

RAA

REVISTA ARGENTINA DE ANESTESIOLOGÍA

Volumen 73
Nº 1 · Enero-Mayo
ISSN 0370-7792



ÓRGANO DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE ASOCIACIONES
DE ANESTESIA, ANALGESIA Y REANIMACIÓN

RAA

REVISTA ARGENTINA DE ANESTESIOLOGÍA

COMITÉ EJECUTIVO FAAAAR 2015

PRESIDENTE

Dr. Martín Segalotti

SECRETARIO GENERAL

Dr. Luis Parrile

SECRETARIO DE ACTAS Y PUBLICACIONES

Dr. Silvio Aldo Grandi

SECRETARIO CIENTÍFICO

Dr. Daniel Casas

SUBSECRETARIO CIENTÍFICO

Dr. Enrique Gómez

SECRETARIO DE ASUNTOS GREMIALES

Dr. Hugo Daniel Gutiérrez

SUBSECRETARIO DE ASUNTOS GREMIALES

Dr. Sergio Muñoz

SECRETARIO DE HACIENDA

Dr. Saúl Sorotski

SECRETARIO DE RECURSOS HUMANOS

Dr. Carlos A. Marcheschi

SUBSECRETARIO DE RECURSOS HUMANOS

Dr. Claudio Lozano

VOCAL TITULAR 1°

Dr. Ignacio Sagasti

VOCAL TITULAR 2°

Dr. Marcelo Casanova

VOCAL TITULAR 3°

Dr. Dardo Ferrón

VOCAL SUPLENTE

Dr. Mario Gioja

COMITÉ EDITORIAL 2015

EDITOR

Carlos Darío Romero

COEDITOR RESPONSABLE

Hugo Scavuzzo

EX-DIRECTORES DE LA REVISTA

Dr. Jaime A. Wikinski
Dr. Patricio Kelly

Dr. Gustavo A. Elena
Dr. Rodolfo F. Jaschek
Dra. Diana Finkel

COMITÉ EDITORIAL

Oswaldo Bacigalup
Pedro Barbieri
Nicolás Bilbao
Marcelo Campos
Daniel Casas
María Cristina Celesia

Julián Capurro
Eduardo Casini
Nicolás Celso
Daniel Dini
Gustavo Elena
Andrés García Recoaro
Alejandro Haidbauer

Jorge Iglesias
José Eduardo Méndez
Miguel Miceli
Daniel Monkovski
Oswaldo Perasso
Martin Polidori
Leandro Reinaldo

Carlos Salgueiro
Enrique Scocco
Diego Toscana
Gerardo Tusman
Mario Valotta
Aníbal Vescovo



ÓRGANO DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE ASOCIACIONES
DE ANESTESIA, ANALGESIA Y REANIMACIÓN

**Revista Argentina
de Anestesiología**
Volumen 73 N°1
Enero - Abril 2015
ISSN 0370-7792

**Dirección, redacción
y administración:**
Olazábal 1515,
piso 10 oficina 1004
(1428) Buenos Aires
Tel/Fax: +54 11 4787-6056
www.anestesia.org.ar

Corrección de estilo:
Luis M. Martínez

Diseño gráfico:
bonacorsi diseño
www.bonacorsi-d.com.ar

Impresión:
Rivolín Industria Gráfica
Salta 236, CABA
www.rivolin.com.ar

Indice

Micropartículas rellenas de oxígeno proporcionan entrega de oxígeno intravenoso	05
John N. Kheir, Laurie A. Scharp, Mark A. Borden, Edward J. Swanson, Andrew Loxley, James H. Reese, Katherine J. Black, Luis A. Velazquez, Lindsay M. Thomson, Brian K. Walsh, Kathryn E. Mullen, Dionne A. Graham, Michael W. Lawlor, Carlo Brugnara, David C. Bell, Francis X. McGowan Jr.	
Comparación entre Propofol y Midazolam Remifentanilo TCI para intubación orotraqueal fibroscópica vigil: condiciones de intubación y tolerancia	22
Germán Cappa, Raúl Daniel Trotta, Martín Segalotti, Guillermo Fumagallo, Mario Ruíz, Mariano Giardina	
Observación del comportamiento de las variables stress index de vía aérea y stress index transpulmonar en un modelo porcino de neumoperitoneo quirúrgico y su correlación con el porcentaje de reclutamiento Tidal y sobredistensión Tidal	39
Ezequiel N. Ferrara, Nicolás G. Moreno, Osvaldo Rovati, Ignacio Rossi, Verónica Rubio, Juan José Tasso, Sergio Ferraris	
Validación de un videolaringoscopio de bajo costo para intubación traqueal	48
Gustavo Grünberg, Ricardo D'Albora	
Prevalencia de coagulogramas de rutina anormales en pacientes obstétricas sanas de término	56
C.Russo, J.Arballo, E.Cergneux, R.De La Rosa, L.Hipedinger, A.Juratich, S.Ruvira y col.	

Ni la Federación Argentina de Asociaciones de Anestesia, Analgesia y Reanimación ni el Editor en Jefe de la Revista Argentina de Anestesiología como su comité editorial; tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritas en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Publicación disponible en www.anestesia.org.ar

Suscripción a formato papel: Consultar en Secretaría FAAAR

¿Un cambio en el paradigma?

Carlos Darío Romero

Evitar la privación prolongada de oxígeno en un escenario de manejo avanzado de la vía aérea es el desafío más importante que un anestesiólogo puede enfrentar. Afortunadamente el desarrollo científico, tecnológico y educativo han permitido que diversas herramientas puedan ser utilizadas en el manejo de la crisis durante la instrumentación de la vía aérea¹.

Mientras que las situaciones de oxigenación y ventilación inadecuada han disminuido en las salas quirúrgicas (OR) gracias a la adopción del oxímetro de pulso como estándar de cuidado², han aumentado en las áreas remotas al quirófano debido a inadecuado monitoreo ventilatorio y a un exceso en los niveles de sedación³.

Las nuevas guías del manejo de la vía aérea han introducido y modificado algunos conceptos y nos ofrecen una protocolización del manejo de la vía aérea.

Durante casi tres décadas se observó un estancamiento en los avances del manejo de la vía aérea posterior a la introducción de las ramas de Miller y Macintosh. Hoy existe una amplia diversidad de dispositivos capaces de permitir una adecuada ventilación sin instrumentación de la vía aérea, dispositivos de fibra óptica, prismas o sistemas de video que logran la visualización completa de las estructuras. A pesar de la disparidad en los costos de estos dispositivos, existen alternativas que intentan ser validadas para su uso en escenarios de vía aérea difícil, como podrá observarse en el trabajo de Grunberg y colaboradores en esta Revista.

Generalmente la calidad de evidencia que aportan las guías de manejo de la vía aérea es baja, consistentes en extensas y bien intencionadas opiniones de expertos. En definitiva, los dispositivos no manejan vías aéreas, sino que los especialistas en

vía aérea lo hacen; y sus juicios y habilidades están determinados por la experiencia. Cuanto más seguido se utilice un dispositivo, mejor se conocerán las limitaciones de la herramienta, por lo que reservar un dispositivo para la emergencia en vez de utilizarlo de manera rutinaria está asociado a mayor cantidad de resultados insatisfactorios. Esta es la razón por la cual es necesario el entrenamiento continuo y la actualización de los anestesiólogos en el manejo de la vía aérea.

Las nuevas guías de la ASA para el manejo de la vía aérea han sufrido algunos cambios en relación a las guías previas⁴:

1. Nuevas definiciones en Dificultad de ventilación –colocación de dispositivo supraglótico (SGD)
 - A. Dificultad de ventilación con máscara o SGD: No es posible para un anestesiólogo administrar una adecuada ventilación debido a uno o más de los siguientes problemas: inadecuado sellado con máscara o SGD, fuga en exceso, o excesiva resistencia al ingreso o egreso del gas.
 - B. Dificultad en la colocación del dispositivo supraglótico (SGD): Se requieren múltiples intentos en la colocación, con o sin patología traqueal.
2. El Anestesiólogo debe tener una estrategia formulada previamente para el abordaje de una vía aérea difícil (VAD). Esta estrategia dependerá de si es una cirugía programada, de las condiciones del paciente y de las habilidades y preferencias del anestesiólogo. La estrategia recomendada para la intubación de una VAD incluye también considerar la dificultad de colocación de un SGD durante la evaluación preanestésica.

Departamento de Anestesiología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Departamento de Anestesiología, Hospital Británico de Buenos Aires.

Perdriel 74, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Email: carlos.romero@anestesia.org.ar

El uso de LMA en el algoritmo ha sido reemplazado por el de Dispositivo Supraglótico (SGD) el cual puede incluir la LMA, ILMA (máscara laríngea de intubación o Fastrach) y el LT (Tubo Laríngeo). A pesar de que el Combitube no está particularmente mencionado, éste puede ser considerado. También, se debe considerar que si bien se menciona el LT como una alternativa de SGD, la literatura es insuficiente al momento de evaluar su eficacia de proveer una adecuada ventilación en los pacientes con vía aérea dificultosa.

3. El Videolaringoscopio puede y debe ser considerado en el manejo inicial de la intubación (vigil o bajo anestesia general) y seguido de una intubación fallida cuando la ventilación con máscara es adecuada.

El broncoscopio rígido ya no es mencionado como una técnica en la vía aérea de emergencia no invasiva. Además, la intubación retrograda y la ventilación jet son consideradas como técnicas invasivas de la vía aérea y son enumeradas como tal junto a la vía aérea quirúrgica o percutánea. Finalmente el videolaringoscopio fue incluido y la intubación retrograda retirada de la lista de materiales del carro de manejo de vía aérea dificultosa.

La extubación, particularmente de la VAD no está exenta de riesgos y debe ser considerada seriamente, como se refleja en el último análisis de demandas del "ASA Closed Claims" en el cual el 12% de las demandas por manejo de la vía aérea están asociadas a este proceso⁵.

En el algoritmo actual (2013) permanecen las mismas pautas respecto a la extubación:

1. Considerar el riesgo beneficio de una extubación vigil vs extubación en paciente dormido.
2. Evaluación cuidadosa de los factores que pueden afectar la ventilación durante la extubación.
3. Tener un plan alternativo para el manejo rápido de la ventilación en el caso de que la extubación no se consiga.
4. Considerar el uso de estiletos que funcionen como "puente" para la reintubación o ventilación en caso de que la extubación no sea satisfactoria.

Pero el avance en la materia no se reduce a la aparatología, sino que el campo de las ciencias básicas aportó un elemento capaz de revolucionar el manejo de la crisis en la vía aérea. En el año 2012, Kheir y colaboradores lograron el desarrollo de suspensiones de micropartículas rellenas de oxígeno que pueden ser administradas de manera endovenosa para mantener la oxigenación en animales sometidos a asfixia mecánica. Y lograron conservar durante el episodio de asfixia prolongada todas las variables hemodinámicas, sin evidenciar daño estructural en el tejido hepático y pulmonar, incluso luego de 15 minutos de asfixia completa⁶. Éste puede ser el avance más revolucionario y alentador para el futuro de la anestesiología y la medicina crítica, y el lector podrá analizarlo en este número de la Revista Argentina de Anestesiología junto a otros trabajos de excelente nivel. La posibilidad de que un escenario de "paciente no intubable-no ventilable" (CICV) pueda ser manejado a través de la administración endovenosa de partículas de oxígeno, abre la puerta a un nuevo paradigma en la anestesiología y vislumbra un futuro prometedor para este nuevo desarrollo.

Referencias :

1. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ et al. Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claim analysis. *Anesthesiology* 72: 828-33,1990.
2. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW et al. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claim analysis. *Anesthesiology* 1045: 228-234, 2006.
3. Metzner J, Posner KL, Domino KB. The risk and safety of anesthesia at remote locations: the US closed claims analysis. *Current Opinion Anaesthesiology* 22: 502-508, 2009.
4. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on management of the difficult airway. *Anesthesiology* 118: 251-70, 2013.
5. Metzner J, Posner K, Lam M. Closed claims analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 25(2): 263-76, 2011.
6. Kheir JN, Scharp LA, Borden MA et al. Oxygen Gas-filled Microparticles Provide Intravenous Oxygen Delivery. *Sci Transl Med* 27(4): 140-188, 2012.

Micropartículas rellenas de oxígeno proporcionan entrega de oxígeno intravenoso

John N. Kheir^{1*}, Laurie A. Scharp², Mark A. Borden^{3,4}, Edward J. Swanson³, Andrew Loxley⁵, James H. Reese¹, Katherine J. Black¹, Luis A. Velazquez¹, Lindsay M. Thomson¹, Brian K. Walsh⁶, Kathryn E. Mullen⁷, Dionne A. Graham^{1,8}, Michael W. Lawlor⁹, Carlo Brugnara¹⁰, David C. Bell¹¹, Francis X. McGowan Jr.^{2,12}

Hemos desarrollado una suspensión espumosa inyectable que contiene micropartículas a base de lípidos, autoensambladas, que encapsulan un núcleo de oxígeno puro para su inyección intravenosa. Las suspensiones prototipo se fabricaron para contener entre 50 y 90 ml de oxígeno por decilitro de suspensión. El tamaño de las partículas fue diverso, con un diámetro medio entre 2 y 4 μm . Al mezclarse *ex vivo* con la sangre humana, la transferencia del oxígeno de las micropartículas en 70% de su volumen se completó dentro de los 4 s. Cuando las micropartículas se infundieron por inyección intravenosa a conejos hipoxémicos, las saturaciones arteriales aumentaron en cuestión de segundos a niveles cercanos a los normales; esto fue seguido de una disminución en las tensiones de oxígeno luego de detener las infusiones. Las partículas también se infundieron a conejos que experimentaron 15 minutos de oclusión traqueal completa. Las micropartículas de oxígeno disminuyeron significativamente el nivel de hipoxemia en estos conejos, y la incidencia de paro cardíaco y de lesiones a los órganos se vio reducida en comparación con los controles. La capacidad de administrar oxígeno y otros gases de manera directa al torrente sanguíneo puede representar una técnica para efectuar una reanimación en el corto plazo a pacientes con hipoxemia profunda, para seleccionar el aumento de entrega de oxígeno a los órganos que están en riesgo, o para desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico. Asimismo, la capacidad de titulación rápida de las infusiones de gas puede minimizar la toxicidad relacionada al oxígeno.

1. Departamento de Cardiología, Hospital de Niños de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE.UU. 2. Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria y del Tratamiento del Dolor, Hospital de Niños de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE.UU. 3. Departamento de Ingeniería Química, Universidad de Columbia, Nueva York, NY 10027, EE.UU. 4. Departamento de Ingeniería Mecánica, Universidad de Colorado, Boulder, CO 80309, EE.UU. 5. Particle Sciences Inc, Bethlehem, PA 18017, EE.UU. 6. Departamento de Cuidados Respiratorios, Hospital de Niños de Boston, MA 02115, EE.UU. 7. Recursos de Animales del Hospital de Niños, Hospital de Niños de Boston, MA 02115, EE.UU. 8. Programa de Investigación Clínica, Hospital de Niños de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE.UU. 9. Departamento de Genética y Programa en Genómica, Departamento de Patología, Hospital de Niños de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE.UU. 10. Departamento de Hematología, Hospital de Niños de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE.UU. 11. Facultad de Ingeniería y Ciencia Aplicada, Universidad de Harvard, Boston, MA 02138, EE.UU. 12. Departamentos de Anestesiología, Pediatría, Biología Celular y Medicina Regenerativa, Universidad de Medicina de Carolina del Sur, Charleston, SC 29403, EE.UU.

Introducción

La disminución de la tensión de oxígeno en sangre, o hipoxemia, ocurre en una variedad de enfermedades críticas, tales como las obstrucciones de las vías respiratorias y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, y está asociada al aumento de la mortalidad¹. Cuando la hipoxemia conduce al paro cardíaco, los pacientes que fueron reanimados sufren resultados neurológicos adversos². Los pacientes con hipoxemia severa son comúnmente tratados con oxígeno suministrado por inspiración, intubación y ventilación mecánica. Cuando la implementación de estas medidas se ve demorada, es complicada o insuficiente para suministrar una oxigenación adecuada, los pacientes pueden sufrir lesiones orgánicas, paro cardíaco o muerte³. Inyectar oxígeno intravenoso puede aumentar las tensiones de oxígeno arteriales y venosas, lo que permite un intervalo seguro de tiempo para proceder a la intervención definitiva, como ser la colocación de un tubo traqueal o la implementación de soporte vital extracorpóreo. Por ejemplo, un paciente con anatomía compleja de las vías respiratorias, y con dificultad para mantener la oxigenación mediante el uso de maniobras básicas de las vías respiratorias, podría evitar una crisis hipoxémica durante un intento prolongado de intubación. A la fecha, no se ha realizado una entrega intravascular segura y efectiva de oxígeno.

A principios del siglo XX, la administración intravenosa de oxígeno era utilizada en intentos por aliviar la cianosis refractaria⁴⁻⁷. La mayoría informó que los animales cianóticos que respiraban espontáneamente presentaron signos de embolia pulmonar a tasas de infusión por encima de los 0,2 a 1 ml/kg por minuto y requirieron pausas frecuentes en la infusión⁴⁻⁵; esta tasa de infusión representó de un 10 a un 25% de consumo de oxígeno medido en los perros. Las tasas de infusión mayores a esta provocaron signos de hipotensión, alteraciones cardíacas, aumento de la cianosis y muertes; en este último caso, atribuidos a la embolia pulmonar y a una falla del ventrículo

derecho. Los humanos adultos mostraron una ventana terapéutica más estrecha al presentar signos de embolia pulmonar a tasas de infusión por encima de los 0,25 ml/kg por minuto^{6,7}. Ninguno de estos estudios documentó un aumento en el contenido de oxígeno en sangre como resultado de la intervención.

Las partículas rellenas de gas comúnmente se utilizan como agentes de contraste de ultrasonido⁸ y como vehículos de suministro de medicamentos⁹. Dichas suspensiones comúnmente se diseñan para proporcionar tiempos prolongados de circulación y bajas fracciones de gas; por lo tanto, no son aptas para el suministro de gas. Estas partículas se han fabricado por sonicación¹⁰, corte¹¹, enfoque del flujo¹², y extrusión¹³, y usualmente se componen de excipientes de proteínas o lípidos. Las partículas que contienen perfluorocarburos¹⁴ o hemoglobina¹⁵ pueden circular con un alto contenido de oxígeno y pueden utilizarse como sustitutos de la sangre, pero reposan en una unidad intacta de las vías respiratorias y pulmones para la oxigenación; por lo tanto, no funcionan para revertir la hipoxemia severa en situaciones de catástrofe pulmonar o de la vía aérea. Los perfluorocarburos oxigenados pueden transportar grandes volúmenes de oxígeno disuelto pero cavitan al mezclarse con la sangre, y así, requieren una mezcla extracorpórea ex vivo para uso clínico¹⁶.

A fin de abordar los importantes problemas de la hipoxemia crítica y las consecuentes lesiones en los tejidos, hemos diseñado micropartículas con oxígeno lipídico (LOMs) que contienen un núcleo de oxígeno recubierto por una sola capa de lípidos semipermeables. La capa única de lípidos se autoensambló alrededor del oxígeno, que no se encontraba unido a sustancia alguna. Cada LOM funcionó como una burbuja circulante discreta de gas que suministró oxígeno a la sangre hipóxica. Describiremos las características básicas de las partículas, su comportamiento al mezclarse con la sangre ex vivo, y sus efectos en dos modelos de animales con hipoxemia severa.

Resultados

Características de las partículas

Fabricamos LOMs de diversos fosfolípidos y surfactantes estabilizadores (**FIGURA 1A** y **TA-BLA S1**) mediante el uso de un proceso de sonicación, aislamiento de tamaño por flotación, y concentración por centrifugación¹⁷. La suspensión de oxígeno lipídico consistió de alrededor de 1010 partículas por mililitro de suspensión. El núcleo de la partícula era oxígeno (O₂), que se encontraba recubierto de una capa de fosfolípidos con lípidos anfipáticos (**FIGURA 1A**). La membrana fue estabilizada mediante un copolímero bloqueador anfipático. Por ejemplo, en las LOMs que contienen el Polaxámero 188, el copolímero bloqueador consistió de poli-óxido de propi-

leno y poli-óxido de etileno. Las LOMs transportan el O₂ a una proximidad cercana a la deoxihemoglobina dentro de los eritrocitos. La hemoglobina proporciona un “sumidero” de oxígeno para grandes volúmenes de O₂ para difundirse de un gradiente de concentración y unirse a la deoxihemoglobina hasta que la sangre circundante se encuentre completamente saturada con oxígeno. A medida que el O₂ deja la LOM, el núcleo de gas disminuye de tamaño de manera marcada (**FIGURA 1A**), desmembrándose en micelas vacías que contienen una sola capa de lípidos, de 2 nm de espesor¹⁸. Luego de la inyección intravenosa, las suspensiones de LOM se mezclaron con la sangre venosa, que luego fue oxigenada (**FIGURA 1B**).

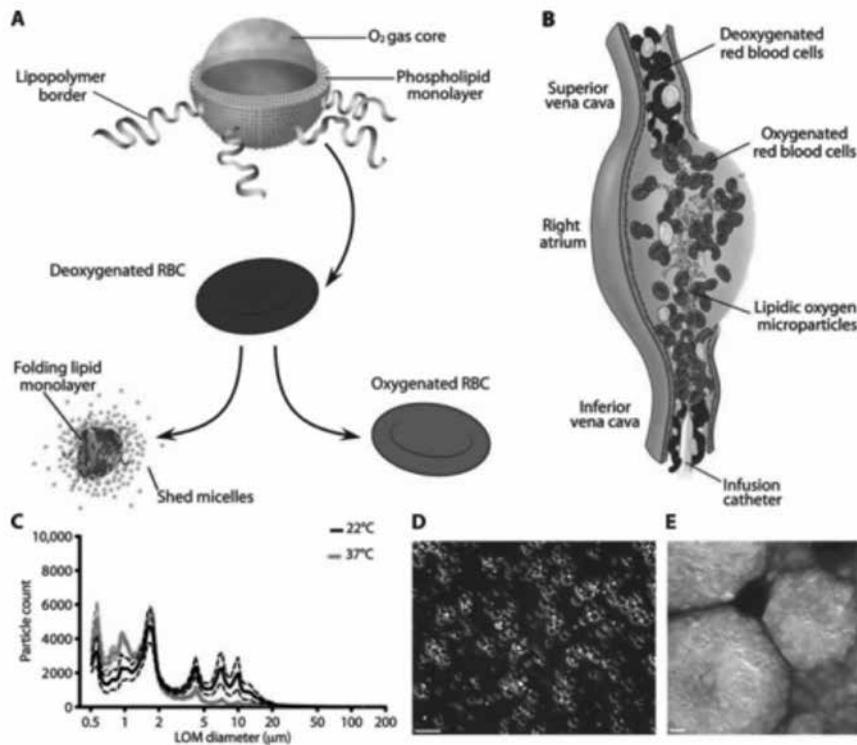


FIGURA 1. Actividad y características básicas de las LOMs. (A) El oxígeno (O₂) está recubierto por una sola capa de lípidos. A medida que el O₂ deja la LOM y se une a los eritrocitos, la capa se rompe por dominio plegándose en múltiples vesículas pequeñas. RBC, glóbulos rojos. (B) Las LOMs inyectadas intravenosamente se mezclan con la sangre y permiten la oxigenación sistémica de la sangre venosa. (C) Distribución del tamaño de la partícula por dispersión óptica de las LOMs dimensionadas, a 22 °C y 37 °C. Los datos son la media ± SEM (n = 4 ejemplos por temperatura). (D) Microscopía de luz de las LOMs. Escala bar, 10 µm. (E) Microscopía electrónica de criofracturas de las LOMs. Escala bar, 1 µm. Las LOMs de (C) a (E) estaban compuestas de DSPC y BRIJ 100.

El diámetro medio de la partícula por dispersión óptica fue de $3,87 \pm 1,94$ (SD) μm , y no cambió de manera significativa cuando se calentó a la temperatura corporal [$2,23 \pm 0,48$ (SD) μm ; $P = 0,19$, Mann-Whitney] (FIGURA 1, C Y D). La microscopía electrónica de transmisión y criofractura demostró una superficie lisa sin limitaciones de dominio distinguidas¹⁸ (FIGURA 1E). A 4°C, las suspensiones compuestas de 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC) y éter estéril (BRIJ 100) de polioxietileno (100) demostraron una pérdida por día de $0,85 \pm 0,02\%$ (SEM) (FIGURA S1A) pero preservaron su distribución de tamaño durante un período de observación de 100 días (FIGURA S1D). Las partículas compuestas de DSPC con BRIJ 100 (TABLA S1) o con 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin-N-[carboxi(polietilenglicol)-5000](DPPE-PEG5000) presentaron curvas de degradación similares ($P = 0,605$, regresión no lineal). La estabilidad de las suspensiones estabilizadas a través del uso del Polaxámero 188 fue sustancialmente mayor que aquellas que contenían BRIJ 100 o DPPE-PEG5000 ($P < 0,0001$, regresión no lineal). Las partículas fabricadas mediante el uso de DSPC y estrato de (40) polioxietileno (PEG40S) o 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamin-N-[carboxi(poli(etilenglicol))-2000] (DSPE-PEG2000) exhibieron las suspensiones menos estables ($P = 0,043$, entre PEG40S y DSPE-PEG2000, y $P = 0,001$, entre PEG40S y Polaxámero 188, regresión no lineal). Estos hallazgos siguieron a los informes previos en donde se estableció que la resistencia al flujo de gas a través de la membrana de lípidos es proporcional al peso molecular del agente estabilizador^{19, 20}.

Las partículas compuestas de DSPC y del Polaxámero 188 exhibieron el cambio más pequeño en el diámetro medio ($P < 0,05$ comparado con todos los grupos, regresión lineal) y no presentaron un crecimiento significativo durante el período de observación de 100 días ($P = 0,7681$, regresión lineal) (FIGURA S1D). La combinación de DSPC y BRIJ 100 exhibió

un diámetro medio de 3 μm al momento de su fabricación, el cual creció de manera constante durante el período de observación ($P < 0,0001$, regresión lineal). La combinación de DSPC y del Polaxámero 188 exhibió la proporción más baja de partículas que excedían los 10 μm ($P < 0,05$ comparado con todas las otras combinaciones, regresión lineal), y esta fracción no aumentó en el tiempo ($P = 0,9799$, regresión lineal) (FIGURA S1G). Este corte se pensó para permitir el pasaje transcápilar²¹. También se evaluaron las características de almacenamiento a temperatura ambiente y a 37 °C (FIGURA S1).

Las LOMs utilizadas para pruebas posteriores ex vivo e in vivo estaban compuestas de DSPC y BRIJ 100 y se diluyeron a fracciones de gas entre 50 y 90% (v/v) mediante el uso de Plasma-Lyte A, un fluido intravenoso cuya composición de electrolitos es similar al plasma.

Reología de las suspensiones

Estudiamos el perfil reológico de las suspensiones de LOM compuestas de DSPC y BRIJ 100, solas y al mezclarse con la sangre, mediante el uso de un reómetro de placas paralelas. La viscosidad de la suspensión aumentó exponencialmente con el aumento de la fracción de gas y presentó un comportamiento de afinamiento de corte. Cuando se mezcló en una relación 1:1 (volumen) con la sangre, la viscosidad de las LOMs de 90 vol % disminuyó en dos órdenes de magnitud ($P \leq 0,0001$, prueba de pares igualados de Wilcoxon), y en la de las LOMs de 65 vol % (imitando la mezcla de LOMs y sangre durante un experimento in vivo) fue similar a la de la sangre sola (FIGURA 2A). A medida que el corte aumentaba, las diferencias en la viscosidad se volvían insignificantes entre las LOMs de 65, 80 y 90 vol % a esfuerzos por encima de 2,5 Pa [$P > 0,05$, análisis de la varianza doble (ANOVA) con la prueba posterior de Bonferroni] (FIGURA 2^a).

La viscosidad completa de las LOMs de 90 vol % aumentó de manera lineal con los aumentos de temperatura entre 4 y 38 °C ($P \leq 0,001$,

regresión lineal; FIGURA 2B). A un corte equivalente a la infusión administrada a través de un catéter (2000 S^{-1}), las LOMs de 65 vol % mostraron una viscosidad de alrededor de 2 veces la de la sangre humana [$37,2 \pm 5,3$ (SD) mPa s para las LOMs de 65 vol % versus $16,2 \pm 0,9$ (SD) mPa s para la sangre], lo cual no fue una diferencia significativa; la viscosidad de las LOMs de 80 y 90 vol% fue significativa-

mente más alta que la de la sangre (FIGURA 2C). El límite elástico de la LOM aumentó exponencialmente con el aumento del % de volumen (FIGURA 2D). No hubo una diferencia significativa en el límite elástico entre la sangre y la LOM de 65 vol %. También se evaluó la viscosidad de esfuerzo cero y la viscosidad de esfuerzo infinito como una función del % de volumen de la partícula (FIGURA 2, E Y F).

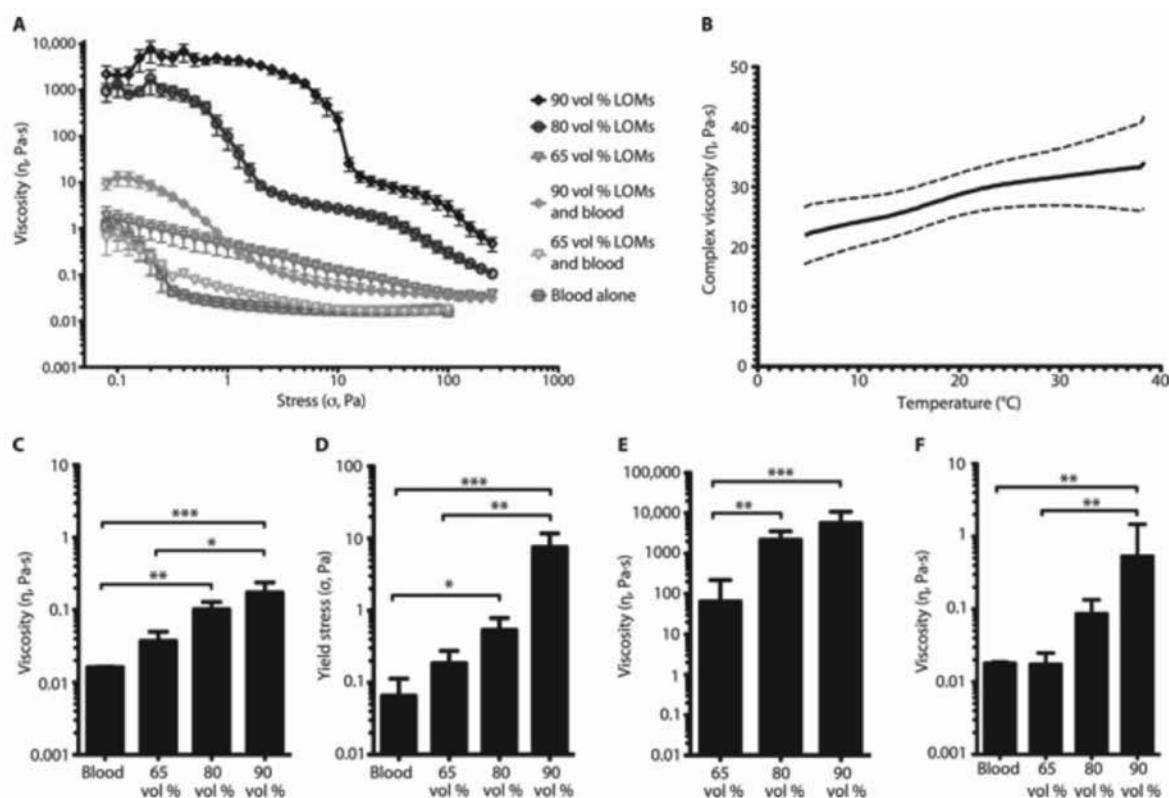


FIGURA 2. Viscosidad como una función del porcentaje de volumen de la LOM. Todas las suspensiones de LOMs estaban compuestas de DSPC y BRIJ 100. (A) Viscosidad de las suspensiones de LOMs en distintos % de volumen, sea solas o mezcladas 1:1 (relación de volumen) con la sangre durante un barrido de fuerzas (stress sweep). Los datos son

la media \pm SEM ($n = 8$ por grupo). (B) Viscosidad compleja de una suspensión de LOMs de 90% de volumen como una función de temperatura. (C) Viscosidad de suspensiones de LOMs a una tasa de corte de 2000 S^{-1} , lo que representa 100 ml/min a través de un angiocatéter calibre 14. (D-F) Límite elástico (D), viscosidad de esfuerzo cero (E), y

viscosidad de esfuerzo infinita (F) como una función del porcentaje de volumen de la LOM. De (B) a (F), los datos son medias y barras de errores que representan el CI del 95% ($n = 8$ muestras por grupo). De (C) a (F), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, prueba de Kruskal-Wallis con pruebas posteriores de comparaciones múltiples de Dunn.

Transferencia de oxígeno ex vivo

Para caracterizar la cinética de liberación del O₂ de las LOMs en fracciones variables de gas a la sangre, hemos desaturado los glóbulos rojos humanos mediante el uso de gas nitrógeno y los hemos mantenido a 37°C bajo movimiento continuo sobre una placa de agitación. Las LOMs compuestas de DSPC y BRIJ 100 se agregaron a la muestra, y se cuantificó la tasa de aumento en la concentración de oxihemoglobina. La transferencia completa de oxígeno de las LOMs a la sangre fue más veloz al utilizar un 70% de volumen [3,7 s; intervalo de confianza (CI) del 95%, 3,1 a 4,7 s] que las LOMs de 70% de volumen (71 s; CI del 95%, 68 a 75 s) ($P < 0,0001$, regresión lineal; FIGURA 3A). Dada su viscosidad, las LOMs de 90% de volumen mantuvieron una forma menos fluida y se mezclaron lentamente con la sangre, lo que explica la transferencia lenta de oxígeno.

Para evaluar el alcance con el cual se transfirió el O₂ de las LOMs a la sangre humana, hemos cuantificado el contenido de oxígeno de alícuotas de sangre humana venosa, y hemos agregado volúmenes variados de LOMs de 50% de volumen (compuestas de DSPC y BRIJ 100) a cada alícuota. El aumento del contenido de oxígeno se trazó en relación al volumen de O₂ agregado (dentro de las LOMs). La pendiente de la línea de regresión lineal fue de 0,9761 (CI del 95%, 0,8790 a 1,073) (FIGURA 3B), lo que indicó que el contenido de oxígeno de la sangre aumentó alrededor de 1 ml por cada mililitro de O₂ (encapsulado por las LOMs) que fue agregado a la muestra de sangre.

Administración de LOMs in vivo durante una ventilación hipóxica

Mediante el uso de una suspensión prototipo compuesta de DSPC y BRIJ 100 y diluida a $52,7 \pm 2,7$ (SD) ml de O₂ por decilitro de suspensión, hemos caracterizado la capacidad de las LOMs inyectadas a fin de revertir rápidamente la hipoxemia in vivo. Los conejos fueron ventilados mediante el uso de oxígeno al 11%, produciendo saturaciones arteriales de

65 a 70% sin inestabilidad hemodinámica. Luego de un período de observación de 2 minutos, las LOMs se inyectaron a mano en una vena central por el transcurso de 2 minutos, y la tasa se tituló para mantener las saturaciones objetivo de oxihemoglobina de alrededor del 90%. Las saturaciones de oxihemoglobina aumentaron y mantuvieron niveles cercanos a los normales durante la infusión de las LOMs; luego regresaron cerca del estado basal al finalizar la inyección (FIGURA 4A). De manera concurrente a estos cambios, la fracción de oxígeno en el gas exhalado transitoriamente aumentó durante la infusión (incluso excedió la fracción de gas inhalado en algunos animales) (FIGURA 4B), de manera consistente con el aumento producido en el contenido de oxígeno de la sangre arterial pulmonar. Durante algunas inyecciones rápidas, se observaron LOMs intactas en la sangre arterial. La presión media de sangre arterial aumentó durante la inducción de hipoxemia y retornó al estado basal durante la inyección de LOMs (FIGURA 4C). Sin embargo, hemos notado que la hipotensión transitoria durante las dos inyecciones se resolvió con una titulación descendente de la tasa de inyección.

Tratamiento in vivo de asfixia prolongada

A fin de evaluar la capacidad de las LOMs para sostener la oxigenación completa del cuerpo por períodos de tiempo más prolongados (> 10 min), anestesiamos e instrumentamos conejos, lo que incluyó la colocación de un tubo traqueal doblado. Luego de un período de observación con oxígeno inspirado al 21%, los conejos se asfixiaron por clampeo del tubo traqueal durante 15 min. Los animales fueron tratados con LOMs —tituladas a una tensión de oxígeno arterial mayor a 30 mmHg (suficiente para mantener la circulación nativa)²²— o a un fluido isotónico infundido a una tasa comparable. Todos los animales que experimentaron una pérdida de la circulación recibieron compresiones torácicas continuas y drogas para la reanimación pero permanecieron

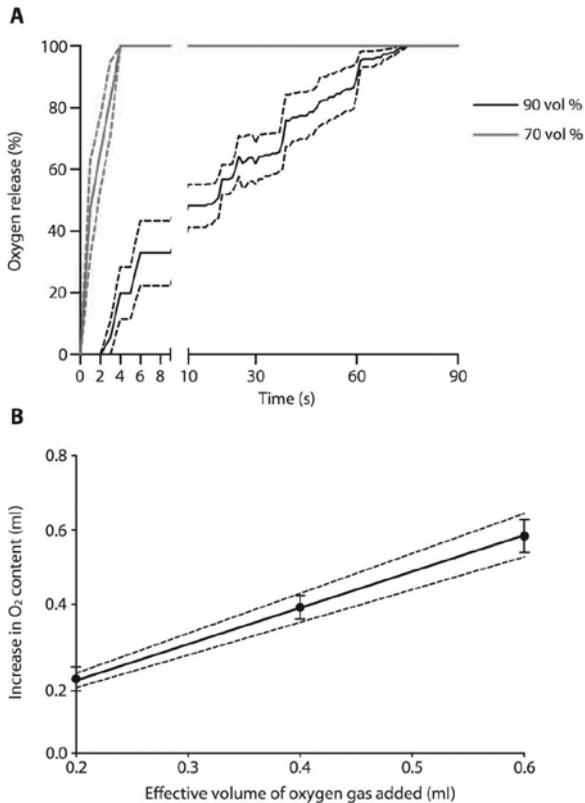


FIGURA 3. Caracterización in vitro de liberación de oxígeno de las LOMs. (A) Concentración de oxihemoglobina en el tiempo luego del agregado de las LOMs de 70 o 90% de volumen. Los datos son la media \pm SEM (n = 5 por grupo). (B) Contenido de oxígeno de muestras de sangre versus el volumen calculado de oxígeno (contenido dentro de las LOMs) agregado a cada muestra. Los datos son la media \pm SEM (n = 5 por grupo). Línea sólida; regresión lineal; línea punteada, CI del 95% de la regresión lineal.

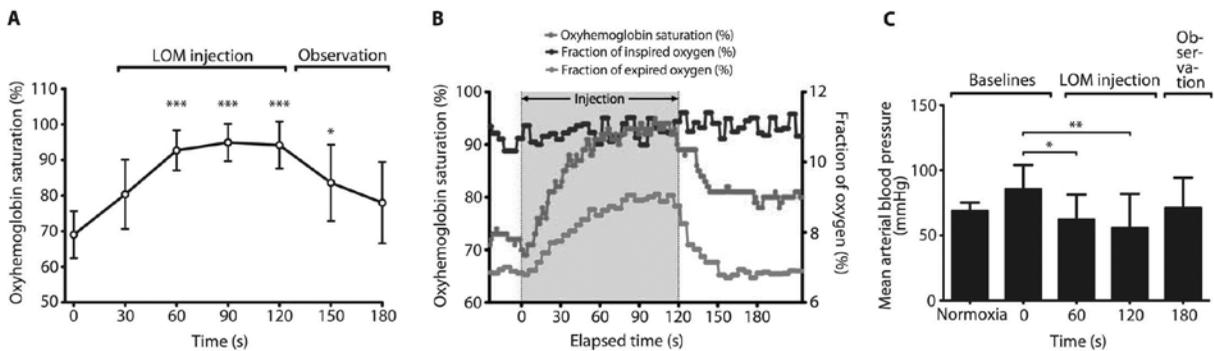


FIGURA 4. Oxigenación y respuestas hemodinámicas a inyecciones de LOMs aplicadas a mano durante la ventilación hipóxica.

(A) Saturaciones de oxihemoglobina por co-oximetría en respuesta a infusiones de LOMs durante la ventilación hipóxica. Los datos son la media \pm CI del 95% (n = 10 inyecciones). *P < 0,05, ***P < 0,001, prueba bilateral de Mann-Whitney.

(B) Saturación de oxígeno durante hipoxia inducida en conejos en respuesta a una inyección simple (n=1) de LOMs aplicada a mano durante 120 s (línea roja). La fracción de oxígeno en el gas exhalado (representativo del contenido de oxígeno alveolar durante la exhalación) se muestra como una línea verde, mientras que la fracción de oxígeno inspirado se muestra en azul.

(C) Presión media de sangre arterial durante el estado basal, inyección y períodos de observación. Los datos son la media \pm CI del 95% (n = 10 inyecciones, n= 5 animales). *P < 0,05, **P < 0,01 relativo a t = 0s (estado basal hipóxico), prueba de Friedman con prueba posterior de comparaciones múltiples de Dunn.

asfixiados durante 15 min. Los animales que sobrevivieron estuvieron acompañados por un período de observación de 90 minutos antes de ser sacrificados para el análisis de su tejido.

Los animales tratados con LOMs recibieron O₂ [$3,96 \pm 0,39$ (SD) ml/kg por minuto] a través de la infusión y fueron capaces de mantener los objetivos de oxigenación mencionados anteriormente, a pesar de la asfixia (**FIGURA 5, A Y B**). En relación a los controles, los animales tratados con LOMs demostraron acidosis metabólica disminuida, presión arterial y frecuencia cardíaca normales, y una menor incidencia de paros cardíacos (supervivencia prolongada) (**FIGURA 5, C A H**). Las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina transaminasa (ALT), que son marcadores de lesiones en el hígado, experimentaron aumentos en los animales tratados con LOMs pero aumentaron significativamente en los animales de control dentro de los 90 min de asfixia (**FIGURA 6A**). No hubo evidencia de lesión a los pulmones o de embolia pulmonar en los animales tratados con LOMs mediante marcadores de difusión de oxígeno, ventilación del espacio muerto, presión venosa central, inspección general, o histología del tejido (**FIGURA 6, B A D Y F**). No hubo un aumento significativo en el índice de hemólisis [una medida espectrofotométrica de hemoglobina libre de plasma²³] en animales tratados con LOMs y animales de control (**FIGURA 6E**). El contenido de oxígeno de las LOMs fue de $73,3 \pm 2,5$ (SD) ml por decilitro de suspensión, y la relación del área de superficie y el volumen de la población con LOMs fue de $3,83 \times 10^6 \pm 3,59 \times 10^5$ (SD) m⁻¹. Los animales en ambos grupos recibieron volúmenes comparables de fluido durante la asfixia (tratados con LOMs, $21,6 \pm 3,9$ ml/kg; de control, $18,6 \pm 3,9$ ml/kg; $P = 0,222$, Mann-Whitney). Los animales tratados con LOMs recibieron lípidos (alrededor de 0,2 g/kg).

Discusión

La hipoxemia sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre pacientes críticos y puede ser un riesgo de vida inminente. Hemos creado un fluido complejo que almacena O₂ dentro de micropartículas concentradas y puede utilizarse para administrar oxígeno en forma intravenosa al torrente sanguíneo. Este enfoque puede proporcionar oxigenación de rescate a pacientes con fallas agudas de las vías respiratorias o de los pulmones, disponiendo de tiempo para una intervención definitiva y evitar así un paro cardíaco.

Aquí demostramos que el tamaño de las LOMs puede controlarse de manera tal que una proporción muy pequeña exceda los 10 μm de diámetro, y que en algunas formulaciones esta fracción no aumentó en el tiempo, tal como puede ocurrir en emulsiones de agua y lípidos por maduración de Ostwald²⁴. Las LOMs con el tiempo de vida más estable presentaron una pérdida del 20% en 2 semanas. El tiempo de vida puede mejorarse aumentando la longitud de la cadena acil lipídica [para crear una resistencia mayor de la capa^{19,20}], agregando agentes estabilizadores, o posiblemente, liofilizando la suspensión. Pudimos fabricar LOMs que contenían hasta 90% del volumen de O₂. Una suspensión de esta concentración sería ideal para estimular la oxigenación ya que minimizaría la fase de fluidos administrados; sin embargo, estas suspensiones son excesivamente viscosas y no se mezclan bien con la sangre (pero sí lo hacen en 60 a 70% de volumen). A pesar de que bajamos la viscosidad de 50 a 75% de volumen por dilución, no se investigó el corte inicial mecánico ni otros agentes de disminución de viscosidad, tales como el manitol. Es notable cómo la viscosidad aparente de las LOMs infundidas disminuye en condiciones de corte elevado dentro del catéter, además de producir un efecto de dilución cuando se mezcla con la sangre.

Al mezclar con la sangre ex vivo, hallamos que el oxígeno se transfirió de las LOMs a la

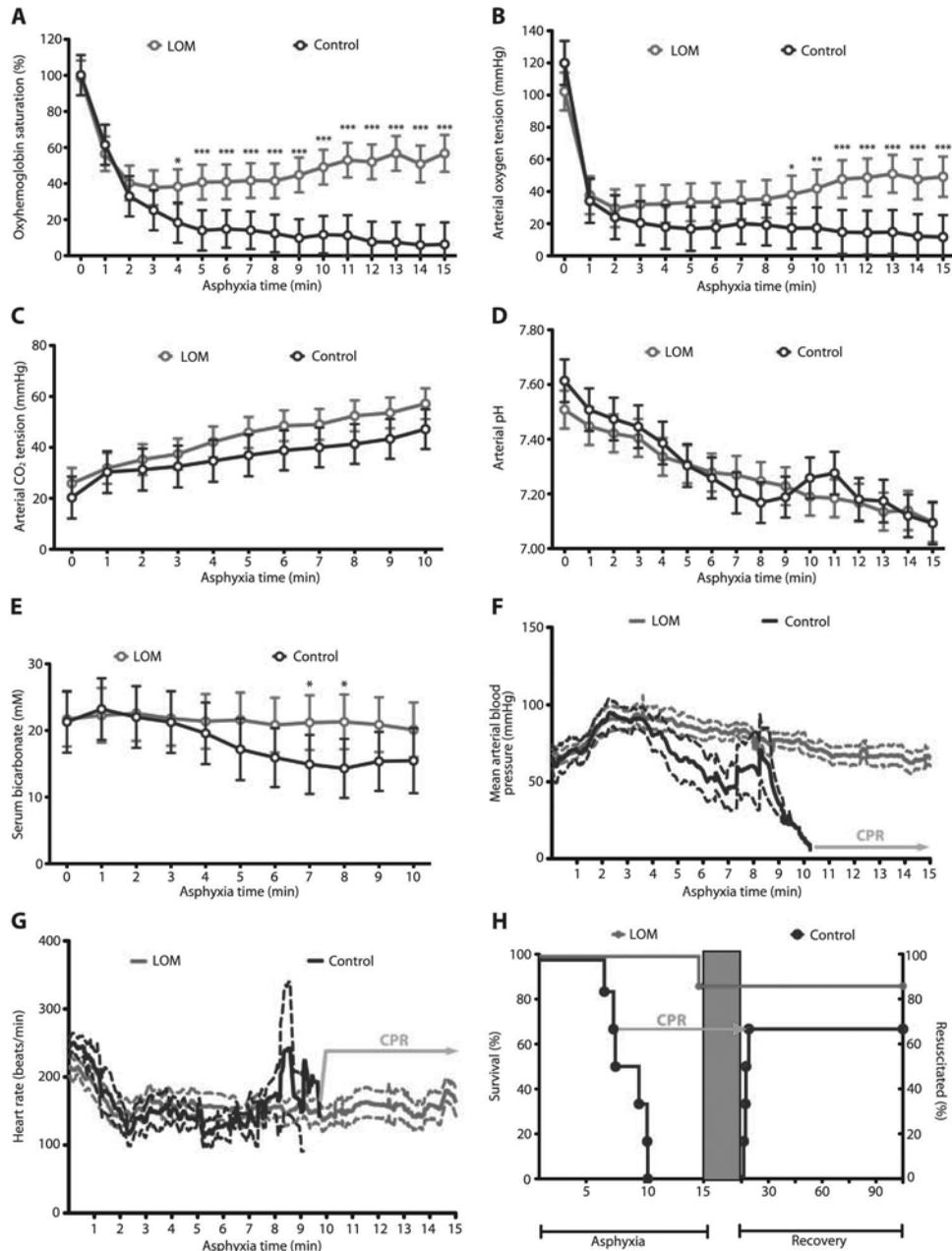
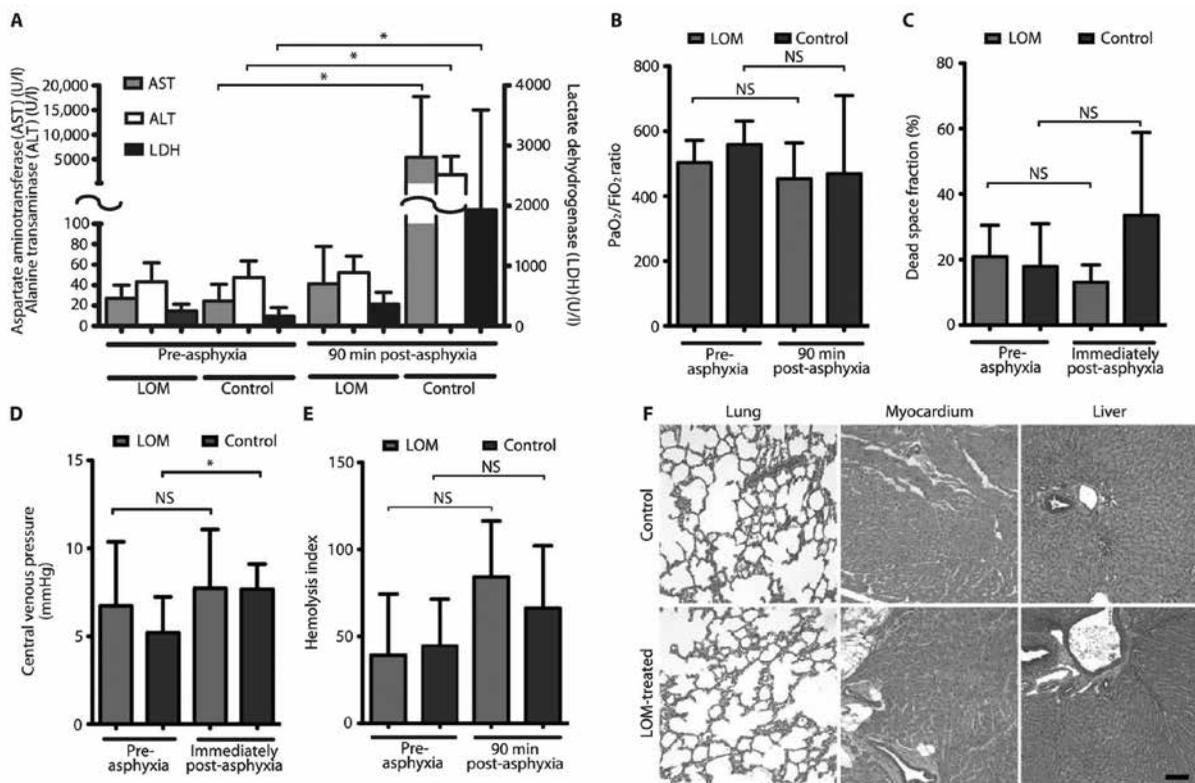


FIGURA 5. Efectos in vivo de infusión de LOMs durante la asfixia. (De A a G) Se evaluaron diversos marcadores de conejos tratados con LOMs ($n = 7$) y conejos de control ($n = 6$) durante 15 min de asfixia, incluida la saturación de oxihemoglobina (A), tensión de O₂ arterial (B), tensión de CO₂ arterial (C), PH arterial (D), niveles de bicarbonato sérico (E), presión de la sangre arterial (F), y frecuencia cardíaca (G). De (A) a (E), los datos son la media \pm CI del 95%. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (véase Materiales y métodos). En (F) y (G), los datos son la media \pm SEM. Las líneas azules fi-

nalizan a los 10,2 min porque ningún animal tratado como control tuvo circulación espontánea luego de ese tiempo y recibieron compresiones torácicas –solo reanimación cardiopulmonar (CPR) durante el tiempo restante de asfixia. (H) El gráfico de Kaplan-Meier de animales que experimentaron paro cardíaco durante la asfixia (izquierda; $P = 0,0002$, prueba de rango logarítmico), restauración de ventilación mecánica (recuadro sombreado), y recuperación y observación posterior (derecha).



les tratados con LOMs (n = 6) y en animales de control (n = 4). (C) Fracción de espacio muerto en animales tratados con LOMs (n = 6) y en animales de control (n = 4) antes e inmediatamente después de la asfixia. (D). Presión venosa central en animales tratados con LOMs (n = 6) y en animales de control (n = 4) antes e inmediatamente después de la asfixia. (E). Índice de hemolisis en los grupos tratados con LOMs (n =

5) y en los de control (n = 4). De (A) a (E), los datos son la media con barras de errores que representan CIs del 95%. *P < 0,05, prueba bilateral de Mann-Whitney. NS, no significativo. (F). Coloración de hematoxilina-eosina representativa de pulmones, miocardio e hígado de animales que experimentan un período de 15 min de asfixia seguido de un período de observación de 90 min. Barra de escala, 400 µm.

deoxihemoglobina en cuestión de segundos y que virtualmente no hubo O₂ retenido dentro de las LOMs en presencia de la deoxihemoglobina. Cuando la sangre circundante se satura completamente de oxígeno, es posible que las LOMs persistan intactas en circulación hasta que alcancen a la deoxihemoglobina, tal como se evidencia por la presencia de LOMs intactas en la circulación arterial durante las inyecciones intravenosas rápidas. Durante la ventilación hipóxica in vivo, demostramos que una inyección de LOMs revierte la hipoxemia en cuestión de segundos, y proporciona cambios inmediatos en la oximetría del

pulso y en las concentraciones medidas de oxihemoglobina. Hemos hallado una baja incidencia de hipotensión reversible durante estas infusiones rápidas de LOMs aplicadas a mano, lo cual podría estar relacionado a suspensiones no refinadas (impurezas de suspensión), toxicidad de lípidos, embolia de LOMs en arterias pulmonares —aunque no observamos alteraciones contemporáneas en la frecuencia cardíaca o en la presión venosa central— o estiramiento del miocardio. Aunque la ventilación hipóxica no ocurre a nivel clínico, el aumento en el contenido de oxígeno inhalado representa un proceso de difusión re-

versa (“*back diffusion*”), en el cual el oxígeno se difunde de la sangre arterial pulmonar oxigenada hacia el alvéolo hipóxico. Clínicamente, este efecto sería mínimo en pacientes con hipoxia debida a lesiones en los pulmones u obstrucción de las vías respiratorias, y podría ser mitigado mediante la administración de oxígeno al 100% a través del tubo traqueal.

El estudio de asfixia fue realizado con el propósito de emular un posible uso clínico de la formulación. Por ejemplo, las LOMs podrían ser infundidas por paramédicos, médicos del departamento de emergencia y de la unidad de cuidados intensivos, o por anestesiólogos, a fin de estabilizar a un paciente hipóxico durante un intento dificultoso de intubación. Hemos hallado que las LOMs proporcionaron O₂ (alrededor de 4 ml/kg por minuto) durante 15 min, suministraron el consumo total de oxígeno de los animales y disminuyeron la incidencia de paros cardíacos y lesiones a los órganos producidos a causa de la asfixia. Las infusiones de LOMs fueron bien toleradas hemodinámicamente en este modelo, posiblemente debido a una tasa más baja y controlada de la infusión. No observamos signos de embolia pulmonar, incluida la disminución en la ventilación del espacio muerto, taquicardia, hipotensión o gas libre a partir de la necropsia.

Diversos aspectos de las LOMs hacen que estas sean adecuadas para el suministro de emergencia de gas. En primer lugar, son portátiles e inyectables en las venas sin necesidad de preparación o capacitación médica previa, lo cual es ideal para el amplio uso que se les puede dar en situaciones de emergencia. El gas se transfiere de manera eficiente gracias a la relación del área de superficie elevada/volumen y a las propiedades de tipo fluido, que son importantes para su mezcla en el torrente sanguíneo venoso. Además, son limitadas en el tamaño a fin de permitir un pasaje transcápsular seguro²¹ de LOMs intactas. Al prevenir una interfaz directa entre la sangre y el O₂, las LOMs evitan la hemólisis²⁵, tal como se evi-

dencia mediante el índice bajo de hemólisis luego del experimento de asfixia. Las LOMs son eficientes transportadoras unidireccionales de oxígeno, por lo que la difusión de otros gases en la partícula se ve desfavorecida por el exceso de presión de Laplace impuesta por la capa de lípidos, lo cual impone una resistencia baja a la expulsión de gases²⁰, y por la presencia de deoxihemoglobina, la cual crea un sumidero de oxígeno. Finalmente, estas pueden fabricarse mediante el uso de excipientes que sean seguros en una inyección rápida y sean categorizados “generalmente reconocidos como seguros” (GRAS) por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. Algunos de estos excipientes se encuentran descritos en la Tabla S1.

Existen diversas limitaciones a esta técnica que pueden acotar su uso clínico. En primer lugar, el volumen de fluido debe administrarse junto con la fase de gas en la suspensión de LOMs. Aunque el volumen de gas infundido de manera rápida se une a la hemoglobina y disminuye 800 veces en volumen, la fase de fluidos permanece en circulación. En el estudio de asfixia realizado en este caso, el volumen de fluido administrado para proporcionar oxigenación durante 15 minutos sería clínicamente aceptable en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la cantidad de lípidos puede minimizarse aún más mediante el uso de sustancias alternativas, tales como dextrán²⁶, para la fabricación de las micropartículas. Es probable que esto limite el volumen total del O₂ que puede infundirse utilizando LOMs, a pesar de que estas medidas puedan tomarse a fin de aumentar el % de volumen de gas en la inyección. Hallamos que la viscosidad es una limitante en este aspecto y consideramos que será importante mejorar el perfil reológico de las LOMs concentradas. En segundo lugar, dado que las LOMs no recirculan en el cuerpo tal como lo hacen los sustitutos de la sangre, estas deben infundirse de manera continua para proporcionar oxígeno (sin embargo, esta misma propiedad hace que

sean adecuadas de manera única para revertir la hipoxemia cuando la difusión de oxígeno en los pulmones se ve deteriorada, cosa que los substitutos de la sangre no pueden realizar). El elevado volumen de consumo de oxígeno asociado a los grandes volúmenes de infusión necesarios para cumplir con este, puede limitar la aplicación clínica en tratamientos de corto plazo y en estudios de diagnóstico. Las infusiones a corto plazo, sin embargo, llenarían un vacío terapéutico importante en pacientes enfermos críticos. En tercer lugar, las LOMs no eliminan dióxido de carbono. La tasa de aumento de dióxido de carbono en ausencia de ventilación es de alrededor de 3 a 4 mmHg por minuto²⁷, disponiendo de un intervalo de tiempo para la intervención antes de que la acidosis se convierta en una situación de riesgo de vida. La hipercapnia puede tratarse temporalmente mediante el uso de soluciones *buffers*. Finalmente, dado que nuestros estudios de seguimiento fueron de duración limitada, no hemos arribado a conclusiones sobre los riesgos de las LOMs a largo plazo, lo cual incluye lesiones a los tejidos y a la sangre, evolución metabólica de los excipientes de las LOMs y lesiones de los radicales libres. Considerando la corta vida media de la infusión de las LOMs, la titulación de la tasa de infusión a tensiones de oxígeno bajas a normales puede minimizar las lesiones hiperóxicas.

Abundan las aplicaciones clínicas para las LOMs, que encapsulan O₂ de 50 a 90% de volumen. Dado que las suspensiones pueden inyectarse por vía intravenosa a fin de entregar volúmenes críticos de oxígeno durante la asfixia, estas partículas podrían disminuir la probabilidad de un paro cardíaco hipoxémico. Una inyección de LOMs puede utilizarse para tratar a pacientes con paro cardíaco, aumentando así el contenido de oxígeno circulante y mejorando la entrega de oxígeno a los tejidos. Otras aplicaciones incluyen la infusión de LOMs durante un shock hemorrágico profundo, la cual puede aumentar el conteni-

do de oxígeno circulante (incluso en casos de lesión pulmonar severa) y prolongar la “hora de oro” del trauma, o infundir LOMs inmediatamente a fin de revertir el envenenamiento severo por monóxido de carbono. La capacidad de aumentar las saturaciones venosas puede también estabilizar a los lactantes con enfermedad cardíaca congénita cianótica severa. Una aplicación no invasiva sería aplicar de manera tópica las partículas oxigenadas a fin de mejorar la cicatrización de heridas. La inclusión de otros gases en las partículas puede ampliar aún más el uso clínico de esta técnica.

Materiales y métodos

Preparación y caracterización

de suspensiones de LOMs

DSPC, DSPE-PEG2000, y DPPE-PEG5000 se obtuvieron de la compañía NOF. PEG40S, BRIJ 100, y solución de cloruro de sodio al 0,9% se obtuvieron de Sigma. El Polaxamero 188 se obtuvo de *Spectrum Chemicals & Laboratory Products*. Diferentes combinaciones de estos excipientes se muestran en la Tabla S1. Los lípidos de base (10 mg/ml) y los surfactantes fueron hidratados en cloruro de sodio al 0,9%. Las LOMs se fabricaron con un aparato especialmente diseñado que incluyó sonicación, aislamiento de tamaño por flotación y concentración por centrifugación (**FIGURA S2**).

Distribución del tamaño de las partículas

La distribución del tamaño de las partículas se determinó por oscurecimiento de la luz (Accusizer 780A, Sistemas de Dimensionamiento de Partículas). Las suspensiones de LOMs (10 µl) fueron administradas en un frasco de 30 ml revestido, bajo movimiento convectivo descendente. Para reflejar las partículas, desarrollamos un contraste de interferencia diferencial y una microscopía de fase mediante el uso de un microscopio invertido Zeiss Axiovert 200M iluminado con una fuente de luz halógena.

Microscopía electrónica de transmisión y criofractura

Las muestras se montaron sobre planchas de cobre para la técnica de doble réplica y se congelaron con nitrógeno líquido a fin de lograr un congelamiento rápido. El proceso de fractura se llevó a cabo en Balzers BAF 400T a 150 °C y un vacío de 6×10^{-7} mbar. Las muestras se grabaron a 90°C durante 90 s. Los planos de fractura expuesta fueron ensombrecidos con PT por 30 s a un ángulo de 45° y con carbono por 45 s a 2 kV y 90 mA. Las réplicas se limpiaron con varias concentraciones de NaClO, se enjuagaron en agua deionizada, y luego se reflejaron con un microscopio de transmisión electrónica JEOL 2100.

Cuantificación del comportamiento de las partículas bajo condiciones de almacenamiento

Las suspensiones concentradas de lípidos se recolectaron en tubos cónicos graduados de 13 ml sellados. Para cada combinación mostrada en la Tabla S1, se llenaron y se sellaron cinco tubos para su almacenamiento a 4 °C. La pérdida de suspensión de partículas se midió mediante la evaluación de altura de las suspensiones restantes que se encontraban dentro de cada tubo. El porcentaje de partículas originales que permaneció en cada momento determinado se calculó de la siguiente manera: (volumen restante día x) / (volumen inicial día 1).

Mediciones por reometría

Las alícuotas (2ml) de concentrado de glóbulos rojos donados por humanos y las suspensiones de LOMs a 65, 80 y 90% de volumen (n = 8 por grupo) se estudiaron con una geometría de placas paralelas de 40 mm (Instrumentos TA, AR 2000ex). La viscosidad de flujo de estado estacionario se midió como un aumento de esfuerzo de 0,1 a 10.000 μ Nm. La temperatura se mantuvo a 25 °C mediante una placa de Peltier. No se empleó una fase de acondicionamiento. También realizamos una rampa de temperatura (de 4 a 38°C) de LOMs de 90%

de volumen mediante el uso de flujo oscilatorio (1 Hz y tensión de 1%).

Estudio in vitro de cinética de transferencia de oxígeno

Se desaturó sangre humana donada (50 ml, hemoglobina 20 g/dl, pH 7,40) con gas de nitrógeno y se mantuvo a 37 °C sobre una placa caliente. Bajo agitación continua, las LOMs de 70 o 90% de volumen se agregaron a la sangre. La concentración de oxihemoglobina se monitoreó continuamente (utilizando un oxímetro COBE Spectra), y se comparó la tasa de cambios entre concentraciones por regresión lineal.

Curva de respuesta a la dosis in vitro

Las alícuotas (10 ml) de glóbulos rojos humanos se distribuyeron en tubos de ensayo de vidrio de 15 ml. La hemoglobina en estado basal, la saturación de oxihemoglobina por co-oximetría y la tensión de oxígeno se cuantificaron (por medio del Radiómetro ABL 80 Co-Ox Flex, y Radiómetro América) para calcular el contenido de oxígeno. Los volúmenes variables de LOMs de 90% de volumen se agregaron en cada tubo de ensayo, los cuales estaban invertidos, y se midió nuevamente el contenido de oxígeno. El cambio en el contenido de oxígeno se calculó para cada tubo de ensayo y se comparó entre dosis por regresión lineal. Este experimento se realizó a temperatura ambiente.

Prueba in vivo de LOMs durante ventilación hipóxica

Los siguientes protocolos fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales del Hospital de Niños de Boston. Los conejos blancos hembra de Nueva Zelanda (de 4 a 5 kg) fueron aclimatados con libre acceso a comida y agua durante 3 días antes de comenzar con el procedimiento. Los animales (n = 5; rango de peso, 4,1 a 4,8 kg) fueron sedados con una infusión de fentanilo (50 mg/kg por hora) y pancuronio inter-

mitente (0,1 mg/kg, intravenoso). La instrumentación incluyó intubación traqueal, y cánulas colocadas en la arteria femoral y en las venas. Los animales se ventilaron en modo de control de presión, una presión inspiratoria pico de 25 cm H₂O, una presión positiva de fin de espiración de 5 cm H₂O, una frecuencia respiratoria de 10 respiraciones por minuto, y una fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) de 21% (SERVO-i, Maquet Inc.). La oximetría de pulso, la frecuencia cardíaca y la presión arterial se monitorearon de manera continua (mediante el monitor de uso veterinario SurgiVet, de Smiths Medical). El análisis de gases inhalados y exhalados se realizó mediante un análisis complementario (Datex-Ohmeda, GE Healthcare). Luego de un período de observación, se indujo a la hipoxia a través de la ventilación con oxígeno al 11% mediante el uso de ventilador.

Una vez que se alcanzó el nivel estable de hipoxia (saturaciones ~ 65%), se inyectaron a mano alrededor de 80 ml de LOMS de 50% de volumen durante 120 s en la vena femoral. La tasa de inyección se ajustó para lograr saturaciones del oxímetro de pulso de > 90%. Luego de este período, se discontinuó la inyección y los animales se monitorearon durante un período adicional de 2 minutos. Los gases arteriales se extraían cada 30 s y se analizaban por co-oximetría. Luego, los animales se recuperaron con FiO₂ al 40%, y el experimento se repitió una vez por cada animal.

Prueba in vivo durante asfixia prolongada

Los conejos blancos de Nueva Zelanda (n = 13; rango de peso, 4,1 a 4,7 kg) fueron sedados, relajados, intubados (con un tubo traqueal doblado), ventilados y monitoreados, tal como se describió previamente. Para cada animal tratado con LOMs se prepararon seis jeringas de 140 ml, tal como se describió previamente, y se infundieron en paralelo con una bomba de jeringa (NE 1600, de New Era Pump Systems). Los animales fueron asfixiados mediante la colocación de una abrazadera

oclusiva en el tubo endotraqueal, y la desconexión del ventilador. Se tomaron precauciones para asegurarse que el mango del tubo endotraqueal se inflara y que los animales no hicieran esfuerzos de respiración espontánea durante el período de asfixia.

Los animales fueron tratados con infusiones de LOMs o con soluciones control. La asignación del grupo de tratamiento fue determinada por razones de conveniencia (disponibilidad del personal del laboratorio para fabricar las LOMs). Se comenzó con las infusiones de manera concurrente al inicio de la asfixia. La tasa de infusión en el grupo de LOMs comenzó a 4,5 ml/kg por minuto y se tituló en aumentos del 10% para mantener una tensión de oxígeno arterial (PaO₂) de al menos 30 mmHg, medida continuamente mediante una sonda de fibra óptica permanente (Oxford Optronix). Los animales de control recibieron infusiones de Plasma-Lyte A a una tasa equivalente a la fase acuosa, o a 1,3 ml/kg por minuto, hasta que se experimentaban los paros cardíacos, momento en el cual se detenían las infusiones. Tratamos animales en el grupo control con infusiones proporcionadas de fase fluida administrada a animales tratados con LOMs a fin de justificar cualquier efecto de reanimación que pudiera producirse por la administración de volúmenes. Utilizamos Plasma Lyte A sin los componentes de lípidos en el grupo de control en caso de que la infusión rápida de la suspensión de lípidos tuviera efectos adversos. Los animales que experimentaron paros cardíacos [definidos como presión arterial media (PAM) < 10 mmHg²⁸] recibieron compresiones torácicas continuas y drogas de soporte vital avanzado, según los lineamientos de la Asociación Americana del Corazón²⁹.

Al final del período de asfixia, la ventilación mecánica se restauró con oxígeno al 100% hasta el retorno de la circulación (en animales que recibieron compresiones torácicas) y luego se tituló de manera descendente a fin de alcanzar saturaciones arteriales de > 92%. Los animales

que lograron el retorno de circulación espontánea luego de ser liberados de la asfixia fueron tratados con cuidados intensivos estándar, incluido el soporte inotrópico (dopamina, de 2 a 10 mg/kg por minuto, por infusión intravenosa) a fin de mantener una PAM de al menos 40 mmHg durante el período de seguimiento. Se evitó la hipertermia mediante enfriamiento pasivo del ambiente (objetivo, de 34 a 35 °C). Los animales fueron sacrificados 90 min después de finalizar la asfixia para el muestreo de histología y de laboratorio.

Las medidas incluyeron el tiempo desde el inicio de la asfixia hasta el inicio del paro cardíaco y el muestreo de gas en la sangre arterial, incluida la co-oximetría tomada luego de cada minuto de asfixia; hemodinamia (frecuencia cardíaca, PAM, y presión venosa central) medida en forma continua; y relación PaO₂/FiO₂, transaminasas hepáticas, e índice de hemólisis (Roche Cobas E501, Roche Diagnostics) antes de la asfixia y 90 minutos después de esta. La fracción de espacio muerto se calculó como $V_d/V_t = (PaCO_2 - CO_2 \text{ espiratorio final}) / PaCO_2$ antes e inmediatamente después de la asfixia; ($PaCO_2$ es la tensión de dióxido de carbono arterial). El tejido fijado con formol de todos los animales fue parafinado y teñido con hematoxilina y eosina para su revisión por un patólogo (M.W.L) ciego al grupo de tratamiento.

Análisis estadístico y modelado

En la **FIGURA S1**, utilizamos ecuaciones de estimaciones generalizadas para justificar las mediciones repetidas realizadas dentro de cada réplica experimental, que son un tipo de método estadístico que se ajusta para la estructura de datos correlacionados temporalmente a fin de proporcionar estimaciones adecuadas y SEs de parámetros de regresión³⁰. En la **FIGURA 5**, A a E, la relación existente entre el resultado y la duración de la asfixia fue modelada con modelos lineales de efectos mixtos con indicador de variables en cada momento e intercepciones aleatorias para

cada animal, a fin de justificar las mediciones repetidas realizadas en los animales. Las diferencias generales entre grupos de tratamiento en el tiempo se evaluaron por términos de interacción, con diferencias de momentos específicos indicados en los gráficos. En la **FIGURA 5**, la relación existente entre PAM y el tiempo de asfixia fue modelada con un modelo lineal de efectos mixtos de “palo quebrado” (broken stick) con intercepciones aleatorias y pendientes para cada animal. El modelo permitió un cambio en la intercepción y en la pendiente a 195 s, momento en donde se minimizó el criterio de información de Akaike.

Materiales complementarios

www.sciencetranslationalmedicine.org/cgi/content/full/4/140/140ra88/DC1

Figura S1. Estabilidad y crecimiento de LOMs a diversas temperaturas de almacenamiento.

Figura S2. Aparato utilizado para la fabricación de LOMs.

Tabla S1. Combinaciones de excipientes lipídicos utilizadas en la fabricación de LOMs. Filmina S1. Cinética de transferencia de oxígeno de las LOMs a la sangre.

“This translation is not an official translation by AAAS staff, nor is it endorsed by AAAS as accurate. In crucial matters, please refer to the official English-language version originally published by AAAS.”

La AAAS (American Association for the Advancement of Science) ha autorizado al Editor en Jefe de la Revista Argentina de Anestesiología y a la Federación Argentina de Asociaciones de Anestesia Analgesia y Reanimación, la traducción al español y su reimpresión en la Revista Argentina de Anestesiología bajo la licencia Nro OP-00063360

Referencias bibliográficas

1. D. L. Bowton, P. E. Scuderi, E. F. Haponik, The incidence and effect on outcome of hypoxemia in hospitalized medical patients. *Am. J. Med.* 97, 38–46 (1994).
2. T. Kitamura, T. Iwami, T. Kawamura, K. Nagao, H. Tanaka, V. M. Nadkarni, R. A. Berg, A. Hiraide; implementation working group for All-Japan Utstein Registry of the Fire and Disaster Management Agency, Conventional and chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: A prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet* 375, 1347–1354 (2010).
3. S. J. Camarata, M. H. Weil, P. K. Hanashiro, H. Shubin. Cardiac arrest in the critically ill. I. A study of predisposing causes in 132 patients. *Circulation* 44, 688–695 (1971).
4. G. Bourne, R. G. Smith. The value of intravenous and intraperitoneal administration of oxygen. *Am. J. Physiol.* 82, 328–334 (1927).
5. R. E. Weston, L. Karel. The influence of denitrogenation on the response of anesthetized dogs to intravenously injected oxygen. *J. Clin. Invest.* 26, 837–848 (1947).
6. F. W. Tunnicliffe, G. F. Stebbing. The intravenous injection of oxygen gas as a therapeutic measure. *Lancet* 188, 321–323 (1916).
7. I. Singh, M. J. Shah. Intravenous injection of oxygen under normal atmospheric pressure. *Lancet* 1, 922–923 (1940).
8. J. R. Lindner. Microbubbles in medical imaging: Current applications and future directions. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 527–532 (2004).
9. G. M. Lanza, K. D. Wallace, M. J. Scott, W. P. Cacheris, D. R. Abendschein, D. H. Christy, M. Sharkey, J. G. Miller, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, A novel site-targeted ultrasonic contrast agent with broad biomedical application. *Circulation* 94, 3334–3340 (1996).
10. S. B. Feinstein, F. J. Ten Cate, W. Zwehl, K. Ong, G. Maurer, C. Tei, P. M. Shah, S. Meerbaum, E. Corday, Two-dimensional contrast echocardiography. I. In vitro development and quantitative analysis of echo contrast agents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3, 14–20 (1984).
11. E. Dressaire, R. Bee, D. C. Bell, A. Lips, H. A. Stone. Interfacial polygonal nanopatterning of stable microbubbles. *Science* 320, 1198–1201 (2008).
12. D. Di Carlo, D. Irimia, R. G. Tompkins, M. Toner. Continuous inertial focusing, ordering, and separation of particles in microchannels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 18892–18897 (2007).
13. R. Suzuki, T. Takizawa, Y. Negishi, K. Hagiwara, K. Tanaka, K. Sawamura, N. Utoguchi, T. Nishioka, K. Maruyama. Gene delivery by combination of novel liposomal bubbles with perfluoropropane and ultrasound. *J. Control. Release* 117, 130–136 (2007).
14. D. R. Spahn, R. van Breet, G. Theilmeier, J. P. Reibold, M. Welte, H. Heinzerling, K. M. Birck, P. E. Keipert, K. Messmer, H. Heinzerling, K. M. Birck, P. E. Keipert, K. Messmer; European Perflubron Emulsion Study Group. Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery. *Anesthesiology* 91, 1195–1208 (1999).
15. D. Looker, D. Abbott-Brown, P. Cozart, S. Durfee, S. Hoffman, A. J. Mathews, J. Miller-Roehrich, S. Shoemaker, S. Trimble, G. Fermi, N. H. Komiyama, K. Nagai, G. L. Stetler. A human recombinant haemoglobin designed for use as a blood substitute. *Nature* 356, 258–260 (1992).
16. W. W. O'Neill, J. L. Martin, S. R. Dixon, A. L. Bartorelli, D. Trabattoni, P. V. Oemrawsingh, D. E. Atsma, M. Chang, W. Marquardt, J. K. Oh, M. W. Krucoff, R. J. Gibbons, J. R. Spears; AMIHOT Investigators, Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): A prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 397–405 (2007).
17. E. J. Swanson, V. Mohan, J. Kheir, M. A. Borden. Phospholipid-stabilized microbubble foam for injectable oxygen delivery. *Langmuir* 26, 15726–15729 (2010).
18. D. H. Kim, M. J. Costello, P. B. Duncan, D. Needham. Mechanical properties and micro-structure of polycrystalline phospholipid monolayer shells: Novel solid microparticles. *Langmuir* 19, 8455–8466 (2003).
19. G. Pu, M. L. Longo, M. A. Borden. Effect of microstructure on molecular oxygen permeation through condensed phospholipid monolayers. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 6524–6525 (2005).
20. M. A. Borden, M. L. Longo. Dissolution behavior of lipid monolayer-coated, air-filled micro-bubbles: Effect of lipid hydrophobic chain length. *Langmuir* 18, 9225–9233 (2002).
21. J. R. Lindner, J. Song, A. R. Jayaweera, J. Sklenar, S. Kaul. Microvascular rheology of Definity microbubbles after intra-arterial and intravenous administration. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 15, 396–403 (2002).
22. M. P. Grocott, D. S. Martin, D. Z. Levett, R. McMorrow, J. Windsor, H. E. Montgomery. Caudwell Xtreme Everest Research Group, Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N. Engl. J. Med.* 360, 140–149 (2009).
23. W. Guder, F. da Fonseca-Wollheim, W. Heil, Y. M. Schmitt, G. Töpfer, H. Wissler, B. Zawta. The haemolytic, icteric and lipemic sample. Recommendations regarding their recognition and prevention of clinically relevant interferences. Recommendations of the Working Group on Preanalytical Variables of the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for

- Laboratory Medicine. *J. Lab. Med.* 24, 357–364 (2009).
24. P. Taylor. Ostwald ripening in emulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.* 75, 107–163 (1998).
 25. R. A. Dewall, V. L. Gott, C. W. Lillehei, R. C. Read, R. L. Varco, H. E. Warden, N. R. Ziegler. A simple, expendable, artificial oxygenator for open heart surgery. *Surg. Clin. North Am.*, 1025–1034 (1956).
 26. R. Cavalli, A. Bisazza, P. Giustetto, A. Civra, D. Lembo, G. Trotta, C. Guiot, M. Trotta. Preparation and characterization of dextran nanobubbles for oxygen delivery. *Int. J. Pharm.* 381, 160–165 (2009).
 27. J. A. Schafer, J. J. Caronna. Duration of apnea needed to confirm brain death. *Neurology* 28, 661–666 (1978).
 28. M. H. Chen, L. Xie, T. W. Liu, F. Q. Song, T. He, Z. Y. Zeng, S. R. Mo. Epinephrine, but not vasopressin, improves survival rates in an adult rabbit model of asphyxia cardiac arrest. *Am. J. Emerg. Med.* 25, 509–514 (2007).
 29. American Heart Association, 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardio- pulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: Pediatric basic life support. *Pediatrics* 117, e989–e1004 (2006).
 30. K. Y. Liang, S. Zeger. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73, 13–22 (1986).

Agradecimientos: Agradecemos a D. Cowan por su ayuda con la microscopía de luz; a A. Graham por preparar las muestras TEM de criofractura; a S. Ji por diseñar las jeringas modificadas de centrifugación; a D. Kohane por asesorarnos sobre las técnicas de fabricación; a R. Lee por asesorarnos sobre los excipientes lipídicos; a E. Libbey y J. Thompson por su ayuda en el estudio de cinética de transferencia de la sangre; a A. Nedder, M. Kelly y K. Hauser, por su ayuda con los experimentos de animales; a J. Alves, R. Castro, y M. Kellog por el análisis de muestras; a E. Harris y E. McIntosh por las ilustraciones; y a T. Kulik por la revisión del manuscrito. Financiación: Subvenciones para el Desarrollo de la Tecnología del Hospital de Niños de Boston (J.N.K.), Departamento para el Otorgamiento de Investigaciones Básicas de Defensa de EE.UU W81XWH-11-2-0041 (J.N.K.), Fundación del Corazón de Niños de Boston (J.N.K.),

Fundación de Anestesiólogos del Centro Médico del Hospital de Niños (J.N.K. and F.X.M.), y Beca de Posgrado Alexander Graham Bell del Consejo de Investigación de Ingeniería y Ciencia de Canadá (E.J.S.). Contribuciones de los autores: J.N.K concibió la idea y dirigió la fabricación de las suspensiones evaluadas in vivo, diseñó todos los experimentos, y escribió el manuscrito. L.A.S completó el experimento de estabilidad. J.N.K. y L.A.V. completaron los experimentos de viscosidad. J.N.K. y L.A.V. completaron los experimentos de cinética. J.N.K. y M.A.B. concibieron las combinaciones de lípidos utilizadas. J.N.K., M.A.B., y E.J.S. diseñaron el aparato de fabricación. J.N.K., L.A.S., J.H.R. y K.J.B. fabricaron las suspensiones y completaron los experimentos in vivo. B.K.W. y K.E.M. ayudaron con los experimentos in vivo. D.A.G. realizó los análisis estadísticos e interpretó los datos. D.C.B. realizó las imágenes TEM. M.W.L. completó los análisis de histología. M.A.B. y A.L. proporcionaron los conocimientos de la estructura de los lípidos y sus composiciones. C.B. supervisó los datos de hemolisis. F.X.M. brindó tutoría, orientación experimental y análisis y editó el manuscrito. Intereses de competencia: Las instituciones de J.N.K., M.A.B., E.J.S., L.M.T., y F.X.M. han registrado patentes sobre la composición, el proceso de fabricación y los usos clínicos de las LOMs descritos en este manuscrito.

Citas: J. N. Kheir, L. A. Scharp, M. A. Borden, E. J. Swanson, A. Loxley, J. H. Reese, K. J. Black, L. A. Velazquez, L. M. Thomson, B. K. Walsh, K. E. Mullen, D. A. Graham, M. W. Lawlor, C. Brugnara, D. C. Bell, F. X. McGowan Jr., Oxygen gas-filled microparticles provide intravenous oxygen delivery. *Sci. Transl. Med.* 4, 140ra88 (2012).

Comparación entre Propofol y Midazolam Remifentanilo TCI para intubación orotraqueal fibroscópica vigil: condiciones de intubación y tolerancia

Germán Cappa, Raúl Daniel Trotta, Martín Segalotti, Guillermo Fumagallo, Mario Ruíz, Mariano Giardina

Palabras clave: Sedoanalgesia - TCI - Propofol - Remifentanilo - Intubación endotraqueal oral fibroscópica vigil - Condiciones de intubación y tolerancia

Resumen

Introducción: La intubación fibroscópica vigil es la técnica de referencia en los casos de una intubación traqueal difícil conocida. Representa uno de los avances más importantes en el manejo de la vía aérea difícil. Este procedimiento presenta diferentes grados de impacto nódico según la etapa de la instrumentación. Por lo tanto el control preciso del grado de sedación y el ajuste de la analgesia, manteniendo la ventilación espontánea, son fundamentales. La tecnología *Target Controlled Infusion* (TCI) permite alcanzar rápidamente concentraciones en el sitio efecto (Ce) fijado previamente, sin sobrepasarlas, y así avanzar en escalones de titulación, lo que podría representar una ventaja a la hora de necesitar corregir velozmente en función del estímulo y el grado de sedación. Tanto Propofol como Remifentanilo son drogas que se ajustan por sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos a la administración en modo TCI sitio efecto.

Objetivos: Determinar si existen diferencias en las condiciones de intubación y tolerancia a la intubación oro traqueal fibroscópica vigil entre Propofol y Midazolam Remifentanilo TCI sitio efecto.

Material y métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado. Los tratamientos fueron asignados al azar; grupo 1- (P) recibió Propofol TCI sitio efecto, grupo 2 (R) recibió Midazolam Remifentanilo TCI sitio efecto. Se incluyeron 50 pacientes ASA I, II. En el grupo Propofol se inició la infusión a 2 µg/ml sitio efecto con incrementos de 0,5 µg/ml en función del estímulo de la fibroscopia y de las necesidades de sedoanalgesia, hasta lograr el grado de sedación que permitió llevar a cabo el procedimiento. En el grupo Remifentanilo se inició la infusión a 2 ng/ml sitio efecto y se incrementó de a 0,5 ng/ml en función del estímulo de la fibroscopia y de las necesidades de sedoanalgesia, hasta lograr el grado de sedación que permitió realizar el procedimiento. A este último grupo se le administró previamente Mi-

dazolam 0,04 mg/kg ev. Se dividió la intubación en 4 etapas para el análisis. Se evaluaron y registraron las variables: respuestas del paciente, presencia de tos, movimientos de extremidades, grado de sedación, porcentaje de saturación de oxígeno y valor de CO₂ posterior a la intubación. Eventos como desaturación (% Sat. O₂ < 90) laringoespasma, hipotensión (PAS / PAD < 90/40 mmHg), bradicardia (FC < 50 lat/min) y otros efectos adversos fueron relevados.

Resultados: La duración del procedimiento, el número de incrementos en la titulación de las drogas y la Ce final no fueron diferentes entre ambos grupos. La mediana y el rango de la Ce final fue para el grupo Propofol de 4,5 µg/ml (2,5-6), y para el grupo Remifentanilo de 4,5 ng/ml (3-6).

Las condiciones de intubación y tolerancia fueron significativamente mejores en el grupo Midazolam Remifentanilo, como lo muestra el análisis de la variable apertura de las cuerdas vocales $p < 0,0001$, nivel de tos $p < 0,0001$, movimiento de la cabeza y extremidades $p < 0,0001$ y las respuestas del paciente $p < 0,0001$. Los pacientes del grupo Propofol estuvieron más profundamente sedados en todas las etapas $p < 0,0001$. El porcentaje de saturación de oxígeno durante las etapas de registro fue mejor en el grupo Midazolam Remifentanilo $p = 0,002$, $p = 0,003$, $p = 0,001$. El análisis de la variable CO₂ después de intubar mostró diferencias a favor del grupo Midazolam Remifentanilo con 32 mmHg (29-47) RI (31-37), comparado con Propofol 41 mmHg (31-47) RI (33-45), $p < 0,001$.

Conclusión: A pesar de que ambos regímenes mostraron ser igualmente fáciles de titular y seguros, Midazolam 0,04 mg/kg asociado a Remifentanilo TCI sitio efecto presentaría mejores condiciones de intubación y tolerancia, mejor comportamiento ventilatorio, así como una adecuada sedación para intubación oro traqueal fibroscópica vigil que Propofol TCI sitio efecto.

Introducción

En 1966 fue fabricado el primer fibrobroncoscopio flexible basándose en las características definidas por Ikeda. La introducción del fibrobroncoscopio flexible en el campo de la Anestesiología fue en el año 1967, llevándose a cabo en dicho año la primera intubación naso traqueal fibroscópica en un paciente con enfermedad de Still¹.

Representa uno de los progresos más importantes en el abordaje de la vía aérea difícil. Actualmente es considerada la técnica de referencia en estos casos, donde la laringoscopia directa es peligrosa, inadecuada o imposible, ya que permite practicar, bajo visión directa, una rápida y atraumática intubación, incluso en los casos con importantes alteraciones anatómicas².

La Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) define Intubación difícil como la necesidad de más de 3 intentos para la intubación o más de 10 minutos para conseguirla, con un porcentaje de presentación de 1,2 a 3,8%, con una gran variabilidad en la literatura, pudiendo llegar a 13,5%. A mayor grado de dificultad en la intubación, mayor es la incidencia y severidad de las complicaciones³⁻⁴.

A pesar de que la broncofibroscopia se ha convertido en una técnica de referencia en los casos de una potencial intubación traqueal difícil conocida, hay limitaciones en el campo de la Anestesiología que condicionan el uso sistemático de la técnica, como por ejemplo, la disponibilidad de equipos y la experiencia de los operadores.

Algunas causas de vía aérea difícil son, entre otras, laringoscopia difícil (Cormack y Lehane III/IV), limitaciones del movimiento de la columna cervical, terapia radiante en cuello, carcinomas de laringe, artritis reumatoide, compresión de la vía aérea, espondilitis anquilosante, apertura oral limitada, micrognatia, estenosis de la vía aérea, tumor en la región nasofaríngea y oral, obesidad, entre otras.

La intubación fibroscópica realizada con el paciente completamente despierto presenta

malos resultados, con un pobre confort y cooperación, incrementando la aparición de dificultades técnicas y fallas en el procedimiento⁵. Sin sedoanalgesia, más de la mitad de los pacientes experimenta dolor, ansiedad, discomfort, así como tos, náuseas, taquicardia, hipertensión y hasta ritmo nodal se describen durante la endoscopia de la vía aérea sin sedación⁶. Estos eventos hacen necesaria la sedoanalgesia en todos los pacientes, y especialmente en aquellos hipertensos y coronarios, dado que el incremento en el consumo de O₂ miocárdico torna peligroso el desarrollo de eventos isquémicos perioperatorios.

En el otro extremo, llevar a cabo una intubación fibroscópica bajo anestesia general con apnea, ya sea con relajación neuromuscular o no, es particularmente peligrosa debido a las dificultades que pueden presentarse y a la prolongación de las maniobras⁷. Si la vía aérea no se asegura en 2,85 a 6 min, las reservas de O₂ serán insuficientes para mantener una adecuada oxigenación⁸. Tal como lo muestra el trabajo de Farmery y col.⁹ donde se observa que el tiempo requerido para reducir la saturación arterial de oxígeno a 85% en un adulto sano promedio desnitrogenado es 502 segundos, y en un adulto obeso es 171 segundos.

Para poder realizar la intubación fibroscópica, es esencial lograr un estado de sedación que permita adecuadas condiciones de intubación y tolerancia, manteniendo la ventilación espontánea¹⁰.

El control preciso del grado de sedación y el ajuste de la analgesia son fundamentales durante este procedimiento¹⁰.

La intubación fibroscópica vigil es una intervención que presenta diferentes grados de impacto nódico según la etapa de la instrumentación; estos cambios pueden ser rápidos e intensos y requieren de un sistema que pueda alcanzar un ajuste preciso en función del estímulo y sin sobrepasarlo. El ajuste manual de la sedación mediante bolos puede ser difícil, y bajo ciertas circunstancias peligroso, porque implica la posibilidad de generar

picos y valles farmacocinéticos y el potencial peligro de una sedación demasiado profunda, y como complicación la pérdida de la ventilación espontánea, ya sea por apnea central u obstructiva¹⁰⁻¹¹.

Propofol y/o Remifentanilo son opciones utilizadas en el contexto de la sedoanalgesia en la Anestesiología en general, y se presentan como opciones razonables en el esquema de sedación en la intubación fibroscópica vigil. Sin embargo, los regímenes de dosificación en infusión continua basados solamente en el peso del paciente no presentan concentraciones estables en el sitio efecto, dado lo complejo de la farmacocinética de cada droga. Por lo tanto, la tolerancia del paciente durante la intubación fibroscópica usando estos regímenes es altamente dependiente de la demora entre el inicio de la infusión y el comienzo del procedimiento¹².

TCI sitio efecto es una excelente manera de lograr este seguimiento en escalones de titulación ascendentes en función del estímulo, evitando el riesgo de sobre dosificación, sub dosificación y de efectos adversos que se producen cuando se hacen dosis en bolos manuales¹³⁻¹⁴. Este modo TCI permite alcanzar rápidamente concentraciones en el sitio efecto (Ce) fijado previamente, sin sobrepasarlas, y así avanzar en escalones de titulación, lo que podría representar una ventaja a la hora de necesitar corregir velozmente en función del estímulo y el grado de sedación¹⁵. Este modo logra equilibrios entre la concentración plasmática y sitio efectora entre 30 y 60 segundos, permitiendo ajustes precisos y rápidos¹⁵.

El TCI es un sistema de perfusión controlado por un microprocesador con un modelo farmacocinético específico para drogas y pacientes. El anestesiólogo define su objetivo de concentración en sitio efecto (Ce) según la situación clínica. El sitio efecto representa el desfase entre el plasma y el efecto alcanzado. Este modelo es representado por una constante de proporcionalidad KeO o su recíproco T1/2 KeO¹⁶.

Tanto Propofol como Remifentanilo son drogas que se ajustan por sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos a la administración en modo TCI sitio efecto.

Propofol (2,6 diiso-propilfenol) está estrechamente ligado a las proteínas humanas (97-98%), en particular a la albúmina y a los eritrocitos. Su metabolismo es rápido por glucoroconjugación y sulfoconjugación hepáticas. Los productos de degradación son solubles en el agua y excretados por el riñón (más del 88% de la dosis inyectada). Menos del 1% de la dosis se elimina sin metabolizar en la orina y el 2% en las heces. El volumen del compartimiento central (V1) es del orden de 15 a 20 l, y el volumen de distribución en estado de equilibrio (VdSS) está comprendido entre 150 y 700 l. El aclaramiento metabólico del Propofol es muy elevado, del orden de 25 a 35 ml/kg/min y tiene una constante de equilibrio keO 0,456 min y T1/2 keO 1,5 min.^{16, 17}. Presenta un rango de concentraciones para sedación variable (Ce 1,5 - 4,1 µg/ml aproximadamente) lo que haría necesario una titulación para adecuarse al paciente. La dosis efectiva en el 50% de los pacientes (DE 50) para la pérdida de la conciencia sería de 2,8 (2,7 - 2,9) µg/ml sitio efecto, mientras que la DE95 entre 1,5 - 4,1 µg/ml y la ausencia de respuesta a estímulos tetánicos de 5,4 µg/ml¹⁸.

Esta gran variación entre pacientes, hace de la titulación progresiva una necesidad para un manejo correcto de las diferentes circunstancias clínicas, en función de la respuesta del paciente, y el grado de estímulo que presenta^{19, 20}. Se describen efectos sobre el grado de relajación de las cuerdas vocales que podrían ser beneficiosos en el contexto de la intubación fibroscópica. Este conjunto de características, tanto farmacológicas como clínicas, convertirían al Propofol en una opción válida para la realización de sedación en general y en particular en la intubación fibroscópica vigil.

Mucho han colaborado los sistemas que actualmente se disponen (TCI) con la modificación de programas farmacocinéticos, que

agregan numerosas variables, convirtiéndolos en una forma precisa y controlada de administrar anestesia, tanto para sedoanalgesia como para la inducción de la anestesia general y/o su mantenimiento (modelo farmacocinético de Schnider). Estas características permiten ajustarse de forma precisa a la condición clínica del paciente y al estímulo que recibe, siendo esto de importancia para realizar con seguridad procedimientos que presentan diferente carga de estímulo en función del tiempo.

La alternativa de titulación progresiva de la droga permitiría disminuir la posibilidad de producción de eventos de hipoventilación y apneas tanto centrales como obstructivas, de potencial peligro en el contexto de la intubación fibroscópica en una vía aérea difícil.

Remifentanilo es un morfínomimético de acción corta, la fijación a las proteínas plasmáticas es del 70% en promedio, principalmente con la α 1-glucoproteína ácida. Su estructura química posee una unión metil-éster accesible a la acción de esterasas tisulares y hemáticas no específicas, que a diferencia de las colinesterasas no son producidas a nivel hepático. Por lo tanto presenta un metabolismo órgano independiente²⁰.

Los parámetros farmacocinéticos del Remifentanilo se caracterizan por tener un pequeño volumen de distribución, y un aclaramiento total elevado. El volumen del compartimiento central es bajo, de 5 a 7 l en el adulto, y representa la distribución inicial de la droga en la sangre y los tejidos muy vascularizados, en particular el sistema nervioso central. El volumen aparente de distribución en equilibrio está comprendido entre 20 y 40 l. La depuración total del Remifentanilo es muy elevada, de 40-60 ml/kg/min, muy superior a la de los otros morfínicos conocidos²⁰. Tiene una constante de equilibrio T1/2 keO 0,516 min. Se utiliza en un rango de concentraciones en sitio efecto para sedo analgesia de 1,5 - 4,5 ng/ml aproximadamente²¹. Administrado en modo TCI permite ajustes precisos, de forma rápida, adaptándose a las modificaciones que puedan

surgir en el contexto de la manipulación de la vía aérea, y otorga una gran versatilidad. Tiene las características de disminución de los reflejos de la vía aérea, efecto antitusígeno, analgésico potente, sedante, que podrían resultar beneficiosas en el contexto de la intubación fibroscópica vigil²². El Remifentanilo, como todo opioide potente, presenta un riesgo potencial de disminución de la ventilación, apnea y tórax leñoso. Otra característica que podría tener importancia en la intubación fibroscópica vigil es una disminución de la apertura glótica con la administración de Remifentanilo, que se ha descrito²².

Estos efectos no deseados de este opioide se pueden reducir con la administración titulada con TCI sitio efecto, administrado con programas farmacocinéticos complejos en donde múltiples variables son tenidas en cuenta.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, la hipótesis del trabajo es: Si los pacientes sometidos a sedoanalgesia con Propofol TCI sitio efecto presentarán diferentes condiciones de intubación y tolerancia a la intubación orotraqueal fibroscópica vigil, que los pacientes sometidos a sedoanalgesia con Midazolam Remifentanilo TCI sitio efecto.

Objetivos

General: Determinar si existen diferencias en las condiciones de intubación y tolerancia a la intubación orotraqueal fibroscópica vigil, entre Propofol y Midazolam Remifentanilo TCI modo sitio efecto.

Específicos: Conocer las concentraciones en sitio efecto finales para lograr el procedimiento y su número de incrementos.

Analizar si la administración de estas drogas influye sobre la duración total del procedimiento.

Evaluar la repercusión de estas drogas en la apertura de las cuerdas vocales y relajación de las estructuras glóticas.

Evaluar la tolerancia del paciente al procedimiento.

Evaluar la saturimetría y la ET CO₂ como parámetros de valoración de la ventilación del paciente durante el procedimiento.

Material y métodos

Con la aprobación del Comité de Bioética del Hospital Provincial de Rosario y la obtención del consentimiento informado de todos los pacientes antes de ser incluidos en el estudio, se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, durante un período aproximado de 4 meses (noviembre 2012 a febrero 2013). Se incluyeron 50 pacientes. Los tratamientos fueron asignados al azar según la terminación del DNI, par grupo 1 - (P) recibió Propofol TCI sitio efecto, impar grupo 2 (R) recibió Midazolam Remifentanilo TCI sitio efecto.

Criterios de inclusión:

- edad entre 18 y 65 años
- pacientes ASA I-II
- IMC menor a 35
- pacientes sometidos a anestesia general para cirugía video laparoscópica en el Hospital Provincial de Rosario
- aceptación del consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- antecedente de alergia a alguno de los fármacos que se utilizaron durante el procedimiento
- antecedentes de abuso de drogas o alcohol
- consumo crónico de benzodiazepinas o morfínicos
- cirugía de urgencia
- incapacidad de comprensión

En la sala de preanestésica se colocó un acceso venoso periférico abocath n° 18 en la región ante cubital izquierda preferentemente, a través del cual se administró una infusión de mantenimiento de solución fisiológica Cl Na 0,9% a 4 ml/kg/h con los siguientes fármacos utilizados rutinariamente: Diclofenac 75 mg, Dexametasona 8 mg, Metoclopramida 10 mg, Ranitidina 50 mg y Cefalotina 1 gr, y se regis-

traron características generales como, edad, peso, sexo, IMC, Mallampatti, distancia inter incisivos y clasificación ASA.

La preparación de la vía aérea en ambos grupos se llevó a cabo con el uso de atropina 0,4 mg ev. como antisialogogo, lidocaína 10% spray en estructuras oro faríngeas y fue completada en el momento en que se visualizó la glotis con 2,5 ml de lidocaína 2% a través del canal de trabajo del fibroscopio sobre las cuerdas vocales, y 2,5 ml debajo de las cuerdas vocales.

Al arribar a la sala de operaciones los pacientes se monitorizaron con saturación de oxígeno, presión no invasiva, electrocardiografía, capnografía, (monitor multiparamétrico Draguër infinity plus ms 18986 serie 6004013081), y les fue colocada una cánula nasal con oxígeno a 3 l/min.

Las drogas en estudio se administraron utilizando TCI sitio efecto (Base Primea, Fresenius, Brezims, France) a través del modelo farmacocinético de Schnider para Propofol y el modelo de Minto para Remifentanilo. Jeringas de Propofol 1% (fresofol fresenius Kabi) y Remifentanilo 50 µg/ml (ultiva GlaxoSmithKline).

Diseño de investigación:

Grupo Propofol: La concentración objetivo inicial sitio efecto (Ce) fue de 2 µg/ml. Durante un período de 4 minutos, contando desde el inicio de la infusión de la droga, la Ce fue titulada en incrementos progresivos de 0,5 µg/ml sitio efecto en función de las necesidades de sedo analgesia y confort del paciente. Después de cada incremento en la titulación (entendemos por titulación el aumento en la Ce de 0,5 µg/ml en el valor previamente fijado en el sistema de infusión TCI) se esperó el equilibrio entre concentraciones plasmáticas (Cp) y Ce para decidir un nuevo incremento (aproximadamente 30-60 segundos). Este trabajo de titulación se llevo a cabo en los 4 minutos iniciales hasta que se alcanzó la Ce que se consideró necesaria para lograr un adecuado ingreso del fibroscopio en la cavidad oral. A

partir de este momento se consideró iniciado el procedimiento y se evaluó la duración del mismo.

Grupo Midazolam Remifentanilo: La Ce inicial fue de 2 ng/ml, a este grupo se le adicionó previamente 0,04 mg/kg de Midazolam ev. Durante un período de 4 minutos, contando desde el inicio de la infusión de la droga, la Ce fue titulada en incrementos progresivos de 0,5 ng/ml sitio efecto en función de las necesidades de sedo analgesia y confort del paciente. Después de cada incremento en la titulación (entendemos por titulación el aumento en la Ce de 0,5 ng/ml en el valor previamente fijado en el sistema de infusión TCI) se esperó el equilibrio entre concentraciones plasmáticas (Cp) y Ce para decidir un nuevo incremento (aproximadamente 30-60 segundos). Este trabajo de titulación se llevó a cabo en los 4 minutos iniciales hasta que se alcanzó la Ce que se consideró necesaria para lograr un adecuado ingreso del Fibroscopio en la cavidad oral. A partir de este momento se consideró iniciado el procedimiento y se evaluó la duración del mismo.

Luego de estos 4 minutos iniciales y una vez alcanzada la concentración que se consideró necesaria para una adecuada sedación, tolerancia y colaboración del paciente, el fibroscopio (Olympus by type 1t30 conectado a torre de video) -con un tubo endotraqueal montado DI 7 mm (RUSCH steril) en pacientes de sexo femenino y DI 7,5 mm en pacientes de sexo masculino- fue introducido en la boca del paciente a través de un bloqueador de mordida (Olympus).

Posteriormente, en ambos grupos se llevaron a cabo los incrementos necesarios en la Ce estandarizados (aumento en 0,5 µg-ng/ml la Ce), para lograr en cada etapa una adecuada aceptación, colaboración y tolerancia del paciente. Dichos incrementos en la titulación fueron realizados por un anestesiólogo experimentado, quien se encargó del manejo del sistema de infusión TCI y de controlar y registrar las variables que se evaluaron.

Para el análisis, se dividió la secuencia de intubación en 4 etapas.

1. inicio: corresponde a los 4 minutos desde el inicio de la infusión de las drogas
2. introducción del fibroscopio en la boca del paciente
3. Anestesia tópica de la glotis y subglotis con lidocaína 2% 2,5ml y pasaje del fibroscopio entre las cuerdas vocales hasta visualizar la carina.
4. Pasaje del tubo a través de las cuerdas vocales.

Variables registradas:

El tiempo total desde la introducción del fibroscopio en la cavidad oral hasta la medición del ET CO₂ fue registrado, así como la cantidad de droga utilizada, el número de incrementos y la concentración, objetivo final sitio efecto.

El registro de las respuestas del paciente al procedimiento se evaluó permanentemente con una escala descrita por Pucher y col.²³ y se registró en la última etapa del procedimiento: 1- sin reacciones; 2- muecas faciales leves; 3- muecas faciales mayores; 4- objeción verbal; 5- movimientos de defensa de brazos, pies o cabeza.

Con un puntaje mayor a 3 en cualquier etapa o la presencia de tos persistente, se elevó la concentración Ce en el valor estipulado (incremento de 0,5 µg-ng/ml) y se esperó el equilibrio plasma- efecto antes de iniciar la manipulación nuevamente.

La presencia de tos ha sido calificada de acuerdo a la escala descrita por Grant et al.²⁴: 1- ausente, 2- leve (ligero carraspeo), 3- moderada (accesos de tos intensos pero auto limitados), 4- severa (accesos de tos intensos que no ceden y son lo suficientemente importantes como para eyectar el tubo endotraqueal).

Los movimientos de cabeza y extremidades se valoraron de acuerdo al siguiente criterio: 1- ausente, 2- leve (movimiento de manos), 3- moderado (movimiento de flexo extensión de miembros superiores), 4- severo (movimiento de lateralización de la cabeza y miembros su-

periores e inferiores)²⁴.

El nivel de alerta y sedación fue evaluado y registrado con la escala de Alerta y Sedación (OAAS) durante las 4 etapas del procedimiento²⁵.

Observación y valoración de la escala Alerta/sedación (Observer's Assessment of Alertness/ Sedation Scale)²⁵.

5. Responde fácilmente al nombre hablando en tono normal.
4. Letárgico, responde al nombre en tono normal.
3. Responde solo después de decir su nombre en voz alta y repetidamente.
2. Responde solo después de maniobras dolorosas y sacudidas.
1. No responde a maniobras dolorosas o sacudidas.

El porcentaje de saturación de oxígeno se monitorizó permanentemente y se registró en 3 etapas: 1- durante el inicio de la sedación, previo al ingreso del fibroscopio en la cavidad oral; 2- durante el procedimiento, en la topicación con lidocaína en la zona subglótica; 3- inmediatamente posterior a la intubación oro traqueal.

Por último, una vez realizada la intubación, la primera medición de ET CO₂ fue registrada y se realizó la anestesia general.

Eventos como desaturación de oxígeno (%Sat. O₂ < 90), laringoespasma, hipotensión (PAS/PAD < 90/40 mmHg), bradicardia (FC < 50 lat/min) y otros efectos adversos fueron registrados en caso de presentarse.

Causa de terminación del estudio:

Análisis interim: Tras la inclusión de un tercio de los pacientes de cada grupo, se realizó un análisis interim. En el mismo se evaluó si se habían presentado efectos desfavorables concentrados sistemáticamente en uno de los grupos. Dicho estudio se repitió al completar los dos tercios del número total de pacientes.

Análisis estadístico: Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar (DE) para las variables continuas o bien la mediana junto

con el rango (R: mínimo - máximo) y el rango intercuartílico (RI: 1° cuartil - 3° cuartil), de acuerdo a la distribución de los datos. En el caso de las variables categóricas, se presentan las frecuencias junto con los porcentajes.

Para la comparación de los valores promedios entre grupos se aplicó el test t de Student, luego de evaluar el cumplimiento del supuesto de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando no fue factible su aplicación se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. En los casos de variables categóricas se utilizaron el test χ^2 de Pearson y el test de Freeman-Halton. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Un total de 50 pacientes fueron ingresados en el estudio. No se encontraron diferencias significativas en las características generales entre grupos. (TABLA I)

Todos los pacientes fueron intubados exitosamente en el primer intento.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de incrementos en la titulación de las drogas, en la concentración sitio-efecto final, ni en la duración del procedimiento entre grupos, como se observa en la TABLA II.

El promedio de dosis acumuladas de las drogas durante el procedimiento fueron para Propofol 171,6 mg (42), y para Remifentanilo 141,6 μ g (33,6). (TABLA II)

TABLA I			
Características generales de los pacientes por grupo			
	Grupo Propofol	Grupo Midazolam Remifentanilo	Prob asociada
N° de pacientes	25	25	-
Edad (años) (promedio (DE))	42,6 (12,2)	41,8 (15,9)	0,835 ^a
Peso (kg) (promedio (DE))	73,2 (13,7)	72,3 (15,0)	0,815 ^a
Sexo (% masculino (n°))	20,0% (5)	32,0% (8)	0,333 ^b
Estado ASA (% ASA I (n°))	48,0% (12)	36,0% (9)	0,390 ^b
IMC (promedio (DE))	27,1 (4,6)	27,1 (4,8)	0,983 ^a
Mallampatti			0,064 ^c
I	48,0% (12)	28,0% (7)	
II	44,0% (11)	32,0% (8)	
III	8,0% (2)		32,0% (8)
IV	0% (0)		8,0% (2)
Distancia interincisivos (% < 3cm (n°))	16,0% (4)	16,0% (4)	1,000 ^b

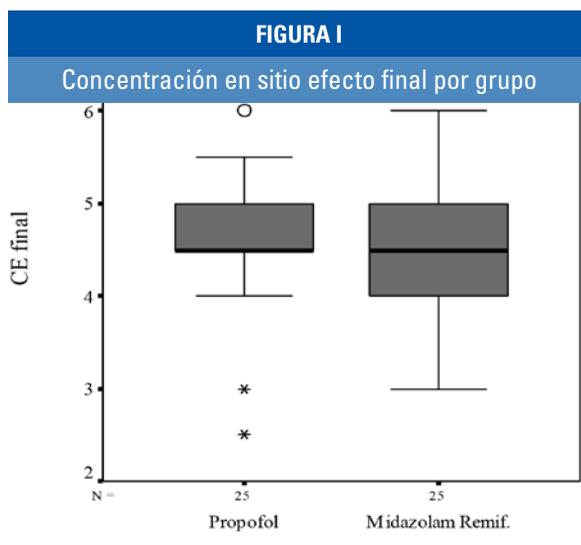
a Se utilizó el Test t para evaluar igualdad de promedios.

b Se utilizó el Test χ^2 de Pearson para comparar las proporciones entre grupos.

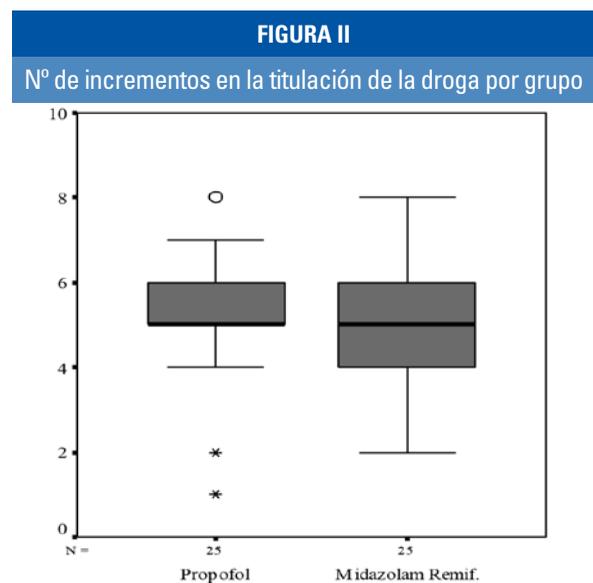
c Se utilizó el Test de Freeman-Halton para comparar las proporciones entre grupos.

TABLA II			
Titulación y concentración efecto final por grupo			
	Grupo Propofol	Grupo Midazolam Remifentanilo	Prob asociada
Nº de paciente	25	25	-
Nº de incrementos en la titulación de la droga	5 R: 1-8	5 R: 2-8	0,132 ^a
(mediana - R - RI)	RI: 5-6,5	RI: 4-6	
CE final	4,5 R: 2,5-6	4,5 R: 3-6	0,132 ^a
(mediana - R - RI)	RI: 4,5-5	RI: 4-5	
Dosis total (promedio (DE))	179,6 (42,0)	141,6 (33,6)	
Duración del procedimiento (min) (promedio (DE))	5,5 (1,1)	5,0 (1,0)	0,107 ^b

Se utilizó el Test de la U de Mann-Whitney para evaluar igualdad de medianas



En la **FIGURA I** se analiza la concentración en sitio efecto final por grupo. Se observa que los pacientes que recibieron Propofol presentaron una mediana de 4,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, el 50% de los valores en este grupo se ubicó entre 4,5 y 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los pacientes que recibieron Midazolam Remifentanilo presentaron una mediana de 4,5 ng/ml , el 50% de los valores se ubicó entre 4 y 5 ng/ml con un rango entre 3 y 6 ng/ml . El grupo Propofol presentó una menor variabilidad; sin embargo, se observan tres valores aislados, con dispersión extrema: dos inferiores de 2,5 y 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente, y uno superior de 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, alejados del resto de los valores.



En la **FIGURA II** se analiza el número de incrementos en la titulación de las drogas. Se observa que los pacientes que recibieron Propofol presentaron una mediana de 5 incrementos, el 50% de los pacientes con valores de entre 5 y 6, observándose una menor variabilidad; sin embargo, este grupo presentó tres valores aislados con dispersión extrema alejados de la agrupación del resto de los pacientes, dos inferiores de 1 y 2 incrementos, y uno superior con 8 incrementos. Los pacientes que recibieron Midazolam Remifentanilo tuvieron una mediana de 5 incrementos, el 50% de

los pacientes con valores de entre 4 y 6, observándose una mayor variabilidad, sin valores extremos aislados.

En cuanto a la tolerancia al procedimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo Midazolam Remifentanilo, como lo muestra el análisis de la variable respuestas del paciente ($p < 0,0001$) y la variable movimiento de la cabeza y extremidades ($p < 0,0001$), (TABLA III).

Las condiciones de intubación también presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo Midazolam Remifentanilo, observándose un 76% (19/25) de

pacientes con las cuerdas vocales abiertas antes de la topicación con lidocaína frente a un 8% (2/25) de pacientes en el grupo Propofol ($p < 0,0001$).

La variable tos se presentó significativamente diferente entre ambos grupos. El grupo que recibió Midazolam Remifentanilo presentó 16/25 pacientes, es decir un 64%, con ausencia de tos y ningún paciente con tos moderada, en cambio, los pacientes que recibieron Propofol (14/25), es decir 56%, presentaron tos moderada, y 1/25 (4%) tos severa ($p < 0,0001$), (TABLA III)

En el grado de sedación a lo largo del proce-

TABLA III			
Condiciones de intubación y tolerancia por grupo			
	Grupo Propofol	Grupo Midazolam Remifentanilo	Prob asociada
Nº de pacientes	25	25	-
Registros de las respuestas del paciente			<0,0001
Sin reacción	12,0% (3)	80,0% (20)	
Gestos faciales leves	60,0% (15)	20,0% (5)	
Gestos faciales mayores	28,0% (7)	0% (0)	
Movilidad de las cuerdas vocales			<0,0001
Abiertas	8,0% (2)	76,0% (19)	
En movimiento	92,0% (23)	24,0% (6)	
Nivel de tos			<0,0001
Ausente	4,0% (1)	64,0% (16)	
Leve	36,0% (9)	36,0% (9)	
Moderado	56,0% (14)	0% (0)	
Severo	4,0% (1)	0% (0)	
Movimiento de la cabeza y extremidades			<0,0001
Ausente	20,0% (5)	76,0% (19)	
Leve	44,0% (11)	24,0% (6)	
Moderado	36,0% (9)	0% (0)	

a Se utilizó el Test χ^2 de Pearson para comparar las proporciones entre grupos.

b Se utilizó el Test de Freeman-Halton para comparar las proporciones entre grupos.

1 No se presentaron las categorías Objeción verbal ni Movimientos defensivos.

2 No se presentaron las categorías Cerrándose ni Cerradas.

3 No se presentó la categoría Severo.

En movimiento

dimiento, observamos que el grupo Propofol presentó una sedación más profunda en todas las etapas, incrementándose a medida que transcurría el procedimiento, con un 68% de pacientes (17/25) que solo respondieron después de maniobras dolorosas y sacudidas, y un 24% (6/25) que no respondieron a estas maniobras en la etapa número 4, compatible con la anestesia general. En el grupo Midazolam Remifentanilo, la totalidad de los pacientes se mostró cooperativo, con respuesta a la orden simple como ventilar o apertura ocular ($p < 0,0001$), (TABLA IV)

La FIGURA III muestra el valor de dióxido

de carbono espirado después de intubar. Se observa que los pacientes que recibieron Midazolam Remifentanilo presentaron una mediana de 32 mmHg, el 50% de los valores se encuentran agrupados entre 31 y 37 mmHg, con un paciente aislado con un valor de 47 mmHg. En este grupo se encuentra una menor variabilidad, con una mayor agrupación de los valores en torno a la mediana.

Los pacientes que recibieron Propofol presentaron una mediana de 41 mmHg, el 50% de los valores se encuentran entre 33 y 45 mmHg. En este grupo se observa una mayor variabilidad de la distribución de los valores.

TABLA IV

Escala de sedación/alerta, en las distintas etapas, por grupo

	Grupo Propofol	Grupo Midazolam Remifentanilo	Prob asociada
N° de pacientes	25	25	-
Etapa 1			<i><0,0001</i>
Responde sólo después de su nombre en voz alta y repetidamente.	20,0% (5)	0% (0)	
Letárgico, responde al nombre en tono normal.	76,0% (19)	28,0% (7)	
Responde fácilmente al nombre hablando en tono normal	4,0% (1)	72,0% (18)	
Etapa 2			<i><0,0001</i>
Responde sólo después de maniobras dolorosas y sacudidas.	16,0% (4)	0% (0)	
Responde sólo después de su nombre en voz alta y repetidamente.	64,0% (16)	0% (0)	
Letárgico, responde al nombre en tono normal.	20,0% (5)	56,0% (14)	
Responde fácilmente al nombre hablando en tono normal.	0% (0)	44,0% (11)	
Etapa 3			<i><0,0001</i>
Responde sólo después de maniobras dolorosas y sacudidas.	60,0% (15)	0% (0)	
Responde sólo después de su nombre en voz alta y repetidamente.	36,0% (9)	4,0% (1)	
Letárgico, responde al nombre en tono normal.	4,0% (1)	88,0% (22)	
Responde fácilmente al nombre hablando en tono normal.	0% (0)	8,0% (2)	
Etapa 4			<i><0,0001</i>
No responde a maniobras dolorosas ni sacudidas.	24,0% (6)	0% (0)	
Responde sólo después de maniobras dolorosas y sacudidas.	68,0% (17)	0% (0)	
Responde sólo después de su nombre en voz alta y repetidamente.	8,0% (2)	8,0% (2)	
Letárgico, responde al nombre en tono normal.	0% (0)	88,0% (22)	
Responde fácilmente al nombre hablando en tono normal.	0% (0)	4,0% (1)	

Se utilizó el Test de Freeman-Halton para comparar las proporciones entre grupos.

FIGURA III

Valor de ET CO₂ (mmHg) luego de intubar, por grupo

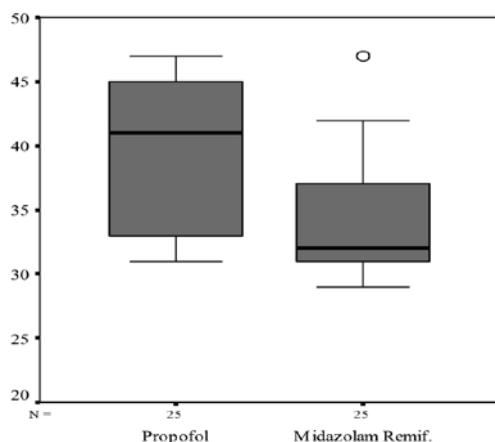


FIGURA IV

Porcentaje de saturación en los distintos momentos de evaluación, por grupo

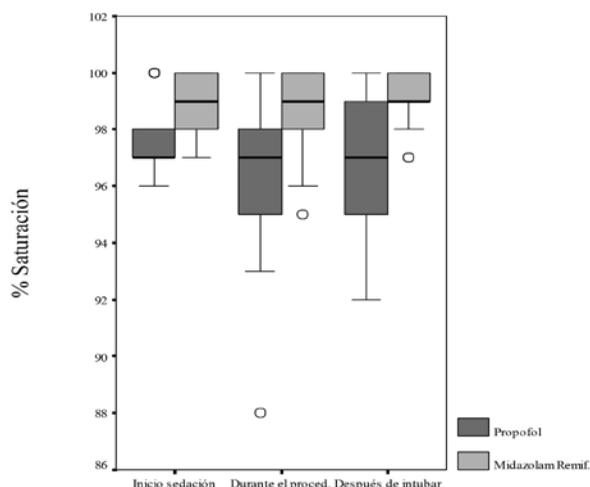


TABLA V

Evaluación de la saturación arterial de oxígeno durante el procedimiento, y CO₂ espirado después de intubar

	Grupo Propofol	Grupo Midazolam Remifentanilo	Prob asociada
Nº de pacientes	25	25	-
Valor de la ET CO ₂ después de intubar (mmHg)	41 R: 31-47	32 R: 29-47	0,001
(mediana - R - RI)	RI: 33-45	RI: 31-37	
% Saturación durante el inicio de la sedación	97 R: 96-100	99 R: 97-100	0,002
(mediana - R - RI)	RI: 97-98	RI: 98-100	
% Saturación durante el procedimiento	97 R: 88-100	99 R: 95-100	0,003
(mediana - R - RI)	RI: 95-98	RI: 98-100	
% Saturación después de intubar	97 R: 92-100	99 R: 97-100	0,001
(mediana - R - RI)	RI: 95-99	RI: 99-100	

Se utilizó el Test de la U de Mann-Whitney para evaluar igualdad de medianas. b Se utilizó el Test t para evaluar igualdad de promedios

El porcentaje de saturación de oxígeno durante el procedimiento mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo Midazolam Remifentanilo en los tres momentos que se determinaron para su registro: durante el inicio de la sedación ($p = 0,002$), durante el procedimiento ($p = 0,003$) y después de intubar ($p = 0,001$) (TABLA V). Observando diferencias en el rango de saturaciones, encon-

trando en el grupo Propofol rangos más amplios en todas estas etapas. Se puede ver en la FIGURA IV una tendencia en el grupo Midazolam Remifentanilo a mantener un mayor porcentaje de saturación en las etapas, con una agrupación de los valores más estrecha y rangos menos variables; la mediana fue de 99% en las tres etapas. En el grupo Propofol se observa una tendencia a mantener saturaciones algo

menores con rangos más amplios, incrementándose este rango significativamente a medida que transcurrió el procedimiento. La mediana fue de 97% en las tres etapas. El porcentaje de saturación más bajo en el grupo Remifentanilo fue de 95%, mientras que en el grupo Propofol este valor fue de 88%.

Un paciente en el grupo propofol presentó un episodio de desaturación transitoria de oxígeno de 88% en el contexto de una obstrucción de la vía aérea superior, que revirtió con maniobras de desobstrucción, con tracción mandibular por un ayudante, sin necesidad de suspender el procedimiento ni de ventilar con bolsa y máscara, recuperando una saturación de 95%.

Un paciente en el grupo Propofol presentó un episodio de hipotensión arterial transitoria (87/37 mmHg) que respondió a una carga de solución fisiológica de 200 ml. No se registraron otros eventos.

Discusión

Los resultados de nuestro trabajo demostraron que Midazolam Remifentanilo administrado mediante TCI sitio efecto presentó mejores condiciones de intubación y tolerancia, mejor comportamiento ventilatorio, así como una adecuada sedación para intubación oro traqueal fibroscópica vigil en comparación con Propofol TCI sitio efecto.

La amplia variabilidad interindividual en las Ce descritas en la literatura para alcanzar diferentes grados de sedación hace dificultoso predecir exactamente los niveles de concentración-objetivo requeridos, sin el riesgo de sobre dosificar o sub dosificar²⁶⁻¹⁵.

En nuestro trabajo, las Ce finales y el número de incrementos en la titulación de las drogas fueron similares entre grupos (**Tabla II**), con una mediana necesaria para la intubación oro traqueal fibroscópica vigil de 4,5 µg/ml (2,5-6) para Propofol y 4,5 ng/ml (3-6) para Remifentanilo. Algo superior a las Ce finales de los trabajos de Rai y col.¹⁰, quienes demostraron que Remifentanilo 3 ng/ml (2,8-3,5)

presentó mejores condiciones de intubación y tolerancia que Propofol 1,3 µg/ml; o Lallo y col.¹², quienes encontraron necesaria una Ce final de Propofol de $3,9 \pm 1,4$ µg/ml y Remifentanilo $2,4 \pm 0,8$ ng/ml para intubación naso traqueal fibroscópica vigil en pacientes sometidos a cirugía de cáncer otorrinolaringológico. Song y col.²², en un estudio describe que la Ce final óptima de Midazolam Remifentanilo TCI para intubación naso traqueal fibroscópica “suave” es de 3,38 ng/ml (2,90-3,46). Tsai y col.²⁷ evaluaron la efectividad de la dexmedetomidina en infusión continua comparado con Propofol TCI como esquemas de sedación para intubación naso traqueal, encontrando que la dexmedetomidina mejora las condiciones de intubación y tolerancia que Propofol a una Ce final de 3,6 µg/ml.

Una hipótesis es que, en nuestro trabajo se llegaron a Ce mayores comparado con los trabajos mencionados debido a la ruta de acceso del fibroscopio flexible; que en nuestro trabajo fue vía oral, y no naso traqueal como en los mencionados previamente. Existen pocos reportes que evalúan tolerancia vía oral. Esta es una ruta de abordaje más reflexógena y estimulante que la nasal, debido al contacto y apoyo sobre paladar blando, pilares amigdalinos, base de la lengua, pared posterior de la faringe, y a la mayor angulación del fibroscopio sobre la base de la lengua para visualizar las cuerdas vocales.

Se encuentra escasa bibliografía en la cual se utilice Remifentanilo TCI para sedación y analgesia en otros contextos clínicos. En éstos, las Ce finales fueron algo inferiores pero en relación a nuestros resultados, 2,5 ng/ml para insertar la máscara laríngea en voluntarios sanos vigiles²⁸, 2,8 ng/ml para litotripsia extra corpórea²⁹; 0,3 ng/ml para sedación y ansiolisis sin significativos efectos adversos durante la anestesia espinal¹⁵.

El tiempo necesario para intubar la tráquea no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos en nuestro trabajo, con una duración promedio para el grupo Propofol

de 5,5 min (1,1), y para el grupo Remifentanilo de 5,0 min (1,0) ($p = 0,107$) (Tabla II). Estos tiempos de duración del procedimiento son similares a los encontrados por Lallo y col.¹², grupo Propofol de 5,3 (1,9) min, grupo Remifentanilo 5,0 (1,5), y Song y col.²² con 6,1 (4,8-7,3) min con Remifentanilo TCI.

El grupo que recibió Midazolam Remifentanilo presentó significativas mejores condiciones de intubación y tolerancia. En este grupo estuvo sin reacciones el 80% (20/25) de los pacientes ($p < 0,0001$) y un 76% (19/25) sin movimientos ($p < 0,0001$). En el grupo Propofol, 12% (3/25) de los pacientes se mostró sin reacciones, un 28% (7/25) con gestos faciales mayores y 36% (9/25) de este grupo con movimientos moderados de extremidades (Tabla III). Rai y col.¹⁰ encontraron resultados similares, con mejores condiciones de intubación y tolerancia en el grupo Midazolam Remifentanilo. Por su parte, en el trabajo de Lallo y col.¹² no fueron estadísticamente significativas las diferencias encontradas.

Se desprende del análisis de nuestros datos, que la apertura de las cuerdas vocales previa a la topicación con anestésico local fue marcadamente diferente, con 76% (19/25) de los pacientes con las cuerdas vocales abiertas en el grupo Midazolam Remifentanilo, mientras que solo el 8% 2/25 en el grupo Propofol ($p < 0,0001$) (TABLA III). En el trabajo de Lallo y col.¹² evaluaron la movilidad de las cuerdas vocales con las mismas drogas, encontrando resultados similares a los nuestros, demostrando con Remifentanilo 60% de los pacientes con las cuerdas vocales abiertas, y con Propofol el 33%. Este mayor grado de apertura glótica en el grupo que recibió el opioide no era esperado, dado el cierre relativo de las cuerdas vocales que se le atribuye a este grupo de drogas³⁰. Esto quizás podría tener que ver con posibles diferencias en la sensibilidad entre los músculos intrínsecos laríngeos a los anestésicos intravenosos³¹, pero este análisis escapa a este trabajo.

El grado de apertura glótica es un dato de

relevancia porque permite el pasaje, con mayor facilidad, del fibroscopio y del tubo endotraqueal, dado que una de las dificultades en el procedimiento es el choque del tubo con las cuerdas vocales y el aritenoides derecho. Por lo tanto una mayor exposición glótica, con aumento del espacio entre cuerdas, mejora el pasaje del tubo endotraqueal.

La tos es un evento que, de presentarse, puede complejizar el manejo y el éxito de la intubación fibroscópica vigil, debido a que cada acceso de tos moviliza las estructuras laríngeas y traqueales, desplaza secreciones y empeora la visualización. Puede producir además alteraciones ventilatorias y hasta desplazar el tubo endotraqueal.

En nuestro trabajo, los pacientes que recibieron Midazolam Remifentanilo se comportaron marcadamente diferente en cuanto a la presencia de tos, con un 64% (16/25) de pacientes en los que la tos estuvo ausente, y un 36% (9/25) que tuvo tos leve. Los pacientes que recibieron Propofol, no solo tuvieron más tos, sino que además ésta se presentó en forma más severa, con un 56% (14/25) de pacientes con tos moderada, y 4% (1/25) tos severa ($p < 0,0001$) (TABLA III). Estas diferencias pueden ser atribuidas a las propiedades antitusivas de los opioides, junto con el efecto de disminución de los reflejos de la vía aérea superior y a su acción analgésica potente³². En el trabajo de Lallo y col.¹², si bien los pacientes que recibieron Remifentanilo TCI presentaron en un mayor porcentaje ausencia de tos comparados con los pacientes que recibieron Propofol, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Esta discrepancia con nuestro trabajo en la variable tos podría estar relacionada con las mayores Ce final del opioide en nuestro trabajo, con una mediana de 4,5 ng/ml comparado con $2,4 \pm 0,8$ ng/ml en el trabajo de Lallo y col.¹², observando un mayor efecto analgésico y antitusígeno dosis dependiente³³.

Los pacientes del grupo Midazolam Remifentanilo estuvieron menos sedados en cada una de las etapas del procedimiento, según la

escala de alerta y sedación ($p < 0,0001$) (**TABLA IV**); estando tranquilos, cooperativos, respondiendo a órdenes simples como apertura ocular o ventilación profunda a la demanda. Los pacientes del grupo Propofol estuvieron más profundamente sedados desde el inicio y en cada etapa del procedimiento, con un 24% (6/25) de los pacientes que no respondió a maniobras dolorosas o sacudidas en la etapa número 4 (**TABLA IV**).

Estos resultados no sorprenden, dado que la mediana de C_e final de 4,5 $\mu\text{g/ml}$ para Propofol es una concentración que podría asociarse con la anestesia general, como lo muestran Vuyk y col.³⁴ y Milne y col.¹⁸ en sus trabajos, donde se observa que la concentración efecto que en el 50% de los pacientes (Ec_{50}) produce pérdida de la conciencia es de 2,8 $\mu\text{g/ml}$, la Ec_{95} entre 1,5- 4,1 $\mu\text{g/ml}$ y la ausencia de respuesta a estímulos tetánicos fue de 5,4 $\mu\text{g/ml}$.

Por su parte Schnider y col.³⁵, siguiendo el modelo de la edad del paciente en relación a la farmacocinética, evaluó la concentración sitio efecto para la pérdida de la conciencia en función de la edad. Estos autores observaron que la C_e para la pérdida de la conciencia fue de 2,4 $\mu\text{g/ml}$ a los 25 años, 1,8 $\mu\text{g/ml}$ a los 50 años y 1,2 $\mu\text{g/ml}$ a los 75 años en voluntarios sanos. Estas amplias variaciones en la pérdida de conciencia con Propofol tendrían que ver, por un lado, con la variabilidad interindividual, y por el otro con las diferencias entre trabajos para definir la variable pérdida de la conciencia.

Mantener la ventilación espontánea efectiva es un estándar de cuidado y un parámetro de seguridad durante el procedimiento. Como se puede ver en la **TABLA V**, el porcentaje de saturación de oxígeno fue mayor en el grupo que recibió Remifentanilo, con diferencias estadísticamente significativas a favor de este ($p = 0,002$ al inicio del procedimiento, $p = 0,003$ durante el procedimiento y $p = 0,001$ después de intubar). Los pacientes que recibieron Propofol TCI presentaron valores de saturación inferiores en todas las etapas, así como rangos

de saturación más amplios, entre 88-100% durante el procedimiento, y 92- 100% luego de la intubación.

A pesar de que esté descrito que los opioides en general y el Remifentanilo en particular disminuyen la ventilación minuto³⁶, no encontramos traducida esta disminución en los registros de saturaciones y medición de CO_2 espirado. Esto quizás tenga que ver en parte con la forma de administración mediante TCI sitio efecto en forma escalonada.

Tanto en el trabajo de Lallo y col.¹² como Rai y col.¹⁰, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de saturación de oxígeno entre grupos. Esto puede estar relacionado con que las C_e finales en los trabajos mencionados fueron menores a las nuestras, y esto se tradujo, sobre todo para el grupo Propofol, en un mejor comportamiento ventilatorio.

El CO_2 espirado después de intubar se evaluó como parte del comportamiento ventilatorio, presentando concentraciones de CO_2 mayores en el grupo Propofol 41 mmHg (31-47) rango intercuartílico 33-45 mmHg, que el grupo Remifentanilo 32 mmHg (29-47), rango intercuartílico 31-37 mmHg $p < 0,001$ (**TABLA V**). Estos valores son congruentes con la mayor profundidad en la sedación en el grupo Propofol, junto con los menores valores de saturación, expresando una reducción mayor de la ventilación minuto comparado con los pacientes que recibieron Remifentanilo.

Un análisis adicional que podríamos hacer es que, teniendo en cuenta el grado de sedación que presentaron los pacientes que recibieron Midazolam Remifentanilo, en donde todos estuvieron cooperativos, en caso de presentarse una reducción del porcentaje de saturación de oxígeno asociada a bradipnea, ésta podría subsanarse ordenando al paciente incrementar la profundidad y la frecuencia respiratoria.

Otro factor de seguridad que podríamos agregar, es que tanto el Midazolam como el Remifentanilo son drogas que tienen su antagonista farmacológico (Flumazenil y Naloxona

respectivamente), que puede usarse en caso de tener que interrumpir el efecto rápidamente; en cambio, Propofol no presenta un antagonista farmacológico conocido.

En nuestro trabajo ambos regímenes fueron seguros, sin efectos hemodinámicos ni respiratorios mayores, excepto por dos pacientes del grupo Propofol. Uno de ellos presentó hipotensión arterial transitoria leve (87/37 mmHg) que revirtió fácilmente con una carga de cristaloides, y otro paciente que presentó apnea obstructiva con un episodio de desaturación de oxígeno transitoria moderada (88% saturación), que requirió de maniobras de desobstrucción manual con tracción mandibular, sin necesidad de suspender el procedimiento ni ventilar, y que revirtió rápidamente.

Conclusión

La sedoanalgesia ajustada para maximizar el confort del paciente, mientras se mantiene una adecuada ventilación espontánea ciertamente parece ser la mejor opción clínica para la intubación fibroscópica vigil.

Ambos regímenes mostraron ser igualmente fáciles de titular, seguros y rápidos. Sin embargo la combinación de Midazolam 0,04 mg/kg asociado a Remifentanilo TCI sitio efecto, presentaría mejores condiciones de intubación y tolerancia, mejor comportamiento ventilatorio, así como una adecuada sedación para intubación oro traqueal fibroscópica vigil, que Propofol TCI sitio efecto.

Referencias bibliográficas

1. Stiles CM, Stiles QR, Denson JS. A flexible fiberoptic laryngoscope, JAMA 1972; 221 (11): 1246-7 1972.
2. Botana M, Fernández- Villar A, Leiro V, et al. Intubación traqueal guiada por fibroscopio en pacientes con vía aérea difícil. Factores predictores del resultado. Medicina Intensiva 2009; 33 (2): 68-73.
3. Caplan RA, Benumof JL, Berry FA, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway. An update report by American Society of Anesthesiologists. Task force on management of the difficult airway. Anesthesiology 2003; 98: 1269-77.
4. El Gazouri RA, Mc Carthy RJ, Tuman KJ, et al. Preoperative airway assessment: predictive value of a multivariate risk index. Anesth & Analg 2001; 82:1197-204.
5. Ovassapian A, Yelich SJ, Dykes MH. Fiberoptic nasotraqueal intubation incidence and causes of failure. Anesth & Analg 1983; 87:723-7.
6. Woodall NM, Hawood RJ, Barker GL. Complications of awake fibreoptic intubation without sedation in 200 healthy anesthetist attending a training course. Br J Anesth 2008; 120 (6): 850-5.
7. Erb T, Hampl K, Schürch M, et al. Teaching use of fiberoptic intubation in anesthetized spontaneously breathing patients. Anesth & Analg 1999; 89: 1292-5.
8. McNamara MJ, Hardman JG. Hypoxaemia during open-airway apnoea: a computational modeling analysis. Anaesthesia 2005; 60: 741-46.
9. Farmery AD, Roe PG. A model to describe the rate of oxyhaemoglobin desaturation during apnoea Br J Anesth 1996; 76: 284-91.
10. Rai M, Parry T, Dombrovskis A. Remifentanil TCI vs Propofol TCI for conscious sedation for awake fibreoptic intubation: a double blinded randomized controlled trial. Br J Anaesth 2008; 100 (1): 125-30.
11. Bourgain JL, Billard V, Cros M. Pressure support during fibreoptic intubation under propofol anaesthesia. Br J Anaesth 2007, 98 (1):136-40.
12. Lallo A, Billard V, Bougain J. A comparison of propofol and remifentanil TCI to facilitate fiberoptic nasotraqueal intubation. Anesth & Analg vol. 108 N°3 March 2009.
13. Janzen PR, Hall WJ, Hopkins PM. Setting targets for sedation with a target controlled propofol infusion, Anaesthesia 2000; 55: 666-9.
14. Hunt-Smith J, Donaghy A, Leslie K; et al. Safety and efficacy of Target Controlled Infusion (diprifusor) vs Manually Controlled Infusion of Propofol for Anaesthesia. Anaesth Intensive Care 1999; 27: 260-64.
15. Byun S, Hwang D, Hong S. Target controlled infusion of remifentanil for conscious sedation during spinal anaesthesia. Korean J Anesth 2011 September 61 (3): 195-200.

16. Sepúlveda Voullieme P. Drogas en TIVA; La Anestesia Intravenosa II, actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias; edición 2006; Santiago de Chile; pag. 45-57.
17. Barakat A, Sutcliffe N, Schwab M. Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models; *Anesthesia* 2007 vol. 62; 661-6.
18. Milne SE, Troy A; Irwin MG; et al. Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth* 2003 90 (2): 127-31.
19. Hiroko I; Nishihara N, Nagata O, et al. Individual Effect-Site concentrations of Propofol are Similar at Loss of consciousness and at Awakening. *Anesth & Analg* 2005; 100: 107-10.
20. Sepúlveda Voullieme P. Titulación al Sitio Efecto, Experiencias Prácticas; La Anestesia Intravenosa II, actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias; edición 2006; Santiago de Chile; pag. 209-216.
21. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. Model development. *Anesthesiology* 1997; 10: 244-51.
22. Song JW, Kwak YL, Lee JW, et al. The optimal effect site concentration of remifentanyl in combination with intravenous midazolam and topical lidocaine for awake fiberoptic nasotracheal intubation in patient undergoing cervical spine surgery. *Minerva Anesthesiol* 2012 vol 78; N°5: 521-6.
23. Puchner W, Egger P, Pühringer F, et al. Evaluation of remifentanyl as single drug for awake fiberoptic intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 350-4.
24. Grant S, Noble S, Woods A, et al. Assessment of intubating conditions in adults after induction with propofol and varying doses of remifentanyl. *BJA* 1998; 81: 540-3.
25. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J. Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51.
26. Quinart A, Nouette-Gaulain K, Pfeiff R, et al: Target-controlled infusion of propofol for intraoperative sedation: determination of effect-site concentration and assessment of bispectral index, *Ann Fr Anesth Reanim* jul; 23(7): 675-80.
27. Tsai C, Chu K, Chen T, et al: A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol Target controlled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. *Anesthesia* 2010; 65: 254-59.
28. Lee MC, Absalom AR, Menon DK, et al: Awake insertion of the laryngeal mask airway using topical lidocaine and intravenous Remifentanyl. *Anesthesia* 2006; 61: 32-5
29. Cortinez L, Muñoz HR, De la Fuente R, et al: Target controlled infusion of remifentanyl or fentanyl during extra-corporeal shock-wave lithotripsy. *Eur. J. Anesthesiol* 2005; 22: 56-61.
30. Bennet JA, Abrams JT, Van Riper DF, et al: Difficult or impossible ventilation after sufentanyl induced anesthesia is caused primarily by vocal cord closure. *Anesthesiology* 1997; 87: 1070-4.
31. Iwasaki H, Ohmori H, Yamahuchi M, et al: Differential effects of propofol, thiamylal and ketamine on the cricothyroid and posterior cricoarytenoid muscles of the canine larynx. *Can. J. Anesth.* 1996; 43: 39-43.
32. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al: The effect of Remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anest & Anal.* 2000; 90: 161-7.
33. Hay L, White JM, Bochner F, et al Antinociceptive effects of high dose Remifentanyl in female methadone maintained patients. *Eur J. Pain* 2008, oct; 12(7): 926-33.
34. Vuyk J, Engbers FH, Lemmens HJ, et al. Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 3-9.
35. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al: The influence of age on Propofol pharmacodynamics *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
36. Babenco D, Conard P, Gross J. The Pharmacodynamic effect of a Remifentanyl Bolus on Ventilatory control. *Anesthesiology* 2000; 92: 393-8.

Observación del comportamiento de las variables stress index de vía aérea y stress index transpulmonar en un modelo porcino de neumoperitoneo quirúrgico y su correlación con el porcentaje de reclutamiento Tidal y sobredistensión Tidal

Ezequiel N. Ferrara⁽¹⁾, Nicolás G. Moreno⁽²⁾, Osvaldo Rovati⁽³⁾, Ignacio Rossi⁽³⁾, Verónica Rubio⁽³⁾, Juan José Tasso⁽²⁾, Sergio Ferraris⁽³⁾

Palabras clave: Stress Index transpulmonar. Sobredistensión tidal. Reclutamiento.

Introducción

El surgimiento y desarrollo de la cirugía laparoscópica ha mejorado sin duda la calidad de atención del paciente quirúrgico. Sin embargo, esta modalidad de cirugía enfrenta al anestesiólogo con el desafío de establecer una estrategia ventilatoria apropiada para suplir las necesidades metabólicas, pero también orientada a prevenir las posibles complicaciones derivadas de la misma. Si bien la experiencia acumulada a lo largo de los años demuestra que la ventilación mecánica es bien tolerada en la mayor parte de los procedimientos laparoscópicos, la posibilidad de desarrollar una Lesión Pulmonar Asociada al Ventilador (o VALI, por sus siglas en inglés *Ventilator Associated Lung Injury*) está siempre latente, en especial en los pacientes de alto riesgo. Valenza y col describen de forma extensa en su revisión

sobre ventilación mecánica y cirugía laparoscópica¹ aquellas estrategias dirigidas a minimizar los fenómenos de Reclutamiento Tidal (RT) y Sobredistensión Tidal (ST) lo que parecería estar vinculado a una reducción de la VALI tal y como fuese postulado por Amato y col². De aquí la utilidad de contar con una herramienta para evidenciar la aparición de estos fenómenos.

Del análisis matemático de la curva Presión-Tiempo obtenida al ventilar con flujos inspiratorios constantes, es posible extraer un coeficiente adimensional conocido como Stress Index (SI). Para la construcción de dicha curva, como fuera descripta originalmente, se utiliza la Presión de Vía Aérea (Paw). Se pueden obtener así valores de SI menores de 0,9 que se relacionan a RT, mayores de 1,1 que se relacionan con ST y valores entre 0,9 y 1,1

(1)Hospital Universitario CEMIC, (2)Hospital Universitario Austral, (3) Universidad Maimonides, (3) Centro de Diagnóstico Rossi
Correspondencia : ezequiel_f@hotmail.com

que identifican una estrategia ventilatoria apropiada³. También se puede usar para dicho análisis la presión transpulmonar (Ptp) inferida a partir de datos obtenidos de la colocación de una sonda que sense la presión esofágica. El Stress Index de Vía Aérea (SIaw) ya ha sido previamente validado como método de detección de los fenómenos de RT y ST en un modelo porcino de Injuria Pulmonar Aguda (IPA) por Grasso y col³, en tanto que los mismos investigadores no encontraron que los valores de SIaw fueran significativamente distintos que los de Stress Index Transpulmonar (SItp). Más recientemente, Carvalho y col⁴ encontraron una correlación del SIaw con el %ST en casos de sujetos ventilados con bajos volúmenes corrientes (7 ml/kg) pero sin IPA. Los mismos autores no encontraron útil al SIaw en 2 modelos de IPA distintos.

En el presente estudio analizamos la capacidad del Stress Index en sus dos variantes (SIaw y SItp) para detectar los fenómenos de RT y ST asociados a una estrategia ventilatoria protectora en un modelo porcino de neumoperitoneo sin IPA. Para ello compararemos los valores de SI con imágenes obtenidas por Tomografía Axial Computada (TAC), actualmente considerado el método gold standard para la detección de dichos fenómenos⁵.

Materiales y métodos

Diseño

Previa aprobación del Comité de Bioética en Investigación Animal (CICUAL) de la Universidad Maimónides; se realiza el estudio en ocho cerdos hembra sanos raza Landrace (peso 35 +/- 10 kg).

Preparación de los sujetos

Los animales son premedicados en corral con una inyección intramuscular de Midazolam (Dormicum®, Roche) 0,5 mg/kg y Ketamina (Ketalar®, Parke & Davis) 30 mg/kg. Luego del pesaje, se coloca un acceso venoso periférico a

nivel auricular y se trasladan a sala de inducción donde se coloca monitoreo no invasivo y se procede a la inducción anestésica con Propofol (Diprivan®, AstraZeneca) 2 mg/kg en bolo intravenoso (IV) e infusión IV de Remifentanilo (Ultiva®, GlaxoSmithKline) a 1 µ/kg/min. Una vez alcanzado el plano anestésico adecuado, se realiza intubación orotraqueal con tubos endotraqueales con balón y de calibre ajustado a la anatomía del animal. Se inicia vaporización de Sevoflurano (Sevorane®, Abbot) en O₂ 100% con una concentración de 1,5 - 2%. Se coloca catéter 20 G en arteria periférica para medición continua de la presión arterial. Con el animal ventilando espontáneamente, se coloca catéter esofágico con un balón de látex en su extremo distal insuflado con 1-1,5 ml de aire y conectado a un transductor de presión (Fluxmed®, MBMED) corroborando su correcta colocación, a nivel del tercio medio del esófago, mediante fluoroscopia y prueba de oclusión del tubo endotraqueal. Se inicia infusión IV continua de Pancuronio (Pavulon®, Schering) 1,5 mg/kg/hora. El volumen intravascular se mantiene mediante una infusión continua de solución salina 0,9% de 10-20 ml/kg/hora.

Una vez alcanzadas condiciones de estabilidad anestésicas y hemodinámicas apropiadas se traslada el sujeto a la sala de Tomografía Computarizada. Se inicia la ventilación mecánica mediante una estación de anestesia Primus® (Dräger) en modo Ventilación Controlada por Volumen (VCV) con un volumen corriente (Vt) de 8 ml/kg, frecuencia respiratoria de 20-30 ciclos por minuto, ajustado a un valor de presión de CO₂ de fin de espiración (EtCO₂) entre 35-45 mmHg, una relación I:E 1:2, PEEP de 0 cmH₂O y FIO₂ de 1,0.

Mediciones

Las variables de presión arterial invasiva, frecuencia cardíaca, saturación de hemoglobina y EtCO₂ se extraen del monitor Infinity Delta® (Dräger, Alemania). Los datos de mecánica respiratoria [Vt, frecuencia respiratoria,

presiones pico y meseta (Ppeak y Pplat) de la vía aérea, PEEP y complacencia dinámica (Cdyn)] fueron obtenidos mediante un sensor de flujo de orificio fijo (Fluxmed® MBMED, Argentina) ubicado entre el tubo endotraqueal y la pieza en Y. El SIaw se calculó a partir de las mediciones de presión obtenidas de la vía aérea. En tanto el SItp se obtuvo a partir de la Ptp resultante de Paw - Pes, combinando estos datos con los obtenidos de la sonda transductora de presión esofágica. Los valores de SI entregados por el sistema representan un promedio de las mediciones registradas durante un período de tres minutos.

Análisis tomográfico

La región elegida para el análisis de las imágenes, en concordancia con Neumann y col⁵, fue localizada entre el diafragma y la base del corazón por considerarse la zona más representativa y con mayor área de parénquima pulmonar.

Una vez extraídos los datos hemodinámicos, de mecánica respiratoria y de Stress Index (SIaw y SItp) se obtuvieron imágenes en fin de inspiración y fin de espiración. Para lograrlo, se realizó una oclusión total del tubo endotraqueal a flujo inspiratorio cero y se obtuvo una imagen tomográfica. Esta pausa fue de 20 segundos e inmediatamente posterior a la obtención de la imagen se restituyó la ventilación mecánica durante 5 minutos permitiendo la estabilización del sistema respiratorio. Luego de este período, se realizó una nueva oclusión total del tubo endotraqueal de 20 segundos a flujo espiratorio cero y se obtuvo una nueva imagen.

Para la adquisición de las imágenes se utilizó un Tomógrafo Helicoidal Toshiba X Vision (Toshiba). Dichas imágenes fueron analizadas con el software MIPAV (Medical Image Processing, Analysis, and Visualization National Institutes of Health, EEUU) de manera independiente por dos médicos especialistas en Diagnóstico por Imágenes del Centro de Diagnóstico Rossi. Para cada imagen, se delimitó manualmente el área de parénquima

pulmonar excluyendo el contenido mediastinal quedando así determinados los VOI (del inglés Volume of Interest). Del análisis de cada uno de estos VOIs se dividió al parénquima en las siguientes categorías: Sobredistendido (SD) de -1200 UH (Unidades Hounsfield) a -900 UH, Normalmente Aireado (A) de -899 UH a -500 UH, Pobrementemente Aireado (PA) -499 UH a -100 UH y finalmente No Aireado (NA) entre -100 UH y +100 UH.

De la comparación entre las imágenes de fin de inspiración y las imágenes de fin de espiración se calcularon las fracciones de ST y RT, de acuerdo a dos métodos de análisis distintos. El primero, al que llamaremos Análisis Absoluto, utilizado por Grasso y col³, según las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ Sobredistensión Tidal} = \% \text{ Voxels SD en Fin Insp} - \% \text{ Voxels SD en Fin Esp}$$

$$\% \text{ Reclutamiento Tidal} = \% \text{ Voxels NA en Fin Esp} - \% \text{ Voxels NA en Fin Insp}$$

El segundo método de análisis, al que llamaremos Análisis Relativo, fue el utilizado por Carvalho y col⁴ según las siguientes ecuaciones:

$$\% \text{ Sobredistensión Tidal} = (\% \text{ Voxels SD en Fin Insp} - \% \text{ Voxels SD en Fin Esp}) / \% \text{ Voxels A en Fin Esp}$$

$$\% \text{ Reclutamiento Tidal} = [(\% \text{ Voxels PA} + \% \text{ Voxels NA en Fin Esp}) - (\% \text{ Voxels PA} + \% \text{ Voxels NA en Fin Insp})] / \% \text{ Voxels A en Fin Esp}$$

Protocolo de estudio

El diseño del estudio buscó recrear el manejo ventilatorio utilizado en la práctica anestesiológica habitual. Se seleccionaron 4 etapas dentro de un modelo de cirugía laparoscópica.

En la primer etapa (BASAL), los sujetos en estudio fueron ventilados en modo VCV con un Vt de 8 ml/kg, frecuencia respiratoria de 20-30 ciclos por minuto ajustado a un valor EtCO₂ entre 35-45 mmHg, una relación I:E 1:2, PEEP de 0 cmH₂O y FIO₂ de 1,0.

En la segunda etapa (Maniobra de Reclutamiento, MR) se realiza una maniobra de reclutamiento pulmonar con ascensos escalonados de P_{insp} y PEEP en modo Ventilación Controlada por Presión (PCV), I:E 1:1, según fuera descrita por Tusman y col⁶. Posteriormente a la maniobra se restituye la configuración ventilatoria previa en modo VCV, adicionando 5 cmH₂O de PEEP.

En la tercer etapa (Neumoperitoneo, NP) se establece un neumoperitoneo de 15 mmHg a través de la colocación percutánea de una aguja de Veress en la cavidad peritoneal conectada a un insuflador de CO₂ (Storz, Alemania).

En la cuarta etapa (post-NP) se retira el neumoperitoneo sin modificar el modo ventilatorio establecido.

Posterior a cada una de las etapas (y luego de un período de estabilización de 5 minutos) se obtuvieron las mediciones hemodinámicas, ventilatorias y tomográficas previamente descriptas.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medias y rangos. Las diferencias entre grupos de variables cuantitativas se exploraron a través de ANOVA de una vía (LSD post hoc test). Las correlaciones entre las variables se realizaron mediante la técnica estadística de Pearson. En el caso que la distribución de la variable recomendara la transformación logarítmica, se procedió a realizarla. En los casos en los que se procedió a la transformación logarítmica, también se chequeó la correlación a través del método no paramétrico de Spearman. Se aceptó como significativo todo valor de $p < 0,05$. El análisis de los datos se llevó a cabo con el software Statistica v.12 (StatSoft Inc. Dell, EEUU).

Resultados

Los datos obtenidos se presentan en la **TABLA I**.

De la misma se desprende que los valores de SI_{aw} (expresados como medias y rangos) fueron en el estado BASAL de 1,027 (rango 0,963 - 1,089), en MR de 0,974 (0,922 - 1,039), durante NP 0,977 (0,926 - 1,040) y en el estado post-NP 1,035 (0,967 - 1,136). Los valores de SI_{tp} fueron para el estado BASAL de 1,134 (0,989 - 1,323), MR 1,030 (0,871 - 1,225), NP 1,036 (0,910 - 1,169) y post-NP 1,102 (0,928 - 1,229).

En lo referente a %RT y %ST los valores obtenidos en cada una de las situaciones difieren según el análisis utilizado. Siguiendo el Análisis Absoluto, los valores de %RT y %ST (nuevamente como medias y rangos) fueron: para BASAL 5.813 (0.2 - 21.5) y 2.175 (0.4 - 4.3); para MR 0.988 (-0.4 - 4.5) y 2.238 (0.3 - 5.2); para NP 4.475 (0 - 10.2) y 1.950 (0.5 - 3.6); y en post-NP 1.488 (0 - 3.8) y 2.888 (0.100 - 6.900) respectivamente. Si se utiliza el Análisis Relativo, los valores obtenidos para %RT y %ST son: en el estado BASAL 1.606 (0.324 - 3.680) y 0.049 (0.006 - 0.125); en MR 0.517 (0.141 - 1.678) y 0.033 (0.006 - 0.084); en NP 0.996 (0.246 - 3.603) y 0.037 (0.012 - 0.061); y finalmente para post-NP 0.515 (0.154 - 1.394) y 0.045 (0.004 - 0.126) respectivamente.

En lo referente a la correlación de los fenómenos observados en las imágenes y los valores de SI en sus dos variantes, para el estado de NP, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los valores de %RT y SI, como se observa en la **TABLA II** y la **TABLA III**, y los **GRÁFICOS 1** y **2**. Esta correlación entre SI_{aw} y SI_{tp} y %RT no fue estadísticamente significativa en los otros estados, como tampoco fue posible hallar correlación entre SI_{aw} y SI_{tp} y %ST para ninguno de los 4 estados estudiados.

Los valores de C_{dyn} obtenidos a partir del sensor de flujo Fluxmed® (MBMED) grafican un comportamiento acorde a las intervenciones efectuadas (valores expresados en ml/cmH₂O como medias y rangos): para la situación BASAL 19.7 (11.8 - 33.7), en MR 32.5

TABLA I

Se detallan los resultados obtenidos expresados en media y rango

VARIABLES	BASAL	MR	NP	POST NP
SI _{aw}	1.027 (0.963 - 1.089)	0.974 (0.922 - 1.039)	0.977 (0.926 - 1.040)	1.035 (0.967 - 1.136)
SI _{tp}	1.134 (0.989 - 1.323)	1.030 (0.871 - 1.225)	1.036 (0.910 - 1.169)	1.102 (0.928 - 1.229)
TAC^{Grasso}				
% ST	2.175 (0.4 - 4.3)	2.238 (0.3 - 5.2)	1.950 (0.5 - 3.6)	2.888 (0.100 - 6.900)
% RT	5.813 (0.2 - 21.5)	0.988 (-0.4 - 4.5)	4.475 (0 - 10.2)	1.488 (0 - 3.8)
TAC^{Carvalho}				
% ST	0.049 (0.006 - 0.125)	0.033 (0.006 - 0.084)	0.037 (0.012 - 0.061)	0.045 (0.004 - 0.126)
% RT	1.606 (0.324 - 3.680)	0.517 (0.141 - 1.678)	0.996 (0.246 - 3.603)	0.515 (0.154 - 1.394)
Vt	265 (169 - 410)	267.5 (170.7 - 405.7)	268.5 (173.3 - 414)	268.9 (170.7 - 418)
FR	21.5 (20 - 25)	21.5 (20 - 25)	21.4 (20 - 25)	21.4 (20 - 25)
P _{peak}	16.7 (10 - 22)	15 (11 - 18)	23.2 (13.7 - 29)	18.3 (12 - 24)
P _{plat}	14.9 (9.3 - 21)	12.7 (8 - 15.3)	20.9 (13.3 - 27.7)	16.6 (10.7 - 22.7)
PEEP	0 (0 - 0)	4.75 (3.3 - 7)	5.4 (4.3 - 7)	5 (3.7 - 7)
C _{dyn}	19.7 (11.8 - 33.7)	32.5 (23.5 - 43)	17.7 (10.9 - 30.7)	23.9 (14 - 33)
P _{peak} TP	8.4 (2.6 - 14.6)	6.075 (2.4 - 8.7)	9.138 (2.3 - 17.1)	11.07 (3.3 - 15.3)
PEEP TP	-1.838 (-4.3 - 2.1)	0.225 (-2.3 - 3.2)	1.1 (-3.3 - 6.4)	2.18 (-0.9 - 6.7)
TAM	88.7 (74.3 - 109.3)	79.3 (59.7 - 103)	97.8 (76.3 - 116.7)	88.2 (67.3 - 113.7)
FC	105.5 (79 - 137)	97.2 (69.7 - 116.7)	94.2 (79 - 120.7)	92.7 (61 - 116.7)
SatO2	99.75 (99 - 100)	99.87 (99 - 100)	99.87 (99 - 100)	99.75 (98 - 100)
EtCO2	42.18 (33 - 52.3)	44.25 (39 - 57)	45.87 (40.7 - 56)	48.9 (39 - 63.3)

(23.5 - 43), para NP 17.7 (10.9 - 30.7) y durante post-NP 23.9 (14 - 33).

También a partir del sensor de flujo Fluxmed® y el sensor de flujo de la estación de anestesia Primus® (Dräger) se obtuvieron los valores de Ppeak, Pplat y PEEP. Los valores (expresados como medias y sus respectivos rangos, en cm H2O) fueron: para el estado BASAL 16,7 (10 - 22), 14,9 (9,3 - 21) y 0; para MR 15 (11 - 18), 12,7 (8 - 15,3) y 4,75 (3,3 - 7); para NP 23,2 (13,7 - 29), 20,9 (13,3 - 27,7) y

5,4 (4,3 - 7); y finalmente para post-NP 18,3 (12 - 24), 16,6 (10,7 - 22,7) y 5 (3,7 - 7) respectivamente.

Para el cálculo de las presiones transpulmonares se usaron los valores de presiones de vía aérea y esofágicas obtenidos por el sensor de flujo y sensor de presión Fluxmed®. Los valores calculados de PpeakTP y PEEP TP (nuevamente expresados como medias y rangos, en cmH2O) fueron los siguientes: para el estado BASAL 8,4 (2,6 - 14,6) y -1,8 (-4,3 - 2,1);

TABLA II

Correlaciones significativas para el escenario NP. Se observan las correlaciones estadísticamente significativas de SI_{aw} y SI_{tp} con el %RT obtenido según Grasso et al. Se considera significativa una $p < 0,05$

	Log SI_{tp}	Log SI_{aw}	%ST	%RT
SI_{tp}	1,0000	0,5368	-0,3865	0,8425
	p= ---	p=0,170	p=0,344	p=0,009
SI_{aw}	0,5368	1,0000	-0,0652	0,7679
	p=,170	p= ---	p=0,878	p=0,026
%ST	-0,3865	-0,0652	1,0000	-0,1396
	p=0,344	p=0,878	p= ---	p=0,742
%RT	0,8425	0,7679	-0,1396	1,0000
	p=0,009	P=0,026	p=0,742	p= ---

TABLA III

Correlaciones significativas para el escenario NP. Se observan las correlaciones estadísticamente significativas de SI_{aw} y SI_{tp} con el Log %RT obtenido según Carvalho et al. Se considera significativa una $p < 0,05$

	Log SI_{tp}	Log SI_{aw}	%ST	%RT
SI_{tp}	0,994	0,5245	-0,413	0,7104
	p= ---	p=0,182	p=0,923	p=0,048
SI_{aw}	0,5290	0,9999	0,4042	0,7459
	p=,178	p= ---	p=0,321	p=0,034
%ST	0,310	0,4178	0,9780	-0,1480
	p=0,942	p=0,303	p= ---	p=0,727
%RT	0,5341	0,6822	-0,856	0,9307
	p=0,173	P=0,062	p=0,840	p= 0,001

GRÁFICO 1

Correlación de Pearson entre SI_{aw} y %RT (análisis según Grasso et al³)

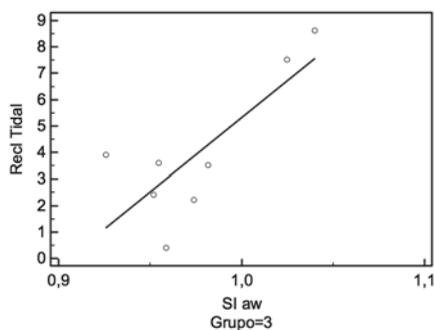
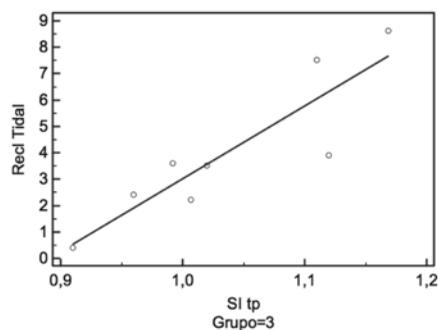


GRÁFICO 2

Correlación de Pearson entre SI_{tp} y %RT (análisis según Grasso et al³)



para MR 6,1 (2,4 - 8,7) y 0,2 (-2,3 - 3,2); para NP 9,1 (2,3 - 17,1) y 1,1 (-3,3 - 6,4); y finalmente post-NP 11,1 (3,3 - 15,3) y 2,18 (-0,9 - 6,7) respectivamente.

Discusión

El objetivo del trabajo fue evaluar el comportamiento de las variables SIaw y SItp en sujetos que reciben una ventilación convencional, con bajos VT, sin titulación de PEEP en un escenario de neumoperitoneo quirúrgico y correlacionar dichas variables con los fenómenos de RT y ST observados a nivel del parénquima pulmonar mediante TAC.

El SIaw ya ha sido validado como herramienta para detectar los fenómenos de RT y ST (que parecerían relacionarse con el desarrollo de VALI) en modelos de IPA³. Por otro lado, Carvalho y col lo encuentran también útil en pulmones no injuriados pero utilizando valores de Vt sensiblemente más bajos⁴. Trasladamos entonces estas experiencias y las aplicamos a un modelo que recrea una situación cotidiana en la práctica anestesiológica como lo es la cirugía laparoscópica en sujetos sin IPA.

Sabemos que el aumento de la presión abdominal provoca modificaciones en las propiedades mecánicas del sistema respiratorio: disminuye los volúmenes pulmonares así como también la capacidad residual funcional (CRF), propicia una tendencia al colapso del parénquima pulmonar y a la formación de atelectasias, reduce la complacencia y aumenta la resistencia al flujo así como las presiones de vía aérea generadas por la ventilación a presión positiva. Si bien estos cambios son en general bien tolerados y revierten en cierta medida al desinsuflar el abdomen, si se suman a ciertas comorbilidades del paciente o características particulares del procedimiento quirúrgico, podrían aumentar el impacto de la ventilación mecánica sobre el organismo.

Debido a que no se recorrió todo el espectro de situaciones pulmonares posibles (dis-

tintos valores de Vt, distintos niveles de PEEP, distintos niveles de presión intraabdominal y un modelo con IPA) no es posible confirmar la validez del método diagnóstico para este tipo de escenarios. Tal confirmación requiere de un estudio más extenso y complejo.

De todas maneras, se encontró una correlación significativa entre los valores de SIaw y SItp con los valores de %RT para el escenario de NP (Ver TABLAS II y III y GRÁFICOS 1 y 2). Esta correlación no fue evidenciada para %RT en otros estados ventilatorios (BASAL, MR y post-NP), como tampoco para %ST en todas las situaciones.

Esta correlación presenta ciertas características llamativas: en primer lugar, se inscribe dentro de valores de SI reportados como normales en la literatura; además llama la atención que parecería mostrar una correlación “inversa” (cuando se observa un aumento en el % RT ambos valores de SI aumentan), lo que representaría un comportamiento opuesto al descrito originalmente, para valores por fuera del rango normal. Podemos ensayar algunas explicaciones posibles para estos resultados hallados. El SI refleja el comportamiento mecánico de todo el parénquima ventilado, por lo que es posible que el valor obtenido corresponda a un promedio de la situación de todo el sistema respiratorio (con áreas que presentan fenómenos RT y ST en simultáneo como lo postulan Terragni y col⁷) y no solamente un reflejo de la región de interés observada por los cortes tomográficos. Las imágenes corresponden únicamente a un sector del parénquima que, si bien es considerado representativo para un pulmón sin neumoperitoneo, como fuera descrito por Neumann y col⁵, no muestra cuál es la situación en el resto del pulmón. Para esto sería necesario utilizar un análisis tomográfico volumétrico de todo el órgano, lo que en nuestro caso no fue posible por limitantes técnicas del tomógrafo utilizado. Por otro lado, en lo referente a los valores de %RT y %ST hallados e independientemente del análisis utilizado para su cálculo (Análisis

Absoluto y Relativo), si bien se observan cambios significativos de una situación a la siguiente, valores similares han sido previamente correlacionados con valores de SI_{aw} y SI_{tp} dentro del rango considerado normal. Finalmente, debemos remarcar la característica extra-pulmonar de la intervención practicada en los sujetos (neumoperitoneo) y cuestionar si el SI resulta la herramienta más apropiada para detectar las variaciones (RT y ST) que esta intervención ocasiona en el sistema respiratorio.

En lo referente al comportamiento de las presiones de vía aérea (P_{peak} y P_{plat}), las mismas siguen las variaciones esperadas dadas las características del protocolo: disminuyen ligeramente luego de la maniobra de reclutamiento, aumentando con la instauración del neumoperitoneo para luego descender a valores similares a los basales (pero no a los de MR) una vez que éste es removido.

La compliance dinámica (C_{dyn}) acompaña de forma coherente estos cambios, aumentando con el reclutamiento alveolar, para disminuir con el neumoperitoneo y aumentar a valores similares al del escenario BASAL (pero una vez más, no a valores del estado MR). Este comportamiento probablemente refleja la desaparición y aparición de atelectasias y zonas con mayor RT con la maniobra de reclutamiento y el neumoperitoneo, respectivamente, y sugiere la posible formación de atelectasias fijas que no resuelven solamente mediante la desinsuflación del abdomen sino que necesitarían de una nueva maniobra de reclutamiento alveolar.

Es interesante marcar cómo los cambios en la P_{peak} TP siguen un comportamiento similar a los de las presiones de vía aérea, pero en este caso el cambio observado con el neumoperitoneo resulta de menor magnitud y además presenta un aumento en lugar de un descenso con la desinsuflación. Es este valor (P_{peak} TP) el que en definitiva representa el estrés al que se encuentra sometido el parénquima durante el neumoperitoneo.

A pesar de todos los cambios observados, la saturación arterial no se modifica a lo largo de todo el protocolo. Esto se explica seguramente por haber utilizado una FiO_2 de 1 aproximadamente. Dado que no se realizaron análisis de la gasometría arterial, no es posible aseverar que no se hayan presentado cambios en la relación PaO_2 y FiO_2 durante las diferentes situaciones.

A modo de conclusión, podemos decir que los valores obtenidos de SI_{aw} , SI_{tp} , %RT y %ST se inscriben dentro de límites considerados normales; y si bien se observó cierta correlación en el escenario de neumoperitoneo, dadas las limitaciones del estudio no es posible afirmar la utilidad de este método diagnóstico para tal escenario quirúrgico. Es la opinión de este grupo de trabajo que más estudios resultan necesarios para poder recomendar al SI como una herramienta de monitoreo durante la cirugía laparoscópica.

Agradecimientos

A la Asociación de Anestesia, Analgesia y Reanimación de Buenos Aires (AAARBA) y su Comisión Directiva y en particular a los Dres. M. Campos y A. Haidbauer por su entusiasmo e invaluable apoyo demostrado durante el desarrollo de este proyecto de investigación.

A Claudio González por su inestimable ayuda y asesoramiento en el análisis estadístico del presente trabajo.

Al Dr. H. D. Dini sus desinteresados aportes, consejos y colaboración durante el inicio de nuestro camino en la Investigación en Medicina.

A los Dres. Crivelli, Ricci y Filgueira, por su invaluable trabajo en el laboratorio experimental de la Universidad Maimónides.

Referencias bibliográficas

1. Valenza F et al: Management of Mechanical Ventilation during Laparoscopic Surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010, 24, no. 2: 227–41.
2. Amato M B et al: Beneficial Effects of the ‘Open Lung Approach’ with Low Distending Pressures in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Prospective Randomized Study on Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152, no. 6: 1835–46.
3. Grasso S et al: Airway Pressure-Time Curve Profile (stress Index) Detects Tidal Recruitment/hyperinflation in Experimental Acute Lung Injury. *Crit Care Med* 2004 32, no. 4: 1018–27.
4. Carvalho A R et al: Ability of Dynamic Airway Pressure Curve Profile and Elastance for Positive End-Expiratory Pressure Titration. *Intensive Care Med* 2008, 34, no. 12: 2291–99.
5. Neumann P; Hedenstierna G: Ventilation–perfusion distributions in different porcine lung injury models. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, 45: 78–86.
6. Tusman G and Belda J F: Treatment of Anesthesia-Induced Lung Collapse with Lung Recruitment Maneuvers. *Curr Anaesth Crit Care* 2010, 21, no. 5–6: 244–49.
7. Terragni P P et al: How Respiratory System Mechanics May Help in Minimising Ventilator-Induced Lung Injury in ARDS Patients. *Eur Respir J* 2003 22, 42: 15s–21s.

Validación de un videolaringoscopio de bajo costo para intubación traqueal

Gustavo Grünberg⁽¹⁾, Ricardo D'Albora⁽²⁾

Palabras clave: Videolaringoscopio - Dispositivo óptico - Intubación traqueal

Resumen

El Videolaringoscopio Artesanal -VLA GVS®- es un nuevo dispositivo óptico de bajo costo que aplica la tecnología de las cámaras digitales a la laringoscopia y que puede ser de ayuda para el manejo de la vía aérea.

Se comparó la eficacia del VLA GVS® con el laringoscopio convencional (LC) para la intubación orotraqueal (IOT), se evaluó el grado de utilidad y dificultad en su uso.

Se realizó un estudio prospectivo con 19 operadores que hicieron 3 intentos de intubación con VLA GVS® y 3 con LC en una "cabeza de intubación" de entrenamiento Ambu®. Se evaluó el éxito de la maniobra, tiempo hasta visualización glótica y pasaje del tubo endotraqueal (TET). Se consignó la opinión de los participantes sobre la facilidad y utilidad de la técnica con el VLA GVS®.

Resultados: 56/57 intentos de IOT fueron exitosos con VLA GVS® y 49/50 con LC. Los tiempos para visualizar la glotis fueron: VLA GVS® 7.1 ± 3.7 s y LC 7.0 ± 3.3 s; y de pasaje TET 8.2 ± 6.2 s y 4.7 4.2 s respectivamente (p < 0.005).

18/19 operadores catalogaron la técnica de videolaringoscopia como sencilla, y útil (4/19) o muy útil (15/19).

Conclusiones: El VLA GVS® tuvo igual porcentaje de éxito en lograr la intubación endotraqueal en el maniquí que el LC, con tiempos para ver la glotis similares, pero con un tiempo total mayor, aunque dentro del rango adecuado para esta maniobra. El VLA GVS® fue considerado como un dispositivo sencillo de usar y útil para la práctica anestesiológica.

Introducción

El manejo de la vía aérea constituye una de las bases fundamentales de la asistencia del paciente crítico y de la práctica anestesiológica, lo que requiere de un conocimiento integral de la misma desde el punto de vista anatómo-fisiológico, así como de todos los métodos, técnicas de acceso y control de dicha vía aérea¹.

El laringoscopio convencional (LC) con rama McIntosh es el instrumento de referencia y *gold standard*² para la intubación traqueal,

Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay. ⁽¹⁾Profesor Adjunto de la Cátedra de Anestesiología de la Facultad de Medicina – Universidad de la República Oriental del Uruguay, ⁽²⁾Profesor Agregado de la Cátedra de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina – Universidad de la República Oriental del Uruguay
Correspondencia: ggrunberg3@gmail.com

con el cual se debe comparar cualquier instrumento diseñado para cumplir con este fin, como se establece en numerosos trabajos^{3,4,5}.

A pesar de la vasta experiencia y entrenamiento a nivel mundial en el uso del LC para acceso a la vía aérea, se reportan casos de intubación traqueal dificultosa con una frecuencia que oscila en las diferentes series entre el 1.5 y el 8.5%, y de intubación imposible de 0.5%^{6,7,8}.

En los últimos 20 años, el desarrollo tecnológico en el campo de la informática, óptica y fotografía han llevado al diseño de cámaras fotográficas y de video de alta definición, con un avanzado grado de miniaturización. Toda esta tecnología ha sido la base para el desarrollo de diferentes dispositivos aplicados a la anestesiología, dentro de los cuales los videolaringoscopios combinan todos estos conceptos y recursos con dispositivos ópticos y fibropticos⁹. En el año 2001 aparece en el mercado el primer videolaringoscopio, el Glidescope^{®10}, que comenzó a aplicarse a la práctica clínica, y que fue seguido por diferentes dispositivos similares como ser el Airtraq[®], C-MAC – Storz[®], KingVision[®], Truview[®], Pentax – AWS[®], McGrath[®], etc.¹¹

Estos dispositivos ya han demostrado tener un papel importante en el manejo de la vía aérea, y han sido incorporados en numerosos protocolos de vía aérea difícil, incluido el algoritmo de la ASA del 2013^{12,13}. Sin embargo, en nuestro país todavía hay una muy baja experiencia, ya que no están disponibles, y su alto precio parece ser la mayor limitante para su ingreso a la práctica anestesiológica habitual¹⁴.

La aparición en el mercado de cámaras de video digitales de tamaño reducido, bajo costo, sumergibles, resistentes al agua, y fáciles de desinfectar, ha permitido su aplicación a la medicina en diversos campos. Mediante la adaptación de uno de estos dispositivos de video a una rama de laringoscopio se pueden obtener imágenes de la vía aérea, y éxito en la intubación, similares a los de cualquier videolaringoscopio de alto costo¹⁵. Usando estos recursos tecnológicos, se diseñó de manera ar-

tesanal el Videolaringoscopio GVS[®] (VLA GVS[®]), dispositivo reutilizable, económico (valor menor a U\$S 400 al momento de realización de este estudio –abril 2014), y que se encuentra en fase experimental.

La cabeza de intubación de entrenamiento Ambu[®] es un equipo diseñado y probado para enseñanza en el manejo de la vía aérea para personal de salud tanto a nivel básico como para el uso de diferentes dispositivos de manejo avanzado, y que permite realizar estudios de efectividad de nuevos instrumentos de intubación debido a la similitud al modelo humano^{16,17}.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue determinar si el VLA GVS[®] tiene un desempeño comparable a la del laringoscopio convencional (*gold standard*) para lograr la intubación orotraqueal.

Como objetivos secundarios se evaluó la opinión de operadores sin experiencia previa en el uso de videolaringoscopios, sobre el grado de dificultad en su uso y su utilidad para la práctica anestesiológica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo con un total de 19 operadores sin entrenamiento previo en videolaringoscopia, 16 Residentes y 3 Asistentes de la Cátedra de Anestesiología, a los que se les pidió que realizaran maniobras de intubación orotraqueal en un maniquí, utilizando un laringoscopio convencional (LC) y con el videolaringoscopio VLA GVS[®]. Este videolaringoscopio es de acero inoxidable, y consiste en una pala de laringoscopio soldada a un mango, no articulable, de dimensiones similares a la pala de intubación difícil de la C-MAC[®] (D-Blade)¹⁸ (FIGURA 1). La pala del VLA GVS[®] es curva, con un radio de curvatura mayor que la de MacIntosh 3 y 4, y una longitud de 16.5 cm. El ancho es de 1.5 cm en el sector más distal, y llega a 2.2 cm en su sector más amplio proximal, con un espesor de 1.3 mm. Está soldada a un mango

cilíndrico de 13.2 cm de largo y 2.5 cm de diámetro (FIGURAS 2 A 4). Esta pala tiene un sistema especialmente diseñado para la fijación de una cámara de video digital de 7 mm de diámetro (*USB Endoscope*, Welsky Technologies Limited®, Hong Kong). Esta fijación de acrílico tiene una longitud de 40 mm, permite sostener y enfocar la cámara para una adecuada visión glótica, cambiarla en caso de que se dañe la parte óptica o de iluminación, es lavable y sumergible como el resto del videolaringoscopio (FIGURA 5). La longitud de la cámara es de 39 mm, por lo cual el sistema de fijación acopla esta parte recta a la curvatura de la pala mediante un sistema envolvente que protege la cámara por un lado, pero también, por su superficie totalmente lisa y de acrílico, reduce el riesgo de lesiones de los dientes, boca u otros sectores (FIGURAS 6-7). La cámara de video tiene un sistema de iluminación propio con 4 luces LED, y un cable de 2 metros con conexión para puerto USB para computadora de donde obtiene la energía para su funcionamiento y transmite las imágenes (FIGURA 8). La conexión a la computadora es tipo *plug & play*, compatible con el programa Windows®, por lo que es rápidamente reconocida y puede ser utilizada. Las imágenes se visualizan en una netbook o notebook, lo que permite amplificar la imagen hasta ocupar toda la pantalla del dispositivo (FIGURA 9). La cámara de video es sumergible y resistente al agua, lo que permite su fácil lavado y asepsia de manera similar a cualquier laringoscopio convencional o videolaringoscopio, cuando va a ser utilizada en pacientes.

Para la intubación orotraqueal se utilizó una cabeza de intubación nueva marca Ambu®, especialmente diseñada con fines de docencia y entrenamiento (FIGURA 10). Esta cabeza tiene movimiento de la columna cervical y mandíbula que simula el movimiento anatómico real durante la intubación. El lado izquierdo de la cabeza está abierto, permitiendo observar y supervisar la maniobra. Las pa-

redes de la faringe y tráquea son transparentes, lo que permite que se vea la inserción por debajo de la orofaringe (FIGURAS 11-12).

Se estableció un número de 3 intentos de intubación para cada operador con el VLA GVS® y 3 mediante el LC.

La laringoscopia con LC se hizo con la técnica habitual, traccionando la epiglotis para visualizar la glotis desde la vallécula.

Debido a la falta de experiencia con la videolaringoscopia, se mostró previamente la técnica a cada operador, que realizó 1 o 2 intentos de entrenamiento. El tubo endotraqueal (TET) se preparó con un fiador con curvatura aumentada (como se recomienda usar con algunos videolaringoscopios sin canal), utilizando un TET 6.0, dado que el calibre glótico del maniquí no permite introducir con facilidad sondas mayores. Para la laringoscopia convencional también se usó el mismo tamaño del TET con mandril, para que la manipulación de la misma fuera fácilmente comparable entre ambos grupos.

Para la LC se seleccionó una rama curva tipo Macintosh 3, la que se lubricó con lidocaína al 2% en spray para facilitar el deslizamiento sobre la lengua del maniquí, al igual que la rama del VLA GVS®.

Se consideró como intubación exitosa cuando el operador logró colocar el TET entre las cuerdas vocales, y fallida cuando no logró visualizar la glotis y/o colocar el TET en un tiempo máximo de 60 segundos, o cuando la ET se introdujo fuera de la vía aérea (intubación esofágica).

El procedimiento de intubación se dividió y analizó en 2 etapas: la primer parte desde el inicio de la laringoscopia (con LC o VLA GVS® en mano) hasta visualizar las cuerdas vocales, y una segunda fase desde el momento en el que el operador pidió la SET que se le alcanzó a su mano derecha hasta el pasaje de la SET a través de la glotis.

Se utilizó un cronómetro digital operado manualmente para medir cada una de estas etapas.

Una vez realizadas las maniobras, se solicitó a los operadores su opinión sobre la dificultad/facilidad de uso del VLA GVS®, y si lo consideraban una herramienta útil o no para la práctica anestesiológica. Las opciones que se interrogaron fueron si la maniobra con VLA GVS® fue: fácil, difícil, muy difícil, o imposible. En cuanto a su utilidad para la práctica anestésica, si lo consideraban útil, muy útil, o innecesario.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en una planilla de Excel en un iPad 2, y luego analizados mediante este programa en su versión para Windows 7® y con Epi info 7.

Para las variables continuas se determinaron los promedios, desvíos estándar, y se aplicó el test de T para variables dependientes. Se confeccionaron tablas de frecuencia expresadas en valores absolutos. Para los datos cualitativos confeccionamos tablas de 2 x 2, y se aplicó el chi cuadrado y Test de Fisher.

Resultados

Se realizaron un total de 107 intentos de intubación, 57 con VLA GVS® y 50 con LC. En la **TABLA I** se muestran los resultados de éxito en la intubación.

En la **TABLA II** se muestran los tiempos de intubación obtenidos, expresados en segundos y décimas. Se muestran los promedios y desvíos estándar del tiempo para la visualización glótica, para pasaje del TET, y el total.

El total de los participantes (19) contestaron la encuesta sobre facilidad/dificultad de la técnica de VLA GVS® y sobre su utilidad para la práctica anestesiológica. Dieciocho consideraron que la técnica de videolaringoscopia fue fácil, y 1 difícil (**TABLA III**).

De los 19 encuestados, 4 consideraron que era útil y 15 muy útil para la práctica anestesiológica. (**TABLA IV**)

Discusión

La intubación traqueal con el laringoscopio convencional mediante la técnica de laringoscopia directa es la base histórica para el manejo de la vía aérea y referencia para todo instrumento de intubación, por lo que cualquier dispositivo que se quiera diseñar, evaluar o utilizar deberá necesariamente comparar sus características y eficacia con éste¹⁹. Por esta razón, se diseñó este trabajo comparando ambos instrumentos de intubación orotraqueal y en las condiciones lo más similares posibles.

Para poder evaluar estas 2 técnicas en un mismo paciente se requeriría realizar 2 intentos de intubación consecutivos, uno con cada dispositivo, o sea que una vez intubado, habría que extubarlo y repetir la otra maniobra con el otro instrumento. Esto, además de no ser ético (duplica el riesgo de complicaciones por este tipo de maniobras), siempre modifica las condiciones del segundo intento, ya que cada laringoscopia, independientemente del método empleado, determina algún tipo de traumatismo, aumento de secreciones y eventual sangrado.

Dado que uno de los objetivos de este estudio fue comparar 2 métodos diferentes de intubación, se consideró que la forma más precisa era utilizando un maniquí, lo que permitió realizar y repetir ambas técnicas por el mismo operador en idénticas condiciones. Esto determinó que los resultados de uno y otro procedimiento fueran fácilmente comparables.

La técnica con videolaringoscopio es relativamente nueva, requiere de entrenamiento para poder utilizarse de manera segura en seres humanos, y para poder realizar un trabajo comparativo con el laringoscopio convencional se requeriría de cientos de pacientes y múltiples operadores entrenados. Esta situación es muy compleja de alcanzar en el momento actual en nuestro medio. Estas fueron razones adicionales por las que en este estudio se optó por comparar las técnicas en un maniquí.

Si se evalúan los resultados del éxito de la maniobra de intubación al primer intento, no

se encuentran diferencias estadísticamente significativas para esta muestra; sin embargo, importa señalar que en el grupo LC hubo una intubación esofágica, lo que habla de un error en la realización de la técnica, en la identificación de las estructuras anatómicas y/o en el pasaje del TET. En el grupo VLA GVS® la falla fue por superar el lapso de tiempo pautado para esta maniobra, seguramente vinculado a la inexperiencia en el uso de este dispositivo por el operador, no llegando a solicitar el TET para intubar, al no lograr ver las estructuras laríngeas.

Se utilizó la medida de los tiempos de las maniobras como un método objetivo adicional de evaluar la eficacia de estas técnicas, pero también porque este tipo de maniobras tiene un tiempo limitado cuando se realizan en un paciente, dado el riesgo de hipoxia que conllevan estos procedimientos si el paciente está en apnea, así como de traumatismos y lesiones de las estructuras anatómicas de la vía aérea por los intentos reiterados o prolongados.

Como se observa en la Tabla II, los tiempos señalados como “tiempo glotis” fueron casi iguales (7.0 vs. 7.1 s), y sin diferencias estadísticamente significativas. Este resultado es muy interesante, ya que todos los operadores tenían experiencia previa en LC, mientras que no con el VLA GVS®, lo que no impidió alcanzar estos tiempos.

La técnica de videolaringoscopia difiere en 2 aspectos fundamentales de la LC: no se eleva la lengua de la misma manera con la rama, y en lugar de trabajar mirando la boca del paciente o maniquí, se mira una pantalla. En estos resultados se ve claramente la facilidad del aprendizaje y la maniobra de visualización glótica con esta nueva técnica de intubación.

En el tiempo para lograr el pasaje del TET, sí hubo diferencias significativas entre ambas técnicas de intubación; fue más rápida en la LC. Estos resultados son similares a los encontrados en diversos estudios con videolaringoscopios en seres humanos, independientemente del modelo utilizado^{20, 21}. Analizando una vez

más las técnicas, es evidente la diferencia del recorrido del TET en cada caso. En la LC, al levantar la lengua y ver directamente el objetivo, el trayecto es más recto, corto y totalmente visible, mientras que con el VLA GVS®, a pesar de lograr una visión completa de la glotis en la pantalla, si se mira en la boca no se logra (habitualmente) ver la glotis. Esto determina un trayecto desde la boca a las cuerdas vocales más largo, curvo e indirecto. Se agrega además un tramo en el cual el extremo del TET no se ve desde que se introduce en la boca hasta que aparece en la pantalla, lo que contribuye con los mayores tiempos registrados en la videolaringoscopia. Estos tiempos se pueden acortar con el entrenamiento, acercándose a los resultados de la LC.

A pesar de que los tiempos totales de la videolaringoscopia fueron significativamente mayores que con el LC, es importante destacar que fueron muy buenos, con un promedio de 15.3 segundos, lo que se considera más que adecuado para esta maniobra²².

Aun cuando para la mayoría de los operadores fue su primer acercamiento a la videolaringoscopia, la percepción fue, en casi todos los casos, que se trató de un procedimiento fácil de realizar.

En relación al concepto personal de cada operador sobre la utilidad de esta herramienta para la práctica anestesiológica, todos lo consideraron necesario o muy necesario. Si bien la mayor parte de las intubaciones en nuestro medio se resuelven con el LC o con el fibrobroncoscopio, hay un grupo de pacientes que se ubican entre estos extremos, en los cuales no se solicita de rutina un fibroscopista para la intubación (aunque algunos tienen predictores de vía aérea difícil y pueden ser efectivamente difíciles de intubar, requerir de varios intentos, uso de un facilitador convencional o de Eschmann). En estos el videolaringoscopio puede ser una ayuda a tener muy en cuenta, con la capacidad de resolver de manera simple, rápida y segura la intubación traqueal, o como alternativa para la vía dificultosa imprevista¹.

Conclusiones

El uso del videolaringoscopio VLA GVS® para intubación orotraqueal en el maniquí de entrenamiento tuvo casi el mismo porcentaje de éxito que el LC, y con un tiempo para visualizar la glotis sin diferencias estadísticamente significativas, pero con un tiempo promedio total mayor a expensas del tiempo de pasaje del TET, aunque dentro del rango adecuado para esta maniobra.

Los operadores lograron una alta velocidad de aprendizaje y éxito con este nuevo instrumento de intubación considerándolo, en casi todos los casos, un dispositivo sencillo de usar y útil para la práctica anestesiológica.

Agradecimientos

A los Docentes y Residentes de la Cátedra de Anestesiología que colaboraron con este trabajo: Dres. María Eugenia Santos, Natalia Tórtora, Laura Lema, Nadia Poloni, Fabricio Bruzzese, Evangelina Morales, Vera Pintos, Sofía Castelli, Florencia Sosa, Lorena Pereira, Eduardo Garat, Darwin Paz, Gianina Baraldi, Mariana Amaral, Johana Horminoguez, Gabriel Cabrera, Margarita Restrepo, Paola Alcarraz, Sabrina Bertucci.

Por su ayuda desinteresada en el asesoramiento en el área de estadística de este estudio, a A.E. Anaulina Silveira, Centro Hemato-Oncológico Pediátrico Fundación Dr. Pérez Scremini, Asist. Depto. Métodos Cuantitativos Facultad de Medicina.

ANEXO



Figura 1. Palas con curvatura mayor a la estándar: a la izquierda la D-Blade de la C-MAC - Storz® y a la derecha el VLA GVS®.



Figura 2. En esta foto se ven las dimensiones de la pala y los tornillos de fijación del acrílico desde el sector inferior.

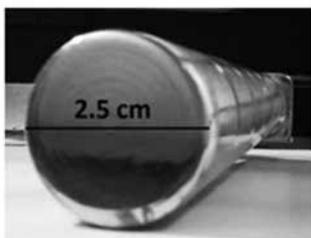


Figura 3. Diámetro del mango.



Figura 4. Longitud del mango.



Figura 5. Acrílico de fijación de la cámara y el cable sobre la pala, con tornillos de sujeción.

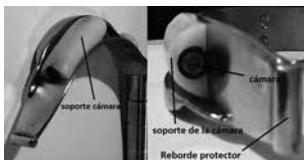


Figura 6. Vista de la cámara fijada a la pala mediante el soporte de acrílico.

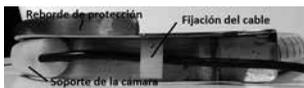


Figura 7. Sector superior del laringoscopio donde se ve el sistema de fijación del cable, la cámara, y el rebote de protección lateral.



Figura 8. En esta foto se ve la cámara colocada en el laringoscopio, y el cable de 2 metros con conexión a USB.



Figura 9. VLA GVS® completo y conectado a una netbook.



Figura 10. Vista lateral derecha de la cabeza de intubación.



Figura 11. Vista lateral izquierda de la cabeza de intubación, donde se identifican las estructuras internas de la vía aérea superior.



Figura 12. Vista superior de la cabeza de intubación.

TABLA I			
En esta tabla se muestran el número de intentos de intubación exitosa vs fallida, utilizando el VLA GVS® y el LC			
	Intubación exitosa		TOTAL
	SI	NO	
VLA GVS®	56	1	57
Row%	98.25%	1.75%	100.00%
Col%	53.33%	50.00%	53.27%
LC	49	1	50
Row%	98.00%	2.00%	100.00%
Col%	46.67%	50.00%	46.73%
TOTAL	105	2	107
Row%	98.13%	1.87%	100.00%
Col%	100.00%	100.00%	100.00%

Test de Fisher: 0.718568

VLA GVS® = Videolaringoscopio GVS®

LC = Laringoscopio convencional

TABLA III	
Resultado de la encuesta a los operadores una vez realizadas las maniobras con ambos dispositivos	
Uso VLA GVS®	Operadores
Fácil	18
Difícil	1
Muy difícil	0
Imposible	0

VLA GVS® = Videolaringoscopio GVS®

TABLA II			
Resultados de tiempos para la visualización glótica, intubación y total para cada grupo (expresados en segundos ± desvío estándar)			
Tiempos promedios	VLA GVS®	LC	Test de T
Visión glotis	7.1 ± 3.7	7.0 ± 3.3	0.457
Pasaje SET	8.2 ± 6.2	4.7 ± 4.2	< 0.005
Total	15.3 ± 6.8	11.7 ± 6.0	< 0.005

VLA GVS®= videolaringoscopio artesanal GVS®

LC= laringoscopio convencional

DE = desvío estándar

SET = sonda endotraqueal

TABLA IV	
Encuesta de opinión sobre utilidad potencial de este dispositivo para la práctica anestésica	
Utilidad	Operadores
Muy útil	15
Útil	4
Innecesario	0

Referencias bibliográficas

1. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. 2013 Feb; 118(2): 251-70. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827773b2.
2. The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support. Advanced Life Support Working Group of the European Resuscitation Council. *BMJ* 1998; 316: 1863-9.
3. El Sharkawy O, Ibrahim S. A comparative study using Airtraq laryngoscope versus Macintosh laryngoscope in morbidly obese patients. *Menoufia Med J* 2014; 27: 169-73.
4. Avidan MS, Harvey A, Chitkara N et al. The intubating laryngeal mask airway compared with direct laryngoscopy. *Br J Anaesth* 1999; 83(4): 615-7.
5. Reza Pournajafian R, Reza Ghodrati M, Reza Faiz SH. Comparing GlideScope Video Laryngoscope and Macintosh Laryngoscope Regarding Hemodynamic Responses During Orotracheal Intubation: A Randomized Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J*. Apr 2014; 16(4): e12334. Published online Apr 5, 2014. doi: 10.5812/ircmj.12334.
6. Burkle CM, Walsh MT, Harrison BA, et al: Airway management after failure to intubate by direct laryngoscopy: Outcomes in a large teaching hospital. *Can J Anaesth* 2005; 52: 634-40.
7. Crosby ET, Cooper RM, Douglas MJ, et al. The unanticipated difficult airway with recommendations for management. *Can J Anaesth* 1998; 45: 757-76.
8. Nasa K, Kamath S. Risk Factors Assessment of the Difficult Intubation using Intubation Difficulty Scale (IDS). *J Clin Diagn Res*. 2014 Jul; 8(7): GC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2014/8506.4560. Epub 2014 Jul 20.
9. Guzmán JO. Videolaringoscopios. *Rev Chil Anest*, 2009; 38: 135-44.
10. Cooper RM, Pacey JA, Bishop MJ et al. Early clinical experience with a new videolaryngoscope (GlideScope) in 728 patients. *Can J Anaesth* 2005; 52(2): 191-8. doi:10.1007/BF03027728.
11. Niforopoulou P, Pantazopoulos I, Demestiha T et al. Video-laryngoscopes in the adult airway management: a topical review of the literature. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Oct; 54(9): 1050-61. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02285.x. Epub 2010 Jul 28.
12. Kunze S. Análisis de algoritmos de manejo en vía aérea difícil. *Rev Chil Anest* 2009; 38: 91-100.
13. Amathieu R, Combes X, Abdi W et al. An Algorithm for Difficult Airway Management, Modified for Modern Optical Devices (Airtraq Laryngoscope; LMA CTrachTM). A 2-Year Prospective Validation in Patients for Elective Abdominal, Gynecologic, and Thyroid Surgery. *Anesthesiology* 2011; 114(1): 25-33.
14. Healy DW, Maties O, Hovord D et al. A systematic review of the role of videolaryngoscopy in successful orotracheal intubation. *BMC Anesthesiol*. 2012; 12: 32. doi: 10.1186/1471-2253-12-32.
15. Grünberg G. Intubación nasotraqueal con 'videolaringoscopio artesanal' en paciente con vía aérea dificultosa prevista. *Anest Analg Reanim* [online]. 2012; 25(2): 55-60. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0255-81222012000200003&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0255-8122.
16. Hofstetter C, Scheller B, Flondor M et al. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for elective endotracheal intubation. *Anaesthetist*. 2006 May; 55(5):535-40.
17. Stratton SJ, Kane G, Gunter CS et al. Prospective study of manikin-only versus manikin and human subject endotracheal intubation training of paramedics. *Annals of Emergency Medicine* 1991; 20(12): 1314-8.
18. Jain D, Dhankar M, Wig J et al. *Rev Bras Anesthesiol*. Comparison of the conventional CMAC and the D-blade CMAC with the direct laryngoscopes in simulated cervical spine injury -a manikin study 2014 Jul-Aug; 64(4): 269-74. doi: 10.1016/j.bjan.2013.06.006. Epub 2014 Jun 3.
19. Burkle CM, Zepeda FA, Bacon DR et al. A Historical Perspective on Use of the Laryngoscope as a Tool in Anesthesiology. *Anesthesiology* 2004; 100: 1003-6.
20. Stroumpoulis K, Pagoulitou A, Violari M, et al. Videolaryngoscopy in the management of the difficult airway: a comparison with the Macintosh blade. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Mar; 26(3):218-22. doi: 10.1097/EJA.0b013e32831c84d1.
21. Narang AT, Oldeg PF, Medzon R et al. Comparison of intubation success of video laryngoscopy versus direct laryngoscopy in the difficult airway using high-fidelity simulation. *Simul Healthc* 2009 Fall; 4(3):160-5. doi: 10.1097/SIH.0b013e318197d2e5.
22. Smally AJ, Nowicki TA. Management of the difficult airway. *Emergencias* 2011; 23: 479-85.

Prevalencia de coagulogramas de rutina anormales en pacientes obstétricas sanas de término

C.Russo⁽¹⁾, J.Arballo⁽¹⁾, E.Cergneux⁽¹⁾, R.De La Rosa⁽¹⁾, L.Hipendinger⁽¹⁾, A.Juratich⁽¹⁾, S.Ruvira⁽²⁾

Palabras clave: Coagulograma - Prevalencia - Embarazadas sanas - Hematoma Epidural

Resumen

Introducción: En la práctica diaria de anestesia obstétrica, la técnica de elección para cesárea y analgesia de parto son los bloqueos neuroaxiales (peridural y/o subaracnoideo). Si bien el hematoma peridural es una complicación rara, es la más temida. Por ello, muchos anestesiólogos solicitan coagulogramas en forma rutinaria previamente al bloqueo, pese a tratarse de pacientes sanas. Sin embargo, diversos autores sugieren no realizar dichos estudios debido a que no hay evidencia científica que lo avale, y adicionalmente genera pérdida de tiempo, discomfort y costos adicionales.

Objetivo: Determinar la prevalencia de coagulogramas de rutina anormales en embarazadas sanas de término.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el Hospital Evita Pueblo de Berazategui entre los meses de julio de 2013 y febrero de 2014. Se incluyeron parturientas sanas ASA I/II de término

(>36 y <42 semanas de gestación) de entre 18-40 años, sin evidencia clínica o antecedentes de algún trastorno en la coagulación o patología de riesgo. Se recolectaron las variables: años de edad, edad gestacional y coagulograma según TP (%), KPTT (seg) y Recuento Plaquetario. El punto de corte para considerar anormal el coagulograma fue al menos uno de los siguientes: TP < 70%, KPTT > 40 seg y Plaquetas < 80.000/mm³.

Resultados: El coagulograma fue anormal en el 4,04% de los casos, correspondiendo 2,94% al Recuento Plaquetario, 0,86% al TP, 0,24% al KPTT.

Conclusiones: La prevalencia de coagulogramas de rutina anormales en embarazadas sanas de término es baja y en todos los casos se vio afectada solo una variable en forma aislada. Se requieren estudios a mayor escala para determinar la significancia anestésico-quirúrgica que presenta tal hallazgo y fortalecer así recomendaciones.

⁽¹⁾Servicio de Anestesiología, H.I.G.A San Martín, ⁽²⁾Servicio de Anestesiología, H.Z.G.A Evita Pueblo.

Correspondencia: lucashipendinger@hotmail.com

Introducción

En la práctica diaria de anestesia obstétrica, la técnica de elección para cesáreas programadas y analgesias de parto son los bloqueos neuroaxiales (peridural y/o subaracnoideo). La incidencia de hematoma epidural se estima que es de 1/150.000 tras una técnica epidural y 1/200.000 tras una técnica subaracnoidea^{1,2}. Si bien se trata de una complicación rara en los bloqueos neuroaxiales³, es la más temida ya que puede generar daños neurológicos severos y definitivos. Dos tercios de los hematomas epidurales tras una técnica epidural están asociados a coagulopatías, causadas principalmente por el uso obstétrico de anticoagulantes tales como heparina (fraccionada o no)⁴.

Diversos autores sugieren no realizar coagulogramas de rutina en parturientas clínicamente sanas puesto que parecen tener poca utilidad en la detección de alteraciones de la hemostasia^{5,6,7,8} y genera pérdida de tiempo, disconfort y costos adicionales⁹. La evaluación clínica debería ser la que determine la necesidad de pedir estudios de laboratorio¹⁰. De acuerdo a las recomendaciones de distintas sociedades científicas de anestesiología¹¹, incluyendo la de AAARBA realizada por el Dr. Wikinsky y el Dr. Salgueiro¹² los estudios de coagulación de rutina no son requisito necesario para la realización de una anestesia neuroaxial en pacientes obstétricas sanas y por ende no deberían ser realizados a menos que se detecte evidencia clínica de alguna coagulopatía o trastorno que altere la hemostasia. Estas recomendaciones se basan en estudios de exámenes preoperatorios de rutina en los cuales se observa que el porcentaje de coagulogramas anormales en pacientes sanos es muy bajo (de los cuales hasta un 20% son falsos positivos) y que son pobres predictores de sangrado. Sin embargo, muchos anestesiólogos solicitan en su práctica diaria estudios innecesarios en pacientes sanos. Probablemente sea por un temor médico legal, un mal hábito o simplemente falta de información. Disponer de datos de frecuencia en nuestro

medio permite evaluar la adecuación de las recomendaciones.

El objetivo del estudio fue describir la prevalencia de coagulogramas de rutina anormales, medidos según TP, KPTT y Recuento Plaquetario, en pacientes embarazadas sanas de término atendidas en un Hospital Zonal General de Agudos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el Hospital Evita Pueblo, de Berazategui. El reclutamiento de las pacientes se llevó a cabo en la sala de parto y sala de internación del servicio de Obstetricia. Se incluyeron entre los meses de julio de 2013 y febrero de 2014, en forma consecutiva, mujeres entre 18-40 años, embarazadas de término (> 36 y < 42 semanas de gestación), ASA I o II, que se internaron en el servicio de Obstetricia del hospital y que disponían, al momento del ingreso, de valores de coagulograma realizados en la institución dentro del noveno mes de gestación y con menos de un mes de antigüedad al momento de la evaluación. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y cada paciente dio su consentimiento para ingresar al estudio. Tras la obtención del consentimiento informado, se procedió a la realización de un examen clínico de la hemostasia, conformado por una guía de 13 preguntas y un examen físico dirigido (ver **TABLA I**, anexo) para pesquisar coagulopatías. El mismo fue confeccionado en conjunto con el servicio de Hematología del hospital. El hallazgo de al menos uno de los ítems evaluados, fue considerado examen positivo, para sospecha de alteración en la hemostasia y consecuentemente se excluyó al paciente del estudio. Se excluyeron además, pacientes con antecedente de trastornos de la hemostasia (como la enfermedad de Von Willebrand, Diabetes Mellitus, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, Lupus Eritematoso u otra patología autoinmune, Sepsis, Hipertensión no controlada, Preeclampsia, HELLP, insuficiencia renal, insufi-

ciencia hepática, desnutrición), pacientes en tratamiento anticoagulante al momento del parto o que habían suspendido los mismos sin un margen de tiempo seguro para someterse a la anestesia neuroaxial según guías ASRA13, pacientes con dificultad en la comprensión de la anamnesis y/o expresión de su voluntad.

Se recolectó de cada historia clínica los resultados de laboratorio referidos al coagulograma: Tiempo de protrombina (TP), expresado en concentración %, Tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT), expresado en segundos y Recuento plaquetario, expresado en número/mm³. El laboratorio del hospital realiza habitualmente la determinación del TQ o TP según Quick: reactivo Thromborel S (Siemens) que incluye Tromboplastina liofilizada extraída de placenta humana, cloruro de calcio y estabilizadores. Para el Tiempo de tromboplastina parcial activada: (aPTT o KPTT) utiliza el reactivo dade® actin® Reactivo de cefaloplastina activada, y para el Recuento Plaquetario utiliza un contador hematológico (Horiba ABX micros 60). Los servicios de Hematología y Obstetricia del hospital disponen de un protocolo que estandariza la toma de muestras para coagulograma por venopuntura realizada por personal de la salud (enfermeros y médicos) entrenados. Contemplaba la realización sistemática de una nueva toma de muestra en el caso de tener algún resultado anormal, con el fin de evitar falsos positivos. En caso de haber más de un coagulograma, se registró el último realizado. La obtención de los datos fue realizada por los investigadores y por residentes de Anestesiología del Hospital Evita Pueblo de Berazategui, estos últimos bajo la supervisión de un miembro del equipo de investigación, quien se encargó de controlar el buen proceder del protocolo. Los datos fueron registrados en las planillas de recolección de datos conjuntamente con un código y número del paciente, edad y edad gestacional (a la fecha del laboratorio observado). Los puntos de corte para considerar anormal el coagulograma fueron al

menos uno de los siguientes: TP < 70%. KPTT > 40 seg y Plaquetas < a 80.000/mm³.

Los datos se registraron como media ± desvío estándar en las variables numéricas, y porcentajes en las categóricas. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon para el 95%. Para poder realizar comparaciones exploratorias entre los grupos con coagulograma anormal y un grupo control, se tomó una muestra aleatoria de controles de tal manera que la relación entre grupos a comparar no fuera superior a 1:4. Para comparar proporciones en tres grupos se utilizó prueba exacta de Fisher y para comparar variables numéricas se usó prueba de Kruskal-Wallis. El análisis se realizó en el Programa Stata 11.0 (StataCorp, Texas USA).

Resultados

Se estudiaron 1081 pacientes, de los cuales se incluyeron 817 y 264 fueron excluidos. La **TABLA II** (ver anexo) resume las características de las participantes según la media de cada variable.

La prevalencia de coagulogramas anormales observada fue de 4,04% (n = 33) IC 95% (2,8-5,6). De estos casos hallados, el 0,86% (n = 7) presentó TP alterado, el 0,24% (n = 2) KPTT alterado y el 2,94% (n = 24) las plaquetas alteradas. Considerando TP y KPTT, el 1,1% (n = 9) IC 95% (0,5-2,1) resultó anormal.

La edad promedio de las pacientes con coagulograma anormal fue de 24,45 años (± 5,93 años). Las pacientes mayores de 30 años no presentaron distinta prevalencia respecto a las menores (3,6% vs 4,1% respectivamente). La edad gestacional promedio de las pacientes con coagulograma anormal fue de 38,5 semanas (± 1,17 semanas).

En la **TABLA III** (ver anexo) se muestra una comparación entre los grupos con coagulograma alterado (según variable plaquetas o TP/KPTT) y un grupo control. Se observó que los casos alterados de TP/KPTT se presentaron en pacientes mayores de 30 años en el 55,56% de los casos (p = 0,13) y con una edad gestacional promedio de 39 semanas.

Discusión

Se realizó un estudio descriptivo con el propósito de conocer la frecuencia de coagulograma anormal en pacientes parturientas sanas, que resultó en el 4,04% de la muestra. Es importante destacar que se realizó un especial esfuerzo en excluir clínicamente a toda paciente con riesgo de tener alteraciones de la coagulación, y que todos los casos alterados encontrados presentaron de forma aislada solo una variable afectada.

El número de casos con plaquetas anormales hallado (2.9%) fue similar al del trabajo prospectivo de Simon y col. (1.38%). Sin embargo, en ausencia de otros hallazgos patológicos, todos los casos parecen corresponder a una plaquetopenia gestacional. Esta disminución cuantitativa, que se debe a hemodilución y aumento del recambio plaquetario, se encuentra compensada por un aumento en la funcionalidad y mantiene así una hemostasia clínicamente asintomática en parturientas sanas. Puede encontrarse en un 7.3% de los embarazos¹⁴. Rolbin y col.¹⁵ describieron que en su institución, en un período de 30 años, unas 5000 parturientas con trombocitopenia recibieron anestesia peridural sin ningún caso de hematoma espinal.

Los TP y KPTT anormales hallados fueron aún más bajos que las plaquetas (1.1%) y se aproximan a otros resultados como los publicados por Perez y col. (0.7%) y Sousa Soares y col.¹⁶ (1.55%) aunque estos autores incluyeron pacientes de cirugía general. Existe poca evidencia de prevalencia de TP y KPTT alterados en parturientas sanas. Se sabe que durante el embarazo se produce un estado de hipercoagulabilidad, dado principalmente por aumento en la cantidad de los factores de coagulación, para impedir el sangrado.

A manera exploratoria se comparó al grupo de casos con coagulograma alterado contra un grupo control seleccionado al azar entre las pacientes con coagulograma normal. Los resultados sugieren que alteraciones del TP/KPTT podrían ser más frecuentes en partu-

rientas mayores de 30 años (55.5% de los casos) y con mayor edad gestacional. Se necesita un estudio especialmente diseñado para evaluar esta hipótesis.

La utilidad de los coagulogramas de rutina para predecir el riesgo de complicaciones del bloqueo neuroaxial en parturientas sanas es controversial. Por otra parte, la significancia clínica de anomalías de coagulación leves halladas por laboratorio durante el embarazo sigue siendo poco clara. Esto se atribuye a la insuficiente literatura publicada, consecuencia de las barreras éticas que implica investigar con embarazadas. Los límites inferiores del Recuento Plaquetario y valores de TP y KPTT usados en este y otros trabajos, que suelen indicarse como “seguros” para realizar un bloqueo neuroaxial, no tienen evidencia científica.

Teniendo en cuenta la frecuencia de hematoma epidural que figura en la literatura, Franchi y col.¹⁷ estimaron que el costo total de realizar coagulogramas de rutina necesarios para evitar un caso de hematoma epidural varía de 4.5 a 40 millones de euros, concluyendo que el costo del screening no estaría justificado.

En este contexto, considerando el bajo número de casos alterados (siendo afectada siempre solo una variable en forma aislada), que puede haber un importante número de falsos positivos, que puede generar mayor pérdida de tiempo, costos y disconfort en el paciente, y sobre todo ante la ausencia de evidencia que muestre los riesgos y beneficios de realizar tales estudios en esta población (embarazadas sanas sin evidencia de otra patología, condición, signos o síntomas que afecten la hemostasia) resulta lógica la recomendación de la ASA de no solicitarlos rutinariamente en la práctica anestésica¹⁸. La decisión del anestesiólogo de ordenar o requerir conteo de Plaquetas, TP y/o KPTT debería ser individualizada según la historia del paciente, el examen físico y los signos clínicos. Por otro lado, los que están a favor de seguir pidiendo coagulogramas a todas las parturientas argumentan que el pa-

ciente puede responder a la anamnesis de manera poco fiable, que algunas coagulopatías permanecen asintomáticas por no haberse expuesto a situaciones de riesgo (como luego de una extracción dentaria, cirugía o el parto) o por cuestiones médico-legales¹⁹, lo cual tiene poco sustento en este debate.

Una fortaleza del trabajo es la incorporación por parte del servicio de Anestesiología del Hospital Evita Pueblo, de Berazategui, de la guía utilizada en este estudio “examen clínico de la hemostasia”, para pesquisar coagulopatías, a su práctica diaria.

Se encontró una baja frecuencia de coagulogramas alterados en parturientas sanas, sin antecedentes de riesgo de coagulopatías. La aplicación clínica de este resultado es limitada

pues se desconoce el impacto de tal hallazgo en el riesgo de hematoma relacionado a la anestesia neuroaxial. Sería recomendable estudios a mayor escala.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Arabetti y a la Dra. Khoury por la participación en el diseño del estudio, a los doctores Cichetti, Blanco y Holgado (jefes de servicio de Hematología, Anestesiología y Tocoginecología respectivamente) y a los residentes de anestesiología del hospital Evita Pueblo de Berazategui por la colaboración para la realización del mismo.

ANEXO

TABLA I	
Guía “Examen clínico de la hemostasia” para pesquisar coagulopatías, Hospital Evita Pueblo, Berazategui	
Examen clínico de la hemostasia anamnesis	
1.	¿Usted o algún miembro de su familia tiene algún trastorno o enfermedad con sangrado? *1
2.	¿Consume habitualmente drogas para la coagulación y no las ha suspendido en el debido tiempo? *2
3.	¿Consume o ha consumido recientemente quininas, quinidinas, sulfamidas o quimioterápicos?
4.	¿Ha estado expuesto recientemente a tratamiento radioterápico?
5.	¿Alguna vez sangró excesivamente después de una extracción dental o cuando se cepilla?
6.	¿Usted o algún miembro de su familia alguna vez sangró excesivamente durante una cirugía o el parto requiriendo transfusiones?
7.	¿Sus periodos menstruales son excesivamente prolongados o sangrantes más de lo común?
8.	¿Tiene sangrado de nariz (epistaxis) habitual espontáneo, sangrados gastrointestinales o urinario?
9.	¿Se le presentan habitualmente moretones (equimosis) con facilidad sin saber por qué?
10.	¿Ha tenido sangrados espontáneos en las articulaciones (hemartrosis)?
11.	¿Tiene hiperesplenismo, enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis) o enfermedad renal conocida?
12.	¿Tiene trastornos de la médula ósea (ej: aplasia medular) o leucemias conocidas?
13.	¿Tiene algún síndrome de malabsorción conocido?
*1: Enfermedad de Von Willebrand, Hemofilia, Déficit de algún factor de la coagulación, Lupus, Trombocitopenias, Hipofibrinogenemias, etc.	
*2: Incluye: principalmente Anticoagulantes orales, Heparinas (ambas con el tiempo de seguridad de suspensión y normalización del laboratorio según guías ASA). Respuesta Negativa si consume solo AINES	
EXAMEN FÍSICO	
1.	Petequias (trombocitopenia)
2.	Equimosis o hematomas corporales (diátesis hemorrágicas) y principalmente en articulaciones
3.	Ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia (trastornos hepáticos)
4.	Lesión en piel, nódulos, eritrodermia (LES, PAN), Desnutrición

TABLA II

Características promedio del total de las participantes

Variable	Pacientes totales
N	817
Edad (años)	25,4 ± 5,82
> 30 años, %	20,44%
Edad Gestacional (sem)	38,5 ± 1,07
TP, %	90,5 ± 8,81
KPTT, seg	28,6 ± 10
Plaquetas, mm ³	174439 ± 63476

TABLA III

Comparación de grupos con coagulograma anormal contra un grupo control

Variable	grupo control	grupo plaquetopenia	grupo TP/KPTT	p
N	36	24	9	
Plaquetas, mm ³	0	24	0	
TP, %	0	0	7	
KPTT, seg	0	0	2	
Edad (años)	24,1 ± 5	23,9 ± 5	25,7 ± 6	0,81
> 30 años, %	15 (41,67%)	8 (33,33%)	5 (55,56%)	0,13
Edad Gestacional(sem)	38,1 ± 1	38,3 ± 1	39 ± 1	0,52

Referencias bibliográficas

1. Vibeke M; Nils D; Lars I; et al: Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*. 2004, 101: 950-9.
2. Siriporn P: Spinal Hematoma: Rare but catastrophic complication. *Siriraj Med J*. 2005, 57, 12: 523-4.
3. Thornton P; Douglas J: Coagulation in pregnancy. *Best practice & Research clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2010, 24: 339-52.
4. Pregaldien A; Dewandre PY; Brichant JF: Is a coagulation blood test compulsory before neuraxial blockade for labour analgesia?. *Rev Med Liege*. 2010, 65, 1: 35-9.
5. Perez A; Planell J; Bacardaz C: Value of routine preoperative tests: A Multicentre Study in four General Hospitals. *Br J Anaesth*. 1995, 74: 250-6.
6. Simon L; Santi MT; Sacquin P; et al: Pre-anesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: Usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth*. 1997, 78, 6: 678-83.
7. Narr BJ; Warner ME; Schoeder DR; et al: Outcomes of patients with no laboratory assessment before anesthesia and a surgical procedure. *Mayo Clinic Proc*. 1997, 72, 6: 505-9.
8. Van Venn JJ; Spahn DR; Makris M: Routine preoperative coagulation tests: An Outdated practice?. *Br J Anaesth*. 2011, 106, 1: 1-3.
9. Rhorer MJ; Michelotti MC; Nahrwold DL: A prospective evaluation of the efficacy of preoperative coagulation testing. *Ann Surg*. 1988, 208, 5: 554-7.
10. Klopfenstein CE: Preoperative clinical assessment of hemostatic function in patients scheduled for a cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 1996, 62, 6: 1918-20.
11. Chee YL; Crawford JC; Watson HG; et al: Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Journal of Haematology*. 2008, 140: 496-504.
12. Wikinski JA; Salgueiro C: La racionalidad clínica y bibliográfica de la resolución de la secretaría de salud de la ciudad de Buenos Aires y el consultorio de evaluación preoperatoria del paciente adulto. *Rev Arg Anest*. 2004, 62, 3: 233-77.
13. Heit J; Mulroy M; Rosenquist R; et al: Regional Anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. *Reg Anesth Pain Med*. 2010, 35: 64-101.
14. Miranda A. *Tratado de Anestesiología y Reanimación en obstetricia: Principios fundamentales y bases de aplicación práctica*, Masson SA – Barcelona (1997), pág. 153.
15. Rolbin SH; Abbott D; Musclow E; et al: Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. *Obstet Gynecol*. 1988, 71: 918-20.
16. Sousa Soares D; Marques Brandao R; Nogueira M; et al: Relevancia de los exámenes de rutina en pacientes de bajo riesgo sometidos a cirugías menores. *Rev Bras Anesthesiol*. 2013, 63, 2: 197-201.
17. Franchi F; Ibrahim B; Rossi F; et al: Coagulation testing before epidural analgesia at delivery: cost-analysis. *Thromb Res*. 2011, 128, 1: 18-20.
18. Hawkins JL; Arens JF; Bucklin BA; et al: Practice guidelines for obstetric anesthesia. *Anesthesiology*. 2007, 106: 843-63.
19. Benhamou D: Coagulopathy and obstetric anesthesia. *Acta Anaesth Belg*. 2003, 54, 2: 151-5.

Reglamento de publicaciones RAA

La RAA recibe artículos cuya evaluación es regida por la metodología de revisión por pares y bajo los Requisitos de Uniformidad para manuscritos presentados en revistas biomédicas, conocidos como **NORMAS DE VANCOUVER** (Versión 2010).

Resultado de una reunión de los principales editores de revistas médicas, celebrada en Vancouver, Canadá, en 1978, su intención fue establecer directrices sobre el formato que debían tener los manuscritos enviados a sus revistas y tomados luego por la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos. El denominado Grupo de Vancouver creció y evolucionó hasta convertirse en el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), que se reúne anualmente y aún hoy se ocupa de revisar estas directrices y actualizarlas, y entrega su última versión que se detalla más adelante.

El reglamento de publicaciones completo debe ser consultado en la página web de la Federación Argentina de Asociaciones de Anestesia Analgesia y Reanimación (www.anestesia.org.ar)

A. Consignas generales

1. Se solicita a los autores consultar las instrucciones mencionadas al preparar un artículo para ser presentado a esta revista. La falta de observación del presente reglamento motivará la devolución de todo el material recibido.
2. Sólo se aceptarán artículos originales. Aquellos que no siéndolo puedan ser especialmente considerados para publicar en la RAA por su relevancia, serán evaluados en reunión ad hoc del Comité Editorial.
Los artículos pueden ser enviados: a. por correo electrónico a las siguientes direcciones: raa@anestesia.org.ar, con copia a carlos.romero@anestesia.org.ar y faaaar@anestesia.org.ar;
b. por la página web de la FAAAAR: <http://www.anestesia.org.ar/publicaciones/revista/>;
c. personalmente, en sobre cerrado y en formato CD-ROM, en la sede de la FAAAAR.
En todos los casos el envío acompañará los nombres completos, grados académicos, cargos institucionales actuales y direcciones de correo electrónico de todos los autores.
3. Se aceptan para la publicación artículos originales en forma de los siguientes diseños de investigación o aporte: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos en todas sus variantes, estudios cuasi-experimentales, estudios de investigación básica, guías de práctica clínica, estudios basados en análisis de decisión, evidencia orientada al paciente o al problema (EOPs), estudios observacionales, revisiones narrativas, artículos de actualización, comunicaciones, reportes de casos clínicos.
Sea cual fuere el diseño, el artículo debe presentarse con un resumen estructurado -no mayor a 400 palabras- (introducción, objetivos, material y métodos, resultados- discusión y conclusión) y palabras clave -3 a 5 palabras o frases cortas-, con el desarrollo del texto.
4. El artículo, cualquiera sea la forma de entrega, debe ir acompañado de una nota de presentación firmada por los autores, expresando su deseo de someterlo a consideración del Comité Editorial de la Revista Argentina de Anestesiología para su publicación y haciendo constar sus datos de dirección postal, correo electrónico y teléfono. Se deberá agregar el Formulario de Cesión de Derechos ad hoc en archivo word aparte (ver más adelante).
5. Todo artículo enviado a la RAA para su publicación será sometido a la evaluación de dos revisores (revisión por pares) designados por el Editor Jefe o el Co-Editor Responsable. Los revisores serán miembros de una Sección Temática relacionada del Comité Editorial y/o evaluadores externos expertos invitados.
6. Los Editores de la RAA se comprometen a mantener el doble ciego en cuanto al anonimato en la revisión del artículo presentado para publicar.
7. El artículo será evaluado dentro de los 45 días de recibido por los revisores. Ambos generarán un consenso que se clasifica en los cuatro siguientes tipos de veredictos: a. Aceptación sin cambios; b. Aceptación con correcciones menores; c. Aceptación con correcciones mayores (en este caso, el artículo vuelve a los revisores una vez corregido por los autores); d. Rechazado (acompañado de la fundamentación). Los casos b. y c. deberán contar con el acuerdo de los autores, que son libres de no aceptar el veredicto y retirar su trabajo de la RAA.
8. En caso de fallos contradictorios, el Editor Jefe y/o el Co-Editor Responsable podrán: a. enviar el artículo a un tercer revisor; b. definir ellos un fallo definitivo, con la correspondiente fundamentación.
9. Requisito para estudios experimentales: deberán acompañarse de la constancia de aprobación del Comité de Bioética del Departamento de Docencia e Investigación de la institución donde se llevó a cabo el estudio y cumplir con la Declaración de Helsinki (Versión 59ª Asamblea General de la AMM - Corea 2008).
10. Conflicto de intereses. Existe conflicto de intereses en un determinado manuscrito cuando un participante en el proceso de su redacción, revisión y publicación - autor, revisor o editor- tiene vínculos con actividades que pueden influir su juicio en forma inapropiada, independientemente de si dicho juicio fue o no afectado. Los participantes del proceso deben declarar su situación respecto de la existencia de conflicto de intereses.
11. Los Editores y el Comité Editorial de la RAA no se hacen responsables por las opiniones publicadas y/o emitidas por los autores de los artículos publicados.



ÓRGANO DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE ASOCIACIONES
DE ANESTESIA, ANALGESIA Y REANIMACIÓN