorios y gases arteriales:



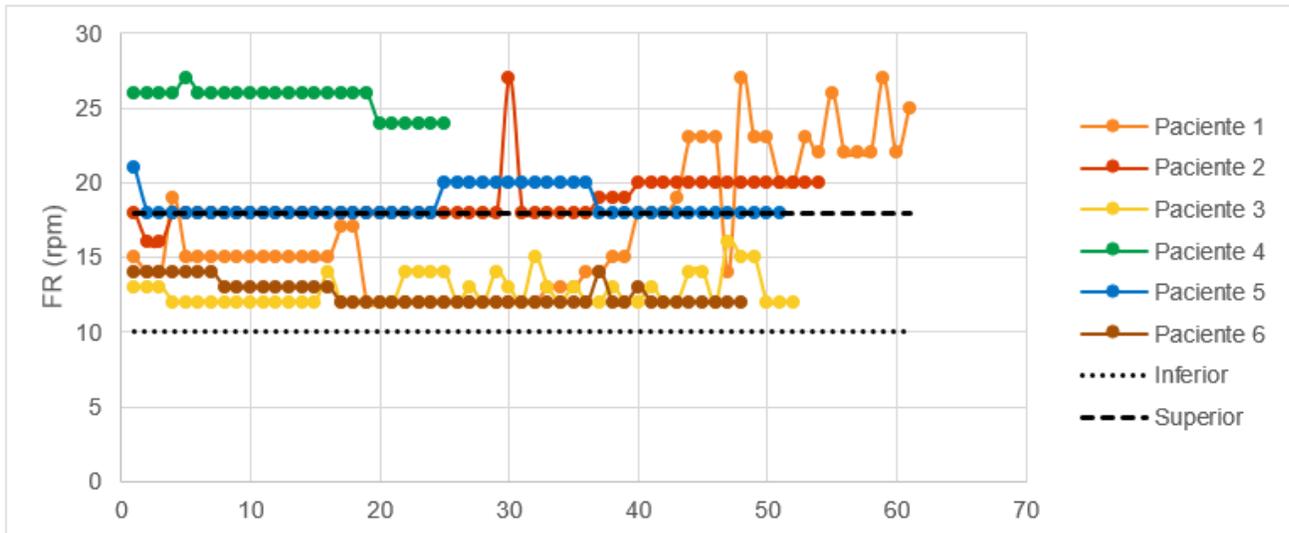
*Figura 2. Distribución de los valores de variables ventilatorias y gasometría durante todo el ensayo clínico. Valores suministrados del registro de 6 pacientes.*

**Figura 3.** Frecuencia Cardíaca



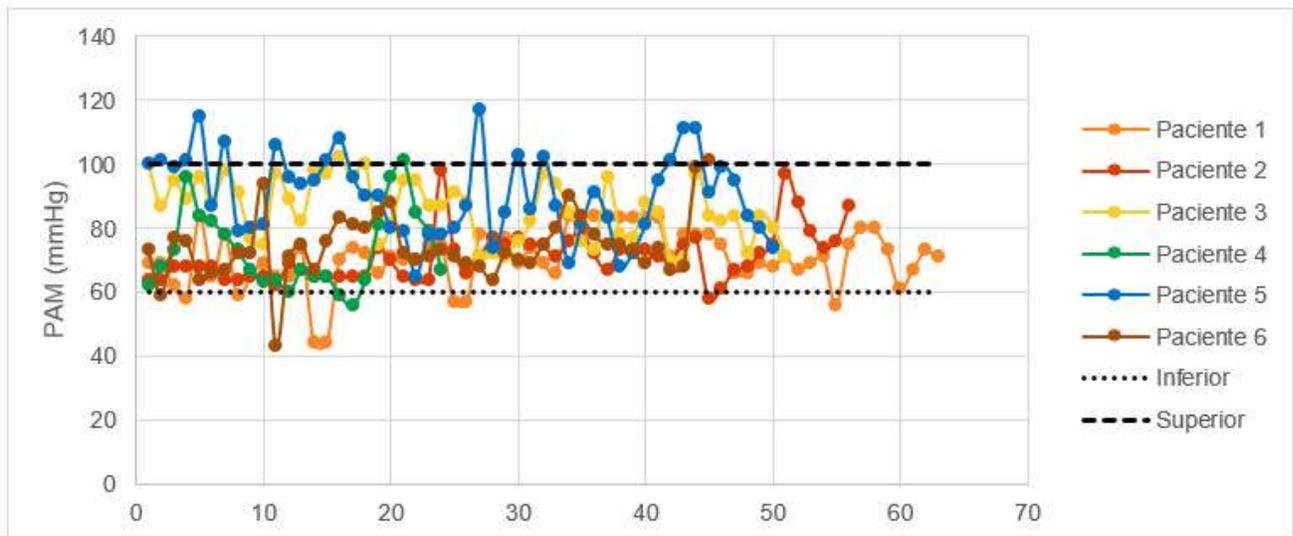
*Figura 3. Frecuencia cardíaca de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 4.** Frecuencia Respiratoria.



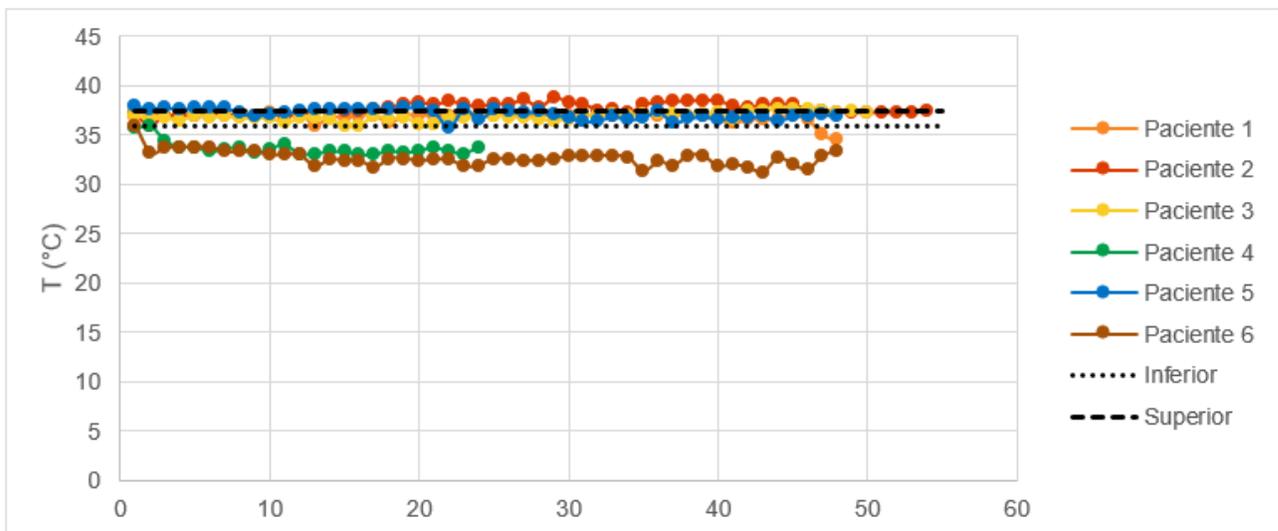
*Figura 4. Frecuencia respiratoria de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 5.** Presión Arterial Media.



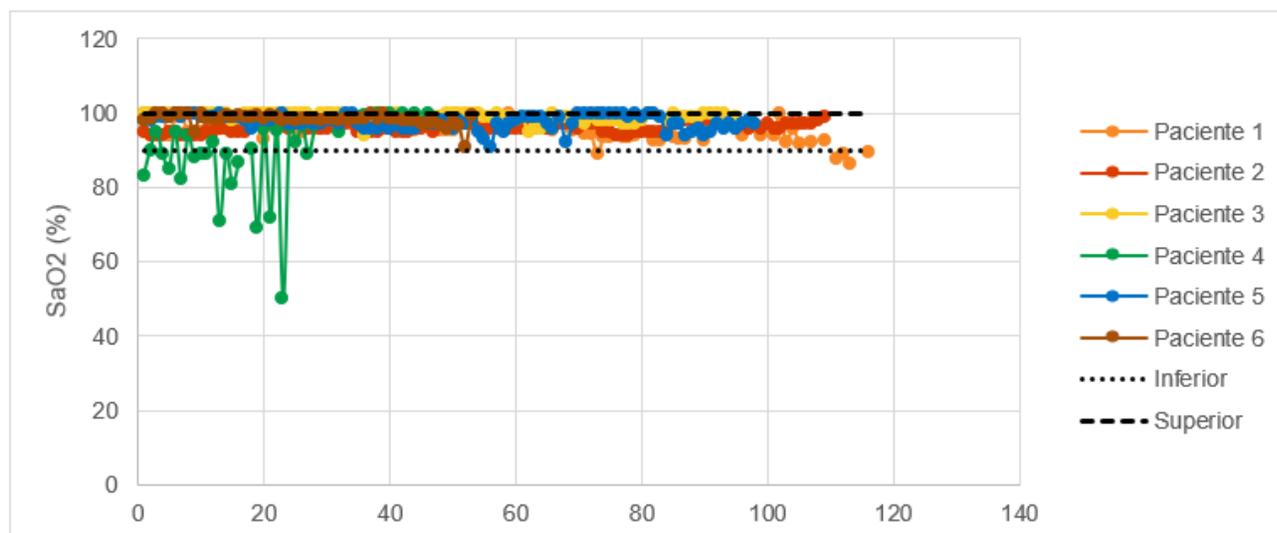
*Figura 5. Presión arterial media de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 6.** Temperatura.



*Figura 6. Temperatura de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

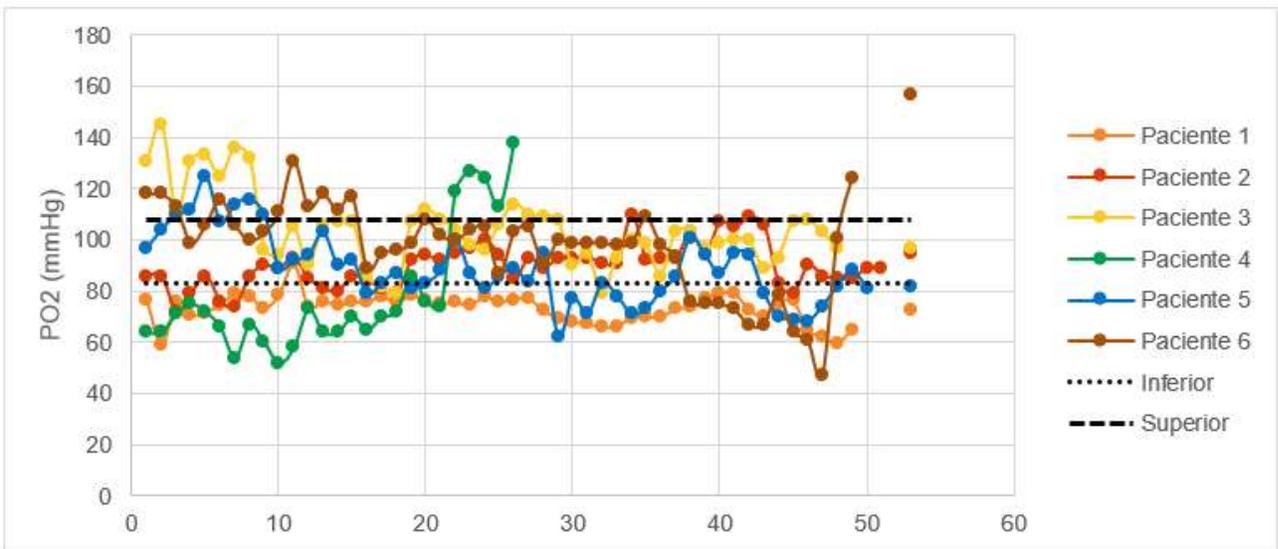
**Figura 7.** Saturación de Oxígeno.



*Figura 7. Saturación de oxígeno de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

El soporte ventilatorio logra mantener metas gasométricas, tal como se refleja en valores de  $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$  y  $\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ , en la mayoría del tiempo (*Figuras 8-12*), con parámetros ventilatorios en metas de protección pulmonar con presiones controles moderadas, entre 10 y 16  $\text{cmH}_2\text{O}$ , PEEP en promedio entre 8 y 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  y presiones inspiratorias picos siempre menores de 35  $\text{cmH}_2\text{O}$  (*Figuras 13 - 16*). A continuación, se presentan las gráficas con la evolución de las variables cuantitativas durante el tiempo de uso del ventilador prototipo para cada uno de los sujetos. Los dos primeros puntos corresponden a los valores tomados antes de la intubación y antes de conectar el ventilador prototipo. El último punto corresponde al valor de la muestra tomado 30 minutos después de haber realizado la desconexión del prototipo.

**Figura 8.** Presión parcial de Oxígeno (PO<sub>2</sub>).



*Figura 8. Presión arterial de oxígeno de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 9.** Presión parcial de Dióxido de Carbono (PCO<sub>2</sub>).

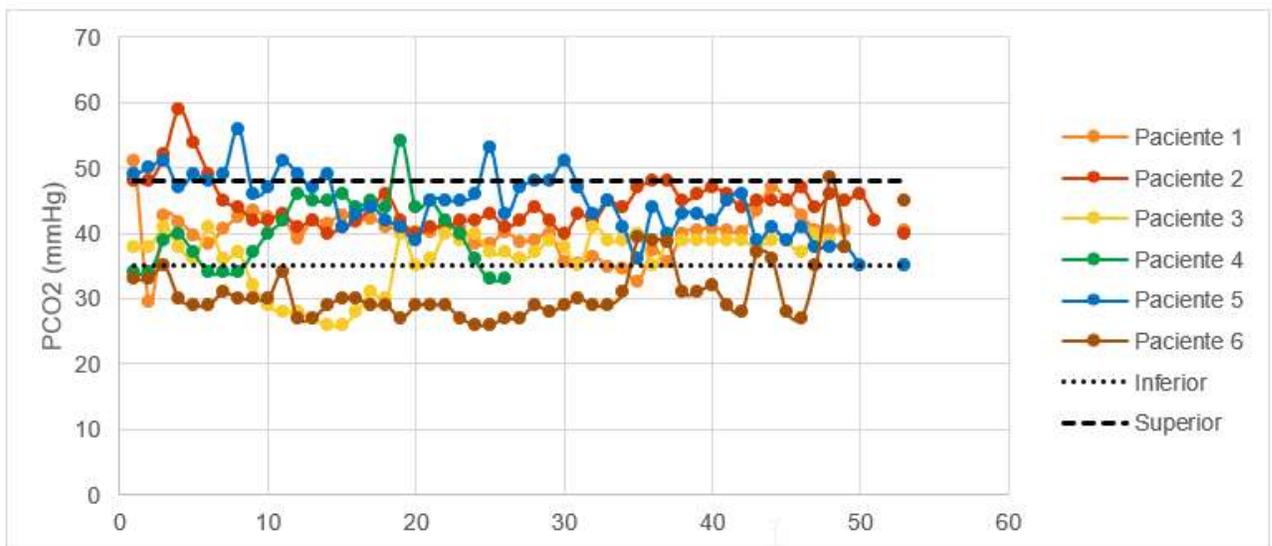


Figura 9. Presión arterial de dióxido de carbono de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.

Figura 10. pH

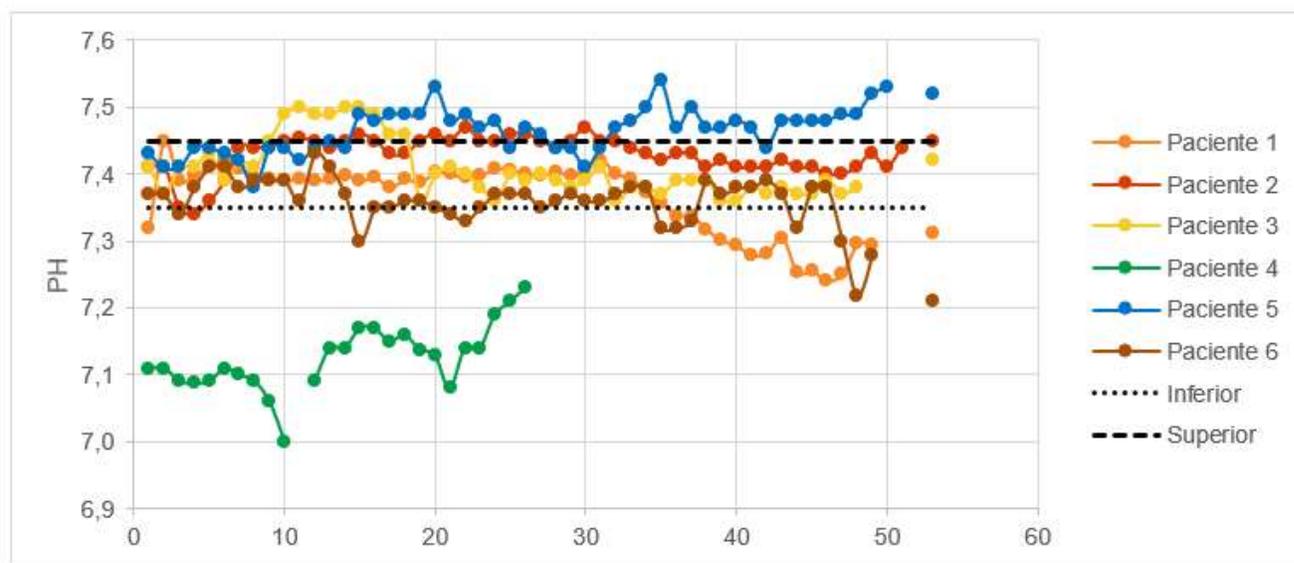
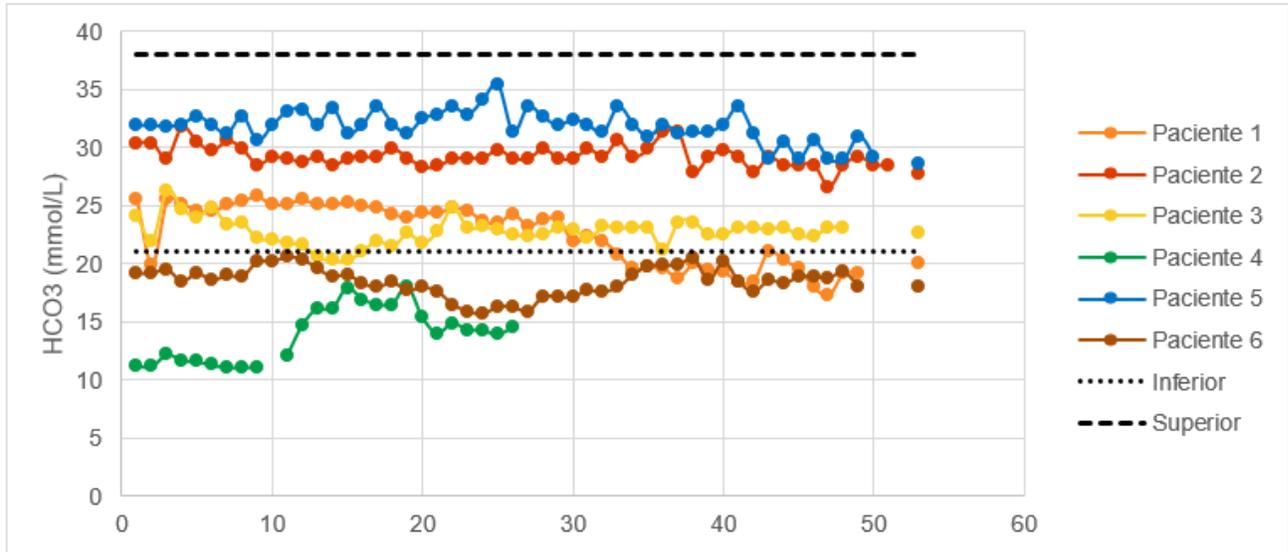


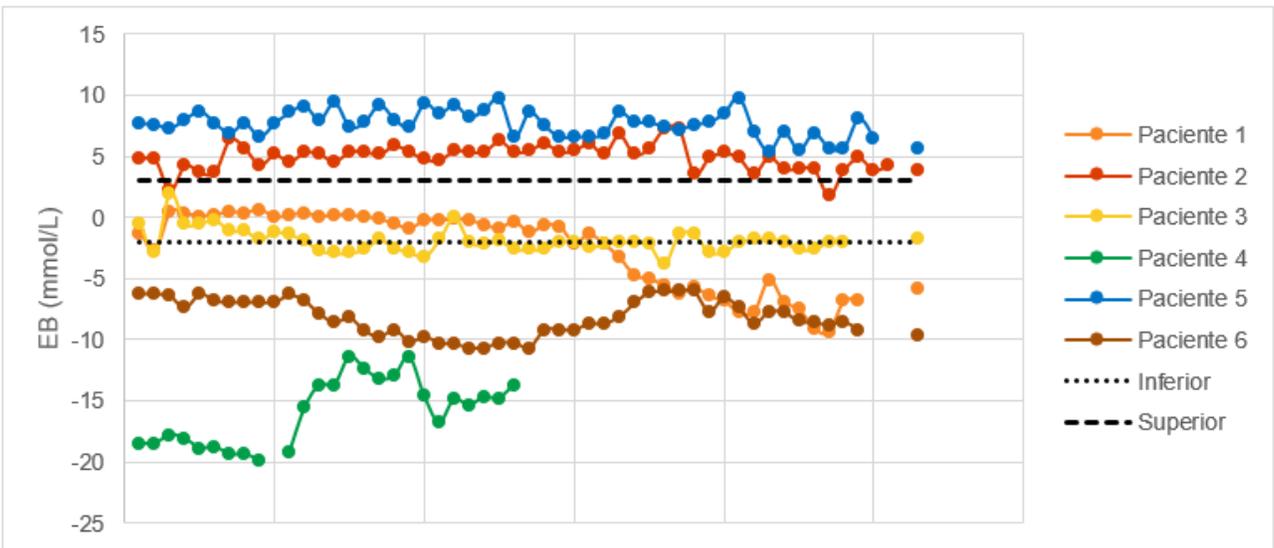
Figura 10. PH de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.

**Figura 11.** Bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ).



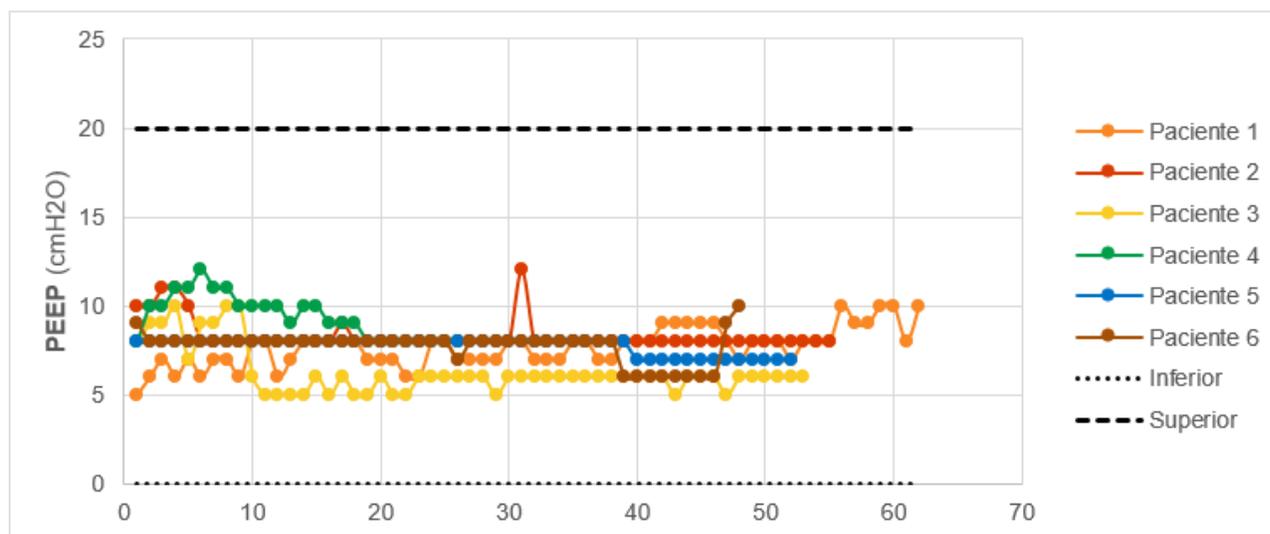
*Figura 11. Bicarbonato de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 12.** Exceso de Base (EB).



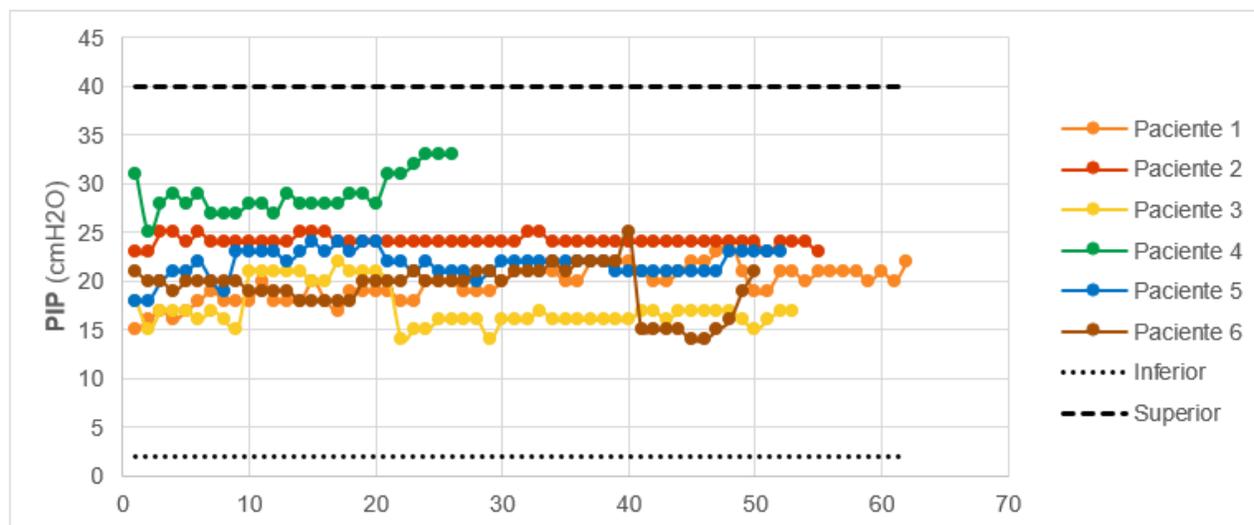
*Figura 12. Exceso Base de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 13.** PEEP.



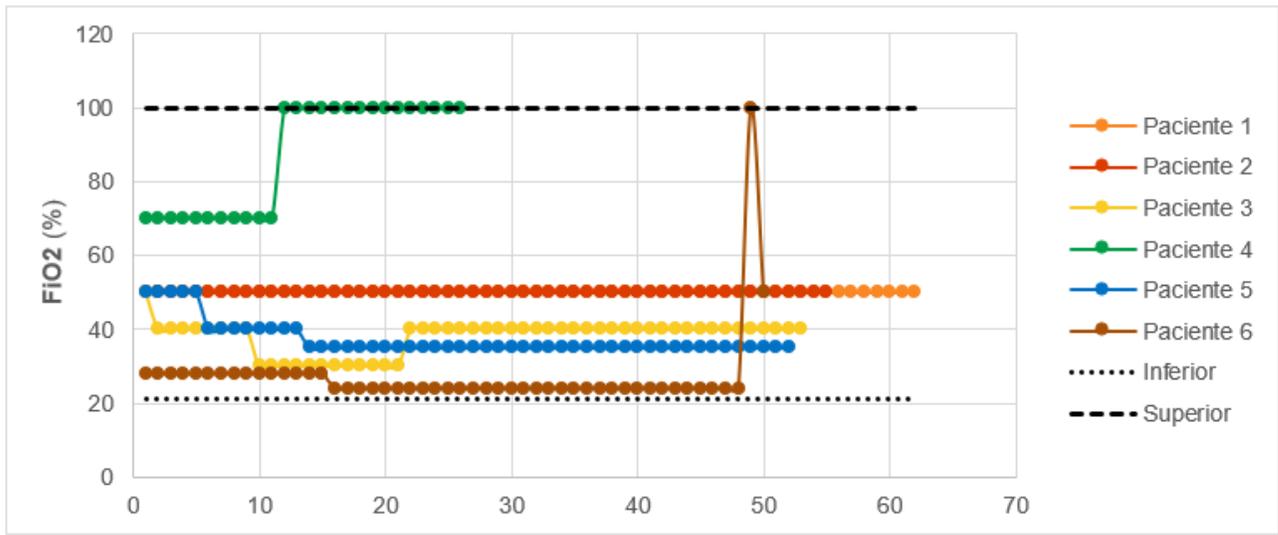
*Figura 13. Presión al final de la espiración (PEEP) de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 14.** Presión Pico (PIP).



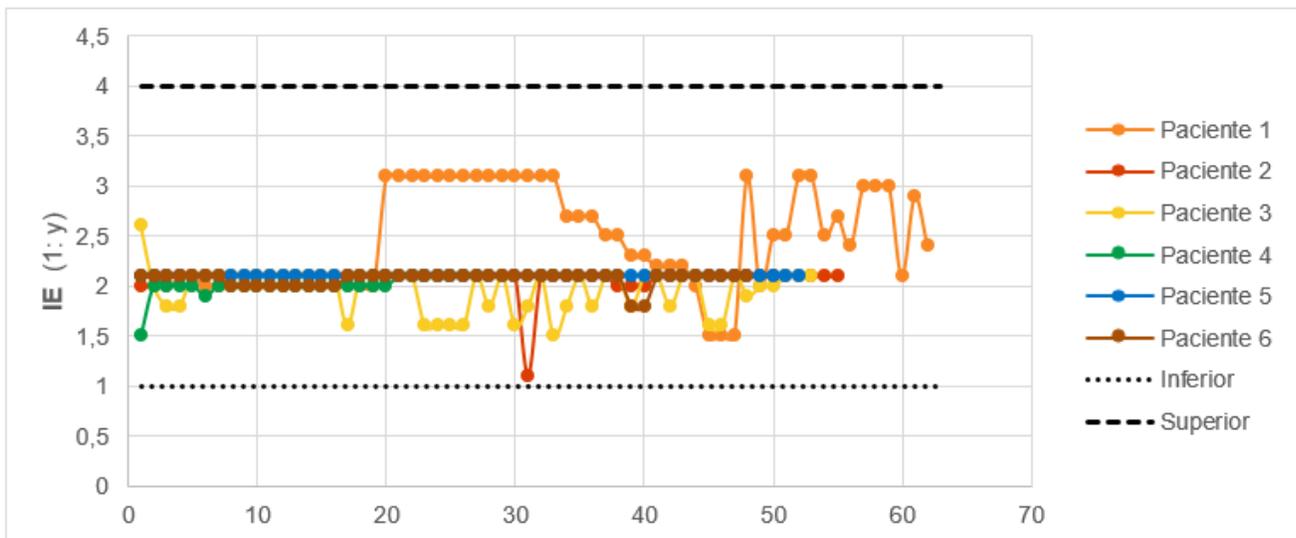
*Figura 14. Presión inspiratoria pico de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 15.** Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO<sub>2</sub>).



*Figura 15. Fracción inspirada de oxígeno de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

**Figura 16.** Relación I:E



*Figura 16. Relación inspiración-espирación de los 6 pacientes durante las 24 horas del ensayo clínico, con las marcas de los valores máximos y mínimos considerados normales para dicha variable.*

No se presentaron eventos adversos durante la intervención atribuibles a la misma, sin casos de baro-trauma, volu-trauma, ni cambios con relación a la necesidad de soporte vasoactivo. El paciente Nro.04 presentó deterioró clínico por progresión de su enfermedad de base y no por la intervención, con desenlace fatal de su enfermedad, sin completar el protocolo del estudio.

## 9.2 Análisis estadístico:

A continuación, en la [Tabla 4](#), se presentan los p-valores de la prueba estadística, Wilcoxon-Mann Whitney, para todos los pacientes. Como se puede observar no se presentan diferencias estadísticamente significativas entre las variables ventilatorias y gasométricas de los pacientes al usar el ventilador comercial y el ventilador prototipo, excepto para el paciente 4, que por razones externas al ventilador, falleció a las 12 horas después de comenzar el ensayo, determinado por Staff médico interdisciplinario. Por lo anterior presentando criterio de exclusión.

**Tabla 4.** Comparación ventilador comercial y prototipo:

Paciente	P-valor (Promedios comercial vs Promedios prototipos)
1	0.47
2	0.27
3	0.29
4	0.01 (*)
5	0.13
6	0.07

*Dónde: P-valor que representa si se presentan diferencias estadísticamente significativas entre las variables registradas durante el uso del ventilador comercial y aquellas registradas durante el uso del ventilador prototipo GIBIC Neuma V1.0. Para valores inferiores a 0.05, se puede indicar diferencias entre las poblaciones con una confianza*

del 95%. (\*) Valor con resultado significativo, sin embargo, paciente excluido por no completar el periodo de seguimiento, por análisis de comité técnico presento desenlace desfavorable en relación con su enfermedad de base por motivos ajenos a la investigación.

### **9.3 Análisis de Usabilidad:**

Las pruebas de usabilidad se llevaron a cabo con el personal clínico que tuvo la oportunidad de usar el ventilador mecánico en experimentación GIBIC Neuma V1.0 durante la realización de la Fase 1 del ensayo clínico de la iniciativa InnspiraMED. En el apéndice se presenta la información básica de registro de las pruebas de usabilidad en la que se detalla el número de la prueba, el rol del usuario, el serial del equipo, el paciente que estaba en tratamiento y la fecha en la que se diligenció la ficha.

### **9.4 Mantenimiento de valores programados:**

En la [Tabla 5](#) se presenta una comparación de los valores programados y obtenidos en el ventilador GIBIC Neura v1.0 antes de iniciar el ensayo clínico fase 1 y el después de concluirlo. Como puede apreciarse en los datos resultantes del análisis metrológico 2 realizado después de ventilar los 6 pacientes, el ventilador no presenta variaciones superiores a 18 para el caso de la presión pico y al 10% para el resto de parámetros evaluados lo cual, desde el punto de vista de ingeniería, garantiza la seguridad del mismo pues después de concluido el ensayo clínico fase 1 y de haber sometido el equipo a diversas pruebas, transportes, procedimientos de desinfección, uso por parte de diversos usuarios, no se presentan diferencias relevantes que comprometan la seguridad.

**Tabla 5. Valores de error mínimo y máximo:**

Parámetro	Error Antes		Error Después	
	Min	Max	Min	Max
<b>Frecuencia Respiratoria</b>	0%	0%	0%	0%
<b>Relación I:E</b>	3.5%	11.6%	0.5%	1.1%
<b>Fio2</b>	0.1%	5.24%	0.03%	5.43%
<b>PEEP</b>	2.15%	5.74%	2.64%	8.48%
<b>Pip</b>	4.47%	24.9%	10.23%	16.28%

*Tabla 5. Tabla que presenta los valores de error mínimos y máximos encontrados en la validación metrológica realizada el ventilador GIBIC Neuma V1.0 antes y después de ventilar los 6 pacientes participantes del ensayo clínico*

## 10. Discusión

Durante la pandemia actual ocasionada por el virus SARS-COV2, se han reportado 2.652.947 casos, de los cuales 104.137 permanecen activos, con un total de muertes registradas 68.328 (*Datos Ministerio de salud y protección social para el 18 de abril de 2021*) (17). La alta frecuencia de falla respiratoria producida por la infección, junto con la cantidad limitada de ventiladores mecánicos disponibles para cubrir la alta demanda, posiblemente tengan un rol en este complejo fenómeno, por lo anterior, se ha generado una necesidad masiva de dispositivos de soporte ventilatorio, idealmente a costos bajos, pero respetando estándares de seguridad y eficiencia (18).

Dicha necesidad de dispositivos de bajo costo y fabricación emergente, es compartida por otras regiones tanto en la actualidad como en décadas anteriores, tal como se ha materializado en modelos como el “*Ventilador Mecánico Milano*” (19), el cual basado en la propuesta de Roger Manley en 1961, utiliza el mismo mecanismo de funcionamiento de las máquinas de anestesia en quirófanos y, sólo ofrece el modo ventilación mandatoria por presión (20), o el proyecto conocido como “*Openair*”, liderado por investigadores de Portugal, quienes presentan un prototipo, el cual ofrece presiones inspiratorias en el rango entre 20 – 40 cmH<sub>2</sub>O (21), e incluso a nivel regional, el proyecto “*Un respiro para Chile*”, con el cual se busca contribuir al desarrollo, fabricación y validación nacional de ventiladores mecánicos de emergencia (22) o la propuesta de investigadores Ecuatorianos de un ventilador mecánico y que permite el control de variables como el pico de presión inspiratoria (PIP), Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP), Frecuencia Respiratoria (FR), Tiempo Inspiratorio (Ti), Pausa Inspiratoria (Pause ins), Sensibilidad de Disparo (Trigger), Apnea en Modo Espontáneo (Apnea) (23). Sin embargo, dichos dispositivos o iniciativas aún permanecen en fase de desarrollo y la información disponible con relación a los mismos, se limita a estudios preclínicos, por ende, la evidencia disponible de este tipo de dispositivos con relación al desempeño y seguridad de los mismos es limitada y no masificada en revistas médicas indexadas a la fecha.

Los resultados presentados en este informe demuestran de manera contundente y satisfactoria, que el ventilador GIBIC Neura V1.0, diseñado por el grupo GIBIC de la Universidad de Antioquia y producido por Auteco Mobility permite ventilar pacientes críticos

durante un tiempo suficiente de manera segura y eficiente. Los ajustes realizados en los parámetros ventilatorios en cada uno de los seis pacientes ventilados desencadenaron resultados gasométricos y en general fisiológicos esperados por el personal clínico lo cual da cuenta de la seguridad del dispositivo y funcionamiento estándar. A pesar de que los seis pacientes fueron ventilados con el mismo equipo y por lo tanto la máquina fue sometida a elevado estrés, no se presentaron incidentes adversos y el funcionamiento del ventilador correspondió siempre a lo esperado en un dispositivo de este nivel de complejidad.

Luego del análisis paciente por paciente, variable por variable y del análisis estadístico con la prueba Wilcoxon-Mann Whitney, se puede concluir que el ventilador GIBIC Neuma V1.0 es eficiente en la asistencia ventilatoria y en el intercambio gaseoso medido en los gases arteriales con base en la evaluación de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, índice de PAFi, el pH y la saturación arterial de oxígeno por oximetría de pulso. La prueba estadística utilizada no muestra diferencias estadísticamente significativas entre las variables ventilatorias y gasométricas de los pacientes al usar el ventilador comercial y el ventilador prototipo, lo que lleva a concluir que, en su desempeño, el ventilador GIBIC Neuma V1.0 tiene un comportamiento similar a cualquier ventilador comercial de última generación utilizado en los Hospitales universitarios más importantes de la ciudad de Medellín. Si bien los resultados de las pruebas de usabilidad dan cuenta de importantes oportunidades de mejora, dichos resultados no comprometen la aceptación del dispositivo para continuar a una etapa posterior de validación de eficacia en el futuro

## 11. Conclusiones

El ventilador GIBIC- Neuma V 1.0 es seguro y permite ventilar pacientes críticos durante un tiempo suficiente de manera segura sin documentar eventos adversos relacionados a la intervención. Luego del análisis individual y estadístico con la prueba Wilcoxon-Mann Whitney, se puede concluir que el ventilador es eficiente en la asistencia ventilatoria y en el intercambio gaseoso mediante la valoración gasométrica arterial y la saturación arterial de oxígeno por oximetría de pulso, con un probable desempeño similar en relación al ventilador comercial.

## 12. Recomendaciones

El ventilador GIBIC Neuma V1.0, estaría habilitado para ser evaluado en una muestra estadísticamente representativa en el marco de una investigación clínica Fase 2 que permite establecer su eficacia.

### 13. Referencias Bibliográficas

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. Acceso Abril 01 de 2020. Disponible en la URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
3. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
4. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
5. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

6. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2002032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
7. Saavedra Trujillo, C. H. (2020). Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*, 24(3), 1. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
8. Accini Mendoza, J. L., Nieto Estrada, V. H., Beltrán López, N., Ramos Bolaños, E., Molano Franco, D., Dueñas Castell, C., Valencia Moreno, A. A., Alarcón Amaya, I. C., Serna Flórez, J., Gil Valencia, B. A., Pizarro, C., Zabaleta Polo, Y. M., & Chica Meza, C. L. (2020). Actualización de la Declaración de consenso en medicina crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica de COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 20, 1-112. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.004>
9. A. J. Garnero, H. Abbona, F. Gordo-Vidal, C. Hermosa-Gelbard y GrupoDeInsuficienciaRespiratoriaAgudadeSEMICYUC, «Pressure versus volume controlled modes in invasive mechanical ventilation.,» *Med Intensiva*, vol. 37, nº 44, pp. 292-298, Mayo 2013 DOI: 10.1016/j.medin.2012.10.007.
10. B. Chacko, J. V. Peter, P. Tharyan, G. John y L. Jeyaseelan, «Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS).,» *Cochrane Database Syst Rev.*, vol. 1, nº CD008807, 2015 DOI: 10.1002/14651858.CD008807..
11. A. Esteban, I. Alía, F. Gordo, d. R. Pablo, J. Suarez, G. González y J. Blanco, «Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-

controlled ventilation in ARDS,» For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. Chest, vol. 117, nº 6, pp. 1690-1696, 2000.

12. S. Rappaport, R. Shpiner, G. Yoshihara, J. Wright, P. Chang y R. Abraham E, «Prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure,» Crit Care Med., vol. 22, nº 1, pp. 22-32, 1994.

13. Mechanical Ventilation International Study Group, «Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study,» JAMA, vol. 287, nº 3, pp. 345-355, 2002.

14. VENTILA Group, «Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research,» American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 177, nº 2, pp. 170-177, 2008.

15. A. Esteban, F. Frutos-Vivar, A. Muriel, N. Ferguson, O. Peñuelas, V. Abraira, K. Raymondos, F. Rios, N. Nin, C. Apezteguía, D. Violi, A. Thille, L. Brochard, M. González y Et.Al, «Evolution of Mortality over Time in Patients Receiving Mechanical Ventilation,» American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 188, nº 2, pp. 220-230, 2013 DOI: 10.1164/rccm.201212-2169O.

16. O. Peñuelas, A. Muriel, V. Abraira, F. Frutos-Vivar, J. Mancebo y Et.Al, «Inter-country variability over time in the mortality of mechanically ventilated patients,» Intensive Care Med, vol. 46, nº 3, pp. 444-453, 2020 DOI: 10.1007/s00134-019-05867-9.

17. Ministerio de Salud Colombia. CORONAVIRUS(COVID-19)(2021). Informe. Acceso el 18 de abril de 2021. Disponible en la URL: [https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19\\_copia.aspx](https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx).

18. World Health Organization, Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected (2020), Acceso el 18 de abril de

2021. Disponible en la URL:[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

19. Galbiati, C., Bonivento, W., Caravati, M., De Cecco, S., Dinon, T., Fiorillo, G., Franco, D., Gabriele, F., Kendziora, C. L., Kochanek, I., Ianni, An., McDonald, A., Tosatti, L. M., Malosio, M., Minuzzo, D., Pordes, S. H., Prini, A., Razeto, A., Razeti, M., ... Zardoni, A. (2020). Mechanical Ventilator Milano (MVM): A Novel Mechanical Ventilator Designed for Mass Scale Production in Response to the COVID-19 Pandemics [Preprint]. Med RxIV. March 27, 2020.. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042234>

20. Manley, R. W. A new mechanical ventilator. *Anaesthesia*, 1961; 16(3), 317-323. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1961.tb13830.x>

21. Pereira, A., Lopes, L., Fonte, P., Póvoa, P., Santos, T. G., Martinho, A., Neves, Â., Bugalho, A., Gabriel-Santos, A., Pimenta, G. G. B., Goês, J., Martins, J., Oliveira, J. P., Santos, J. P., Gil, L. C., Domingues, M. O., Cunha, O., de Sousa, P. P., Rodrigues, T. A., Pimenta, M. (2020). Prototype of an affordable pressure-controlled emergency mechanical ventilator for COVID-19. arXiv:2004.00310 [physics]. <http://arxiv.org/abs/2004.00310>

22. Socialab. Un respiro para Chile. (2021) . Acceso el 18 de abril de 2021. Disponible en la URL: <https://cl.socialab.com/challenges/unrespiroparachile>

23. César, Naranjo & Flor, Omar & Tapia, Jeysson & Evelyn, Flores & Alfredo, Coba. Diseño de ventilador mecánico emergente en modo asistido/controlado y espontáneo por presión. *Universidad, Ciencia y tecnología*, 2020:1:130-137. ISSN 2542-3401 / 1316 - 4821.

## 14. Anexos

### 14.1 Análisis Clínico General

En cuanto al análisis general de todos los pacientes, se destaca la variedad de diagnósticos en los pacientes ventilados por el GIBIC Neuma V1.0, que hacen parte de los principales ingresos a las UCIs exceptuando la neumonía por SARS COV2), como son pacientes en postquirúrgico inmediato, politraumatizados y pacientes con sepsis. Se destaca que independiente de los parámetros ventilatorios, la estrategia ventilatoria, no se relacionó con una inestabilidad clínica de los pacientes, como se observa por ejemplo en la figura 10, la presión arterial media permaneció en rangos de seguridad en la mayoría de las 24 horas del ensayo.

Es de destacar que cuatro de los seis pacientes se encontraban con catecolaminas y dos de ellos en altas dosis con el requerimiento de dos vasopresores. Respecto a la oxigenación se ve reflejada un resultado favorable en todos los pacientes, con metas de PaO<sub>2</sub> 60 mmHg en la mayoría del tiempo, al igual que la de PaCO<sub>2</sub> es 50 mmHg.

El componente metabólico del bicarbonato y exceso de bases depende más de la misma patología médica en su compensación clínica, que de la estrategia ventilatoria. En los parámetros ventilatorios, los pacientes fueron ventilados en estrategias ventilatorias de protección pulmonar con presiones controles moderadas, en ningún momento altas, entre 10 y 16 cmH<sub>2</sub>O y con PEEP moderados en promedio entre 8 10 cmH<sub>2</sub>O con presiones inspiratorias pico siempre menores de 35 cmH<sub>2</sub>O reflejando la seguridad del ventilador GIBIC Neuma V1.0 que clínicamente es comprobada porque ningún paciente presentó signos de barotrauma (neumotórax) en las radiografías de tórax.

En cuanto al análisis individual, se destaca lo siguiente: en el paciente uno, el ventilador GIBIC Neuma V1.0 logró mejorar la oxigenación y reclutamiento pulmonar al aumentar el PEEP, sin afectar la seguridad del paciente, tanto en presiones inspiratorias pico como en no generar inestabilidad hemodinámica; en el paciente dos, se logra la reducción de la PCO<sub>2</sub> con el aumento de la presión control sin causar daño pulmonar; en el paciente

tres, la oxigenación fue tan estable que permitió la reducción de la presión control para mayor seguridad; en el paciente cuatro, ante la gran inestabilidad clínica se requería mejoría en su oxigenación, y los cambios en los valores de la PEEP presión control y FiO<sub>2</sub> reflejaron un aumento de la PAFI, desafortunadamente el deterioro clínico obedeció a la enfermedad de base y no a la estrategia ventilatoria; en el paciente cinco, se logró disminuir la PEEP manteniendo adecuada oxigenación; finalmente en el paciente seis, se destaca que en algún momento se tuvo pérdida del volumen que posteriormente se recupera con el mismo ventilador, lo demostrando su buen desempeño.

#### **14.2 Análisis de Alarmas**

Durante el período de ventilación mecánica con el ventilador en investigación se presentaron diferentes alarmas asociadas con el proceso de terapia ventilatoria. Es el caso de la alarma de pérdida de PEEP, la cual se presentó en todos los pacientes al momento de realizar aspiración de secreciones, por parte de las enfermeras y terapeutas respiratorias. En tal caso eventualmente también se presentaron alarmas de frecuencia respiratoria alta.

En algunos casos se presentaron alarmas de frecuencia respiratoria alta, dichos eventos coincidieron con los momentos en los que se realizaron ajustes en la presión control u otra variable ventilatoria y el paciente se estaba acomodando a las nuevas condiciones. Particularmente en el caso del paciente 5, se presentó pérdida de fluido eléctrico durante 5 minutos y en tal situación se activaron las alarmas correspondientes.

El comportamiento de las alarmas en el ventilador GIBIC Neuma V1.0, tal como también lo aporta el resultado de las pruebas de usabilidad, correspondió a lo esperado en términos de garantizar la seguridad necesaria para ventilar pacientes en unidades de cuidados intensivos.

### **14.3 Análisis de Usabilidad**

Las pruebas de usabilidad se llevaron a cabo con el personal clínico que tuvo la oportunidad de usar el ventilador mecánico en experimentación GIBIC Neuma V1.0 durante la realización de la Fase 1 del ensayo clínico de InnspiraMED.

A continuación, se presenta la información básica de registro de las pruebas de usabilidad en la que se detalla el número de la prueba, el rol del usuario, el serial del equipo, el paciente que estaba en tratamiento y la fecha en la que se diligenció la ficha (ver Tabla 13) Además, en la Tabla 14 se presentan los resultados de cada uno de ellos.

**Tabla 14.3.1.** Detalle de los usuarios que realizaron la prueba de usabilidad

Prueba	Paciente	Fecha Creación	Serial	Rol
1	1ro UdeA (HUSVF01)	2020-08-03   21:42	0001	Médico especialista
2	1ro UdeA (HUSVF01)	2020-08-03   21:48	0001	Médico especialista
3	1ro UdeA (HUSVF01)	2020-08-04   10:13	0001	Terapeuta Respiratorio
4	2do UdeA (HUSVF03)	2020-08-13   11:43	0001	Terapeuta Respiratorio
5	2do UdeA (HUSVF03)	2020-08-13   04:18	0001	Enfermero
6	2do UdeA (HUSVF03)	2020-08-13   6:37	0001	Médico especialista
7	3ro UdeA (HUSVF06)	2020-08-25   22:14	0001	Terapeuta Respiratorio
8	4to UdeA (HUSVF08)	2020-09-02   05:39	0001	Enfermero
9	6to UdeA (HUSVF12)	2020-10-19   16:19	0001	Terapeuta Respiratorio
10	6to UdeA (HUSVF12)	2020-10-20   16:36	0001	Terapeuta Respiratorio



6	¿Considera acertada la ubicación de los controles del dispositivo?	Si	Si	Si	Si, pero podría mejorar	Es extraña la ubicación de las perillas de presión	Si	Perillas de paso no abiertas, para saber dónde van	Si	Si	Si
7	En una valoración de 0 a 4, donde 0 indica muy baja complejidad y 4 muy alta complejidad, ¿Qué tan complejo considera el uso del dispositivo de ventilación mecánica?	0	1	1	1	2	2	1	1	1	2

La siguiente tabla presenta un resumen de los resultados obtenidos en las pruebas de usabilidad y que reúne las respuestas de todo el personal clínico que tuvo la oportunidad de llenar la encuesta de usabilidad durante la Fase 1 del ensayo clínico.

**Tabla 14.3.3.** Resumen de Resultados de las pruebas de usabilidad.

Preguntas de la prueba de usabilidad		
¿Encuentra dificultad para iniciar la ventilación mecánica con el dispositivo?	No 90%	Otro 10%
¿El dispositivo reconoce fielmente las alarmas de desconexión del paciente, obstrucción, fallo general, presión pico máxima y fallo de la red eléctrica?	Otro 20%	Si 80%
¿Encuentra alguna dificultad en la programación de los parámetros de control (PEEP, Presión Control, FiO2, Frecuencia respiratoria, I:E)?	No 90%	Otro 10%
¿El dispositivo mantiene durante la ventilación los valores de los parámetros programados?	Otro 000%	Si 100%

¿Tiene alguna dificultad con el monitoreo del paciente con el dispositivo de ventilación mecánica?	No 100%	Otro 000%
¿Considera acertada la ubicación de los controles del dispositivo?	Otro 30%	Si 70%
De 0 a 4, donde 0 indica muy baja complejidad y 4 muy alta complejidad, ¿Qué tan complejo considera el uso del dispositivo de ventilación mecánica?	Media 1.6	Varianza 0.6