

Burnout (síndrome de desgaste profesional) en médicos residentes de anestesiología y su relación con la percepción del clima educacional

Luis A. Neculpán^{1*} y Martín A. Bruno²

¹Médico Residente de Anestesiología, Hospital Público Descentralizado Dr. Guillermo Rawson; ²Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Cuyo, CONICET. San Juan, Argentina

Resumen

Introducción: El clima educacional (CE) influye en la motivación de los estudiantes, en la disposición hacia el estudio y en el rendimiento académico. El burnout es una respuesta prolongada a factores estresantes emocionales e interpersonales crónicos en las organizaciones de trabajo. Los médicos residentes son una población de riesgo para el desarrollo de burnout. **Objetivos:** Evaluar el CE y su relación con el burnout en médicos residentes de anestesiología. **Materiales y métodos:** El estudio se realizó durante el 2.º Encuentro Internacional de Residentes de Anestesiología, organizado por la Federación Argentina de Asociaciones de Analgesia, Anestesia y Reanimación. Se diseñó un estudio analítico de corte transversal. Las variables a analizar fueron: sexo, año de residencia, percepción del CE (cuestionario Postgraduate Hospital Education Environment Measure) y el burnout (cuestionario Maslach Burnout Inventory). **Resultados:** Respondieron 80 residentes (10% del total del país). La media del CE fue de 95.5/160 (clima más positivo que negativo, con aspectos a mejorar). Hubo una prevalencia de burnout del 20%. Existe una asociación estadísticamente significativa entre burnout y una peor percepción del CE ($T: 3.51$; $p=0.0025$). Los varones son el grupo más afectado por el burnout ($x^2: 4.88$; $p = 0.027$). **Discusión:** Los trabajos acerca del CE y el burnout realizados con el mismo instrumento arrojan resultados similares en otras especialidades. Se requieren trabajos prospectivos para evaluar intervenciones que mejoren el CE y el burnout. **Conclusiones:** Existe una asociación significativa entre el burnout y una peor percepción del CE en los médicos residentes de anestesiología participantes del estudio.

Palabras clave: Residencia médica. Clima educacional. Burnout. Educación médica. Profesionalismo.

Burnout (professional burnout syndrome) in anesthesiology medical residents and its relationship with the perception of the educational climate

Summary

Introduction: The educational climate (EC) influences the motivation of students, in the readiness to study and in academic performance. Burnout is a prolonged response to emotional and interpersonal chronic stressors in work organizations. The resident doctors are a risk population for burnout development. **Objectives:** To evaluate the EC and its relationship with

Correspondencia:

Luis Alfredo Neculpán
E-mail: luis.neculpan@gmail.com

Fecha de recepción: 02-08-2018

Fecha de aceptación: 10-12-2018

DOI: 10.24875/RAA.18000021

Disponible en internet: 00-00-2019

Rev Argent Anesthesiol. 2018;76(2):00-00

www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2018 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

burnout in medical residents of anesthesiology. Materials and Methods: The study was conducted during the 2nd International Meeting of Residents of Anesthesiology organized by the Argentine Federation of Associations of Analgesia, Anesthesia and Resuscitation. An analytical and cross-sectional study was designed. The variables analyzed were: sex, year of residence, perception of EC (Postgraduate Hospital Education Environment Measurement questionnaire) and burnout (Maslach Burnout Inventory questionnaire). **Results:** 80 medical residents responded (10% of the total country). The average of EC was 95.5/160 (climate more positive than negative with aspects to improve). There was a burnout prevalence of 20%. There is a statistically significant association between burnout and a worse perception of EC (T: 3.51; p = 0.0025). Males are the most affected by burnout ($\times 2:4.88$; p = 0.027). **Discussion:** These results are similar to the findings of previous studies regarding EC and burnout, whereas same instrument was applied but different medical specialties. Prospective studies are required to further evaluate potential interventions aimed to improve the EC and the burnout. **Conclusions:** There is a significant association between burnout and a worse perception of the EC within anesthesiology medical resident.

Key words: Medical residency. Educational climate. Burnout. Medical Education. Professionalism.

Introducción

En los últimos años se destaca en la literatura médica el estudio sobre la respuesta del médico ante situaciones permanentes consideradas estresantes en su ámbito laboral. El *burnout* es una respuesta prolongada a factores estresantes emocionales e interpersonales crónicos en las organizaciones de trabajo, y se define por tres dimensiones psicológicas: el agotamiento, la despersonalización hacia los demás y el sentimiento de ineficacia¹. Factores relacionados con la especialidad contribuyen al desarrollo de este síndrome: la constante amenaza de litigio, el tiempo lejos de la familia, la complejidad actual de la medicina moderna, que exige una formación continua constante, y el tiempo laboral confinado a un espacio reducido, entre otros².

El síndrome de desgaste profesional afecta a la salud del trabajador, el profesionalismo, el cuidado de los pacientes y la longevidad dentro de la especialidad³.

Este problema es una realidad global⁴. En 2003, Nyssen, et al. publicaron los resultados de un estudio realizado en Bélgica donde observaron los niveles, las causas y los factores asociados con el estrés y el *burnout* en médicos anestesiólogos, por medio de cuestionarios autoadministrados. Se encontró que el nivel de estrés era similar a la población trabajadora mundial, pero que los médicos anestesiólogos (especialmente aquellos menores de 30 años) tenían altos niveles de *burnout* en forma de agotamiento emocional⁵.

Los estudios sobre *burnout* en los anestesiólogos estadounidenses se han concentrado sobre todo en la práctica académica. En 2011, De Oliveira, et al. publicaron dos estudios con altas tasas de respuesta, una investigación de prevalencia en jefes de departamentos académicos de anestesiología y otro en directores de programas de residencia de anestesia. Ellos

encontraron que más de la mitad de los jefes de departamento demostraron niveles altos o moderadamente elevados de agotamiento^{6,7}.

Sin embargo, el síndrome de desgaste profesional no es algo exclusivo del especialista. Es mucha la evidencia alrededor del mundo que demuestra que el *burnout* se desarrolla precozmente en la carrera del médico^{8,9}.

Los estudios han demostrado que, aunque los estudiantes de medicina entran en su formación con perfiles de salud mental similares a los de sus pares, grados sustanciales de agotamiento y depresión se hacen evidentes tempranamente durante el proceso de formación médica y aumentan durante la residencia¹⁰.

El proceso arduo de entrenamiento, durante el cual los médicos residentes tienen poco control sobre su horario, también influye, e impide que los futuros médicos desarrollen las habilidades necesarias para integrar sus responsabilidades personales y profesionales una vez que entran formalmente en la práctica como especialistas. En gran parte de los países anglosajones, el alto costo de la capacitación (en tiempo y dinero) contribuye en los futuros especialistas con una cantidad significativa de la «deuda educativa» que les anima a trabajar largas horas al principio de su carrera, lo que perpetúa el agotamiento adquirido durante la formación¹¹⁻¹³.

En Argentina se realizó un estudio en los anestesiólogos de la ciudad de Rosario, en el que se encontraron diferencias significativas entre la prevalencia de *burnout* en médicos especialistas cuando se los comparaba con médicos residentes, y era más elevada en estos últimos¹⁴.

El clima educacional (CE) de los programas de residencia puede influir en el desempeño del residente, tanto en sus aspectos positivos (como la motivación extrínseca para lograr un aprendizaje significativo)

como en sus aspectos negativos (relacionados con el síndrome de desgaste profesional). Una forma de evaluar la calidad de los programas de residencia médica es valorar el CE.

El «ambiente educacional» es producto de las relaciones interpersonales, del estilo de comunicación dominante, de las prácticas habituales (usos y costumbres), de las presiones o factores estresantes (sistema de reconocimiento y/o sanciones), de los valores y principios. El ambiente influye en la motivación de los estudiantes, en la disposición hacia el estudio y en el rendimiento académico. Es decir, tiene una influencia en los resultados, la satisfacción y el éxito de los estudiantes¹⁵⁻¹⁷.

Genn, et al. destacan la extraordinaria complejidad del ambiente en la educación médica. Subrayan que si se quiere describir o evaluar el currículo de una escuela de medicina es necesario considerar el ambiente organizacional que define el CE^{16,17}.

Como refiere Hutchinson, en la teoría de aprendizaje del adulto tiene tanta importancia el contexto y el clima como la formación educacional ofrecida y la experiencia compartida. La motivación extrínseca desempeña un papel especial para lograr un aprendizaje significativo¹⁸.

A nivel internacional, de Oliveira, et al. estudiaron en Brasil la relación entre calidad de vida, CE y estrategias de aprendizaje en residentes de anestesiología. Este estudio no pudo detectar ninguna asociación significativa entre el rendimiento académico y las percepciones de los residentes acerca de su calidad de vida subjetiva o sobre el medio ambiente educativo de sus residencias¹⁹.

En Argentina existen investigaciones del CE en programas de residencia. Llera, et al. correlacionaron CE y *burnout* en 6 programas de residencia, de los cuales solo una especialidad crítica se encontraba dentro de la muestra (terapia intensiva), en el contexto de un hospital privado universitario²⁰. Galli, et al. analizaron el CE en residentes de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires sin correlacionarlo con *burnout*, y tampoco incluyeron en su muestra residentes de anestesiología²¹. El mismo grupo evaluó el CE en residentes de cardiología de hospitales públicos y privados²².

Después de relevar la bibliografía no se han encontrado estudios sobre la correlación entre el CE y el *burnout*, realizados con instrumentos validados, en el contexto de los programas de residencia de anestesiología en Argentina, como así tampoco a nivel internacional. Smith, et al.²³ publicaron el desarrollo de un cuestionario de CE en Australia, pero dicho instrumento no ha sido validado internacionalmente aún.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en el contexto del 2.º Encuentro Internacional de Residentes de Anestesiología, organizado por la Federación Argentina de Asociaciones de Analgesia, Anestesia y Reanimación, que se llevó a cabo en la provincia de Córdoba en el mes de marzo de 2017. Se invitó a participar a todos los residentes que estuvieron presentes, incluso a los residentes extranjeros. Se diseñó un estudio observacional, analítico y de corte transversal.

Las variables a analizar fueron: sexo, año de residencia (1, 2, 3 o 4), percepción del CE y el *burnout*.

Para la medición del CE se utilizó el cuestionario Postgraduate Hospital Education Environment Measure (PHEEM). Este instrumento creado por Roff, et al.²⁴ cuenta con 40 ítems operacionalizados con una escala de Likert de 0 a 4. Evalúa tres dominios: percepción del rol de autonomía (puntaje de 0-56), percepción de la enseñanza (puntaje de 0-60) y percepción del respaldo social (puntaje 0-44). La suma total del cuestionario es de 160 puntos.

Para la evaluación del *burnout* se utilizó el Maslach Burnout Inventory Human Service Survey (MBI), que cuenta con 22 ítems, con un puntaje en una escala de Likert entre 0 y 6²⁵. Este instrumento, ampliamente utilizado, incluye 22 ítems que investigan las 3 dimensiones mensurables de *burnout*: agotamiento emocional (9 preguntas), despersonalización (5 preguntas) y realización personal (8 preguntas).

El resultado principal fue la asociación entre CE y cada subescala del MBI. Se aceptó la medición del CE como variable continua, a fin de hacer comparable el análisis de nuestros resultados con la literatura publicada.

Se analizó la correlación entre las tres subescalas del MBI y las tres subescalas del PHEEM.

Se analizaron los datos de evaluación del CE y el *burnout* en forma general y según las variables de sexo y año de residencia.

Para el análisis estadístico de cada dimensión del MBI se dividieron los rangos de las puntuaciones en tres categorías: bajo (agotamiento emocional ≤ 18 , despersonalización ≤ 5 , realización personal ≥ 40), medio (agotamiento emocional 19-26, despersonalización $\leq 6-9$, realización personal 34-39) y alto (agotamiento emocional ≥ 27 , despersonalización ≥ 10 , realización personal ≤ 33). Se analizó la presencia del síndrome, considerando *burnout* cuando el participante tuviese valores altos en las tres dimensiones, o bien en dos de ellas valores altos y, en la tercera, moderados.

Posteriormente se compararon las medias de resultado global de evaluación del CE entre los residentes con *burnout* y sin él.

Tamaño muestral

Se calculó un tamaño muestral de 77 encuestados, para un coeficiente de correlación (r) esperado de 0.45 (de acuerdo a otros trabajos similares), con un poder del 95% y un nivel de confianza del 95% y previendo una pérdida de datos del 10%.

Análisis estadístico

Se determinó la normalidad de los datos de CE mediante la prueba de Smirnov-Kolmogorov. Los datos que presentaron distribución normal (paramétricas) se analizaron con la prueba T-test y Anova. Para el análisis de datos categóricos (no paramétricos) se utilizó la prueba de chi-cuadrado (X^2), la prueba exacta de Fisher y el coeficiente de Spearman (r). Se tomó como significativo un valor de p menor de 0.05. Los datos fueron analizados con Excel y GraphPad Prism.

Aspectos éticos

Ambos cuestionarios fueron autoadministrados, anónimos y de respuesta voluntaria. Se aseguró la confidencialidad de los datos. Se otorgó el cuestionario a los residentes presentes en el 2.º Encuentro Internacional de Residentes de Anestesiología.

El trabajo fue evaluado y aprobado para su realización por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Público Descentralizado Dr. Guillermo Rawson (San Juan, Argentina) y por el Comité Ejecutivo de la Federación Argentina de Asociaciones de Analgesia, Anestesia y Reanimación.

Resultados

En total respondieron 80 residentes (edad promedio: 29 años 27-32), que representan el 10% del total del país, de 15 programas diferentes de residencias de Argentina. Se excluyeron del análisis los residentes de otros países que asistieron al encuentro. La población evaluada se describe en la [tabla 1](#).

La evaluación del CE obtuvo una media de clima total de 95.5/160 con una desviación estándar de 21.8. Esta medida del CE expresa un clima más positivo que negativo.

Tabla 1. Población de residentes encuestados

	Total (%)
Año de residencia	
Primero	26 (32.5)
Segundo	24 (30)
Tercero	18 (22.5)
Cuarto	12 (15)
Sexo	
Masculino	51 (63.75)
Femenino	29 (36.25)
Beca	
Públicas	74 (92.5)
Privadas	6 (7.5)

La evaluación de las subescalas del PHEEM se muestra en la [tabla 2](#).

En las [figuras 1-4](#) se muestra la distribución de respuestas de CE total, de la dimensión de autonomía, la dimensión de respaldo social y la dimensión de calidad de la enseñanza.

En un análisis más detallado podemos observar que la dimensión respaldo social fue la mejor evaluada por la mayoría de los médicos residentes ([Fig. 3](#)). En particular, el ítem con mayor puntaje de respuesta fue «Tengo buena colaboración con otros residentes de mi nivel» (media: 3.275/4) y «El entrenamiento en esta rotación clínica me hace sentir preparado» (media: 3.075/4). En cuanto a los aspectos a mejorar, podemos observar que el 21% de los residentes estudiados percibe el CE con un puntaje menor a 80/160. Este resultado corresponde con una percepción del CE como «lleno de problemas». El análisis de la dimensión «Calidad de la enseñanza» desprende que el 30% de los residentes percibe a la enseñanza como de «escasa calidad y con falta de oportunidades de aprendizaje».

No hubo diferencias en la percepción del CE entre los médicos residentes de distintos años (Anova F: 0.85; p = 0.46) y tampoco hubo diferencias acerca de la percepción del CE entre varones y mujeres (T: 0.04; p = 0.63).

Los resultados de la evaluación del *burnout* se muestran en la [tabla 3](#). Se analizaron las diferencias de cada subescala del MBI por sexo y año de residencia. El análisis con Anova de las subescalas del MBI para los diferentes años de residencia no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos. El análisis con T de Student para cada subescala del MBI entre varones y mujeres solo arrojó diferencias estadísticamente significativas en la subescala de despersonalización (T: 3.10; p = 0.002), y fueron los médicos

Tabla 2. Evaluación del clima educacional (Postgraduate Hospital Educational Environment Measure)

	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango intercuartil (25-75)
Clima total	95.5	21.80	97.5	83.5-109.5
Autonomía	33.31	8.09	34.0	28-39
Respaldo social	27.16	6.03	28	24-31
Enseñanza	35.02	9.44	36	29-41

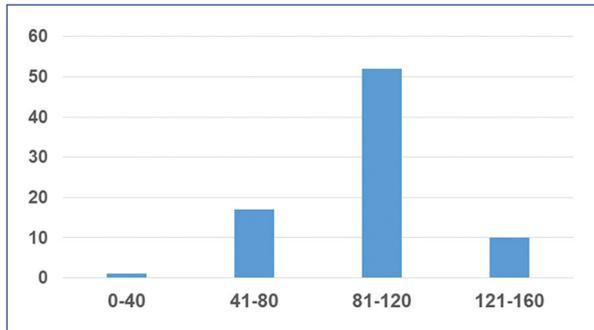


Figura 1. Distribución de respuestas de clima educacional total. Eje de las ordenadas: número de residentes. Eje de abscisas: rangos de respuestas. Rango de respuestas: 0-40, clima educacional muy pobre; 41-80, clima educacional lleno de problemas; 81-120, clima educacional más positivo que negativo; 121-160, clima educacional excelente.

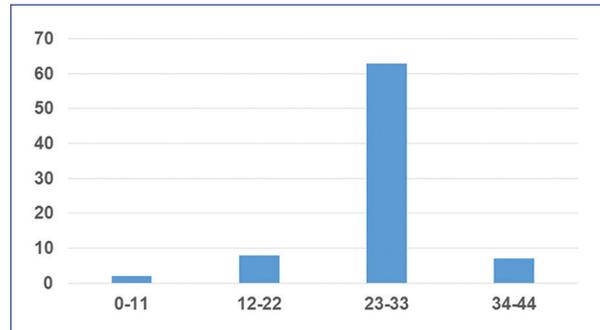


Figura 3. Distribución de respuestas de la dimensión respaldo social. Eje de las ordenadas: número de residentes. Eje de abscisas: rangos de respuestas. Rango de respuestas: 0-11, no existe respaldo social; 12-22, el ambiente educacional no es placentero; 23-33, respaldo social con más pros que contras; 34-44, ambiente educacional con buen respaldo social.

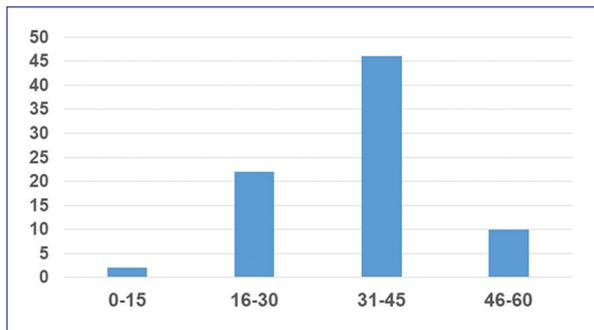


Figura 2. Distribución de respuestas de la dimensión calidad de la enseñanza. Eje de las ordenadas: número de residentes. Eje de abscisas: rangos de respuestas. Rango de respuestas: 0-15, calidad de la enseñanza muy pobre; 16-30, calidad de la enseñanza que necesita revisión; 31-45, calidad de la enseñanza en buena dirección; 46-60, calidad de la enseñanza con maestros modelos.

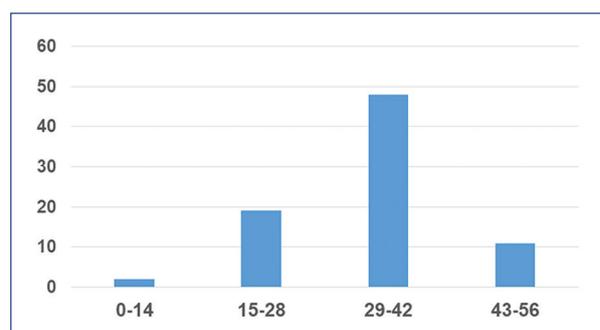


Figura 4. Distribución de respuestas de la dimensión autonomía. Eje de las ordenadas: número de residentes. Eje de abscisas: rangos de respuestas. Rango de respuestas: 0-14, autonomía muy pobre; 15-28, autonomía negativa; 29-42, autonomía positiva; 43-56, autonomía excelente.

residentes varones los que tuvieron valores más altos de despersonalización.

De acuerdo a la definición adoptada según nuestro protocolo tomando en cuenta las 3 subescalas, 16

encuestados (20%) presentaban valores compatibles con el síndrome.

Luego de dividir la muestra según la presencia o la ausencia de *burnout*, las dos poblaciones mostraron

Tabla 3. Resultados del Maslach Burnout Inventory

	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango intercuartil (25-75)
Agotamiento	22.14	10.35	21	14-30
Despersonalización	7.85	5.49	7	4-11
Realización	37.91	6.40	39	35-43

Tabla 4. Población según la presencia de *burnout*

	<i>Burnout</i> sí = 16 (20%)	<i>Burnout</i> no = 64 (80%)	Significación $p < 0.05$
Año de residencia			
1	7	19	$p = 0.56$
2	4	20	
3	4	14	
4	1	11	
Sexo			
Varón	14	37	$p = 0.027$
Mujer	2	27	
Clima	75.75 (49.08-102.42)	100.43 (83.03-117.83)	$p = 0.0025$

Tabla 5. Correlación entre clima total y subescalas del Posgraduate Hospital Educational Environment Measure (autonomía, respaldo social y enseñanza), con las tres subescalas del Maslach Burnout Inventory (agotamiento, despersonalización y realización). Se destacan en negrita las correlaciones que muestran significación estadística

	Agotamiento	Despersonalización	Realización
Clima total	-0.4081 ($p = 0.0002$)	-0.2191 ($p = 0.0508$)	0.4172 ($p = 0.0001$)
Enseñanza	-0.2318 ($p = 0.0386$)	-0.1566 ($p = 0.1655$)	0.3235; ($p = 0.0034$)
Respaldo social	-0.4329 ($p < 0.0001$)	0.1147 ($p = 0.3109$)	0.4592 ($p < 0.001$)
Autonomía	-0.4974 ($p < 0.0001$)	-0.3104 ($p = 0.0051$)	0.4341 ($p < 0.0001$)

diferencias significativas en cuanto a la evaluación del CE y el sexo, y son los varones los que predominan en la población con *burnout* (Tabla 4).

Al evaluar la correlación entre CE total con cada una de las subescalas del MBI se encontró una correlación negativa significativa entre clima total con agotamiento y una correlación positiva significativa entre clima total y realización personal.

Al evaluar las subescalas respectivas de ambos instrumentos, la subescala agotamiento presentó una correlación negativa significativa con las tres dimensiones del PHEEM (calidad de la enseñanza, respaldo social y autonomía). La subescala despersonalización mostró una correlación negativa significativa solo con la dimensión autonomía. Finalmente, la subescala realización personal mostró una correlación positiva significativa con las tres dimensiones del PHEEM (Tabla 5).

La aplicación del PHEEM no presentó dificultades en la comprensión de los ítems. Mostró una adecuada confiabilidad con un coeficiente alfa de Chronbach de 0.928.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto la relación entre el síndrome de desgaste profesional y la percepción del CE en médicos residentes de anestesiología.

La formación en anestesiología debe ser interpretada como un proceso complejo, que atraviesa las individualidades y los aspectos estrictamente relacionados con la adquisición de competencias y habilidades²⁶. Es por esto que los estudios acerca del CE proveen información desde otra perspectiva para la toma de decisiones en la formación de posgrado de los futuros especialistas en anestesiología.

La percepción que poseen los médicos residentes participantes acerca del CE es «más positiva que negativa, con aspectos a mejorar». Los trabajos acerca del CE realizados con el mismo instrumento arrojan resultados similares en otras especialidades. Wall, et al. informan valores de CE similares en varios países: Brasil (95), Chile (98), Holanda (105), Reino Unido (112, unidades de cuidados intensivos), Reino Unido (113, *foundation programs*)²⁷. Luego de una revisión sistemática sobre los instrumentos para evaluar el CE, Soemantri, et al. concluyen que el PHEEM es el instrumento más adecuado para evaluar programas de residencia¹⁵. Este instrumento ha sido traducido, adaptado y validado a múltiples idiomas. Sin embargo, debemos señalar el aporte que realizan Castanelli, et al.²⁸, que en 2017, luego de que nuestro grupo haya iniciado este trabajo, publicaron un nuevo instrumento utilizado en médicos residentes de anestesiología australianos. Es probable que este instrumento sea más adecuado para la evaluación del CE en programas de anestesiología. Futuros trabajos en el área podrían ser la traducción, la adaptación y la validación transcultural de dicho instrumento. Los resultados que obtienen Castanelli, et al. se hacen incomparables con los obtenidos en el presente trabajo debido a que las dimensiones de su cuestionario son distintas.

Por otro lado, los médicos anestesiólogos están expuestos a varios factores de riesgo para desarrollar estrés y *burnout*, debido a su posición en la primera línea de atención al paciente⁴. En nuestro trabajo se encontró una prevalencia de *burnout* del 20%, aproximadamente. Este resultado se asemeja mucho al trabajo de Llera, et al.¹⁹, realizado en médicos residentes de varias especialidades. El trabajo de Montenegro, et al.¹³ caracteriza el síndrome de desgaste profesional de acuerdo al grado profesional y al género en anestesiólogos. Dentro de sus resultados, los niveles de *burnout* son más altos en médicos residentes que en especialistas, y en médicos residentes supera la prevalencia del 50%. En cuanto al género, el presente trabajo arroja diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de *burnout* entre mujeres y varones, y los varones son los más afectados. Montenegro, et al.¹³ obtienen prevalencias de *burnout* estadísticamente similares en ambos géneros.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la percepción del CE entre médicos residentes con *burnout* y sin *burnout*, y los médicos residentes con *burnout* fueron los que tuvieron una peor percepción del CE. Este resultado coincide con el trabajo de Llera, et al.¹⁹ y el de Goñi, et al.²⁹ En 2017, Castanelli, et al. publicaron un estudio de similares características en la población australianas, pero utilizando otro

cuestionario para evaluar el CE³⁰. Ellos encontraron una correlación significativa entre *burnout* y una peor percepción del CE.

En cuanto a las limitaciones del presente trabajo, y debido al diseño del estudio, solo se puede establecer una asociación entre *burnout* y una peor percepción del CE, sin poder arribar a una conclusión acerca de causalidad. ¿Es el CE el que provee las condiciones para que los médicos residentes tengan *burnout* o es al revés? Nosotros coincidimos con la discusión de Goñi, et al.²³ y de Castanelli, et al.³⁰, en que las condiciones de formación son un componente causal más (no el único, ni el más importante) dentro de los factores estresantes que tienen como consecuencia el desarrollo de *burnout* y que, por ende, es probable que al modificar dichas condiciones se pueda disminuir la prevalencia de *burnout*. Otra limitación que observamos del presente trabajo es que no se pueden realizar análisis específicos por programas.

El estudio efectuado representa una de las pocas investigaciones que analizan la relación entre el síndrome de desgaste profesional con los aspectos formativos-educacionales en médicos residentes de anestesiología.

Como posibles estudios a ampliar se pueden mencionar la posibilidad de realizar una comparación entre programas de residencia ligados a universidades y aquellos que no, y el posible efecto que tengan la adquisición de programas formales universitarios. Otro trabajo futuro podría utilizar dichos cuestionarios para la evaluación de intervenciones en educación de posgrado de médicos residentes de anestesiología a través de estudios prospectivos.

Conclusión

Los residentes de anestesiología participantes del estudio percibieron al CE como más positivo que negativo, con aspectos a mejorar. Existe una prevalencia de *burnout* del 20% y dicha condición es más importante en médicos residentes varones. Existe una asociación significativa entre el *burnout* y una peor percepción del CE.

Agradecimientos

Agradecemos a la Asociación Sanjuanina de Analgesia, Anestesia y Reanimación su colaboración para hacer factible esta investigación. En particular al Dr. Marcelo Casanova y al Dr. Enrique Zorrilla por

confiar en nuestra propuesta de investigación y proveer la colaboración necesaria para poder llevarla a cabo.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no han recibido financiación para realizar esta investigación.

Bibliografía

1. Maslach C, Shaufeli W, Leiter M. Job burnout. *Annu Rev Psychol.* 2001; 52:397-422.
2. Vinson A. Burnout in anesthesiologist: an update. *ASA Monitor.* 2014; 78(11):18-20.
3. Paladino M, Martinetti H. La salud del anestesiólogo (primera parte): Factores de agresión y la respuesta orgánica. *Rev Arg Anest.* 2005; 63(1):45-59.
4. Rama-Maceiras P, Jokinen J, Kranke P. Stress and burnout in anesthesia: a real world problem? *Curr Opin Anesthesiol.* 2015;28:151-8.
5. Nyssen A, Hansez I, Baele P, Lamy M, De Keyser V. Occupational stress and burnout in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003;90(3):333-7.
6. De Oliveira GS, Ahmad S, Stock M, Harter RL, Almeida MD, Fitzgerald PC, et al. High incidence of burnout in academic chairpersons of anesthesiology: should we be taking better care of our leaders? *Anesthesiology.* 2011;114(1):181-93.
7. De Oliveira GS, Almeida M, Ahmad S, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Anesthesiology residency program director burnout. *J Clin Anesth.* 2011; 23(3):176-82.
8. Shanafelt T. Burnout in anesthesiology: a call to action. *Anesthesiology.* 2011;114:1-2.
9. Ishak W, Lederer S, Mandili C, Nikravesh R, Seligman L, Vasa M, et al. Burnout during residency training: a literature review. *J Grad Med Educ.* 2009;1(2):236-42.
10. Dyrbye L, Thomas M, Shanafelt T. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Acad Med.* 2006;81(4):354-73.
11. Goiten L, Shanafelt T, Nathens A, Curtis JR. Effects of resident work hour limitations on faculty professional lives. *J Gen Intern Med.* 2008; 23(7):1077-83.
12. Thomas N. Resident burnout. *JAMA.* 2004;292(23):2880-9.
13. Chan A. Burnout in residents. *ASA Monitor.* 2014;78(4):54-5.
14. Montenegro S, Elena G, Tarres M. Burnout en anesestesiólogos. Relación con el género y el grado profesional. *Rev Arg Anest.* 2013;71(3):8-17.
15. Soemantri D, Herrera C, Riquelme A. Measuring the educational environment in health professions studies: a systematic review. *Med Teach.* 2010;32:947-52.
16. Genn JM. AMEE Medical Education Guide No. 23 (Part1): Curriculum, environment, climate, quality and change in medical education-a unifying perspective. *Med Teach.* 2001;23(4):337-44.
17. Genn JM. AMEE Medical Education Guide No. 23 (Part 2): Curriculum, environment, climate, quality and change in medical education-a unifying perspective. *Med Teach.* 2001;23(5):445-54.
18. Hutchinson L. Educational environment. *BMJ.* 2003;326:810-2.
19. De Oliveira Filho G, Vieira JE. The relationship of learning environment, quality of life, and study strategies measures to anaesthesiology resident academic performance. *Anesth Analg.* 2007;104:1467-72.
20. Llera J, Durante E. Correlación entre el clima educacional y el síndrome de desgaste profesional en los programas de residencia de un hospital universitario. *Arch Arg Pediatr.* 2014;112(1):6-11.
21. Galli A, Brissón ME, Soler C, Yulitta H, Eiguchi K. Evaluación del ambiente educacional en sistemas de residencias médicas del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Arg Educ Med.* 2015;6(3):100-6.
22. Galli A, Brissón ME, Soler C, Lapresa S, Alves de Lima A. Evaluación del ambiente educacional en residencias de cardiología. *Rev Argent Cardiol.* 2014;82:396-401.
23. Smith N, Castanelli D. Measuring the clinical learning environment in anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43:199-203.
24. Roff S, McAleer S, Skinner A. Development and validation of an instrument to measure the postgraduate clinical learning and teaching educational environment for hospital based-junior doctors in the UK. *Med Teach.* 2005;27(4):326-31.
25. Maslach C, Jackson S, Leiter M. *Maslach Burnout Inventory.* 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
26. Saez-Fernandez A, Sistac-Ballarín JM. Docencia y Formación. Un camino de futuro en el desarrollo de la Anestesiología y Reanimación del Siglo XXI. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2009;56:401-2.
27. Wall D, Clapham M, Riquelme A, Veira J, Cartmill R, Aspegren K, et al. Is PHEEM a multi-dimensional instrument? An international perspective. *Medical Teacher.* 2009;31:521-7.
28. Castanelli D, Smith N. Measuring the anaesthesia clinical learning environment at the department level is feasible and reliable. *BJA.* 2017; 118 (5):733-9.
29. Goñi M, Danza A, Urgoiti M, Durante E. Correlación entre clima educativo y síndrome de burnout en practicantes internos de la carrera de Doctor en Medicina de Uruguay. *Rev Méd Urug.* 2015;31(4):272-81.
30. Castanelli D, Wickramaarachchi S, Wallis S. Burnout and the learning environment of anaesthetic trainees. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(6):744-51.

Efectos de la combinación de melatonina con clorhidrato de ketamina sobre regímenes estándar de anestesia en ratas

Natalia Bello-Caraballo, Joaquín Cogo-Pagella, Omar Iodice y Claudio O. Cervino*

Instituto de Fisiología y Neurociencias (IFiNe-SeCyT), Universidad de Morón, Argentina

Resumen

Objetivo: Evaluar la administración de melatonina como un agente con efecto anestésico y comprobar si este fármaco puede disminuir la dosis efectiva y/o mejorar los efectos del clorhidrato de ketamina (CK). **Materiales y métodos:** En 54 ratas se ensayaron dosis de melatonina (15 y 100 mg/kg) y CK (35, 50 y 70 mg/kg), solas o combinadas. Se registró la duración y profundidad de la anestesia evaluadas a través de reflejos de enderezamiento y de retirada. Se definieron cuatro intervalos de la anestesia (inducción, general, quirúrgica y recuperación total). **Resultados:** De los nueve tratamientos ensayados: a) control de vehículo y las dosis de 15 mg/kg de melatonina y 35 mg/kg de CK no produjeron efectos anestésicos; b) las dosis de 50 y 70 mg/kg de CK y la combinación de 15 mg/kg de melatonina más 50 mg/kg de CK produjeron solamente anestesia general, y c) la dosis de 100 mg/kg de melatonina y las combinaciones de 100 mg/kg de melatonina más 50 o 70 mg/kg de CK produjeron anestesia general y quirúrgica. **Discusión:** Se comprueban los efectos anestésicos de la melatonina, que aumentan cuando se asocia con CK. Se comparan nuestros resultados con estudios previos realizados con combinaciones de CK más otros anestésicos. Se discute el posible efecto de la combinación CK-melatonina sobre el sistema GABAérgico y los receptores N-methyl-D-aspartato (NMDA) para glutamato. **Conclusión:** La combinación melatonina-CK produjo una inducción rápida de la anestesia y una efectiva anestesia quirúrgica en ratas. De tal forma, este estudio sugiere que la melatonina modula mecanismos implicados en la producción de anestesia por CK.

Palabras claves: Anestesia. Melatonina. Clorhidrato de ketamina. Intervalos. Anestesia. Rata.

Effects of the combination of melatonin with ketamine hydrochloride on standard anesthesia regimens in rats

Abstract

Aim: Assess melatonin administration as an anaesthetic agent and establish whether combining this drug can decrease the required dosage of ketamine and/or enhance its effects. **Materials and methods:** Single and combined doses of melatonin (15 to 100 mg/kg) and ketamine (35, 50 and 70 mg/kg) are tested in 54 rats. Duration and depth of anaesthesia are assessed through recording righting and withdrawal reflexes. Four intervals of anaesthesia are defined (induction, general, surgical and full recovery). **Results:** Nine treatments are tested: (a) control and doses of 15 mg/kg melatonin and 35 mg/kg ketamine do not produce anaesthetic effects; (b) doses of 50 and 70 mg/kg ketamine and combination melatonin-ketamine 15 + 50 mg/kg

Correspondencia:

Claudio O. Cervino
E-mail: ccervino@unimoron.edu.ar

Fecha de recepción: 28-08-2018

Fecha de aceptación: 21-11-2018

DOI: 10.24875/RAA.18000022

Disponible en internet: 00-00-2019

Rev Argent Anesthesiol. 2018;76(2):75-84

www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2018 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

only produce general anaesthesia; c) melatonin 100 mg/kg and melatonin 100 mg/kg combinations with ketamine 50 or 70 mg/kg produce general and surgical anaesthesia. **Discussion:** Anaesthetic effects of melatonin are verified. These effects are enhanced when combined with ketamine. Our results are compared with those obtained with combinations of ketamine and other anaesthetic drugs. The possible effect of the ketamine-melatonin combination on the GABAergic system and the NMDA receptors for glutamate is discussed. **Conclusion:** The melatonin-ketamine combination causes a rapid onset of anaesthesia and prolongs the effect of ketamine alone in rats. So, this study suggests that melatonin modulates mechanisms involved in the induction of anaesthesia by ketamine.

Key words: Anaesthesia. Melatonin. Ketamine. Anaesthesia intervals. Rat.

Introducción

En un pequeño número de investigaciones se ha examinado el uso de la melatonina (ML) en asociación con fármacos anestésicos en humanos¹⁻⁶. Aunque los resultados preliminares son prometedores, son necesarios más estudios antes de llegar a una conclusión firme sobre el uso de la ML como premedicación o en regímenes estándar de anestesia.

La ML (N-acetyl-5-methoxytryptamina) ha sido conocida clásicamente como la hormona de la glándula pineal, aunque hoy se sabe de la existencia de fuentes extrapineales de producción de ML⁷. En el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos se han detectado receptores de ML en el núcleo supraquiasmático, hipotálamo, corteza cerebral, cerebelo e hipocampo⁸. La ML tiene un efecto inhibitorio sobre el SNC. Se ha demostrado la presencia de una interacción significativa entre los sistemas GABAérgico y melatoninérgicos⁹, y algunas de las acciones neurofarmacológicas de la ML (incluyendo actividad hipnótica) parecen estar mediadas por el receptor del ácido gamma aminobutírico A (GABA_A) y pueden bloquearse con antagonistas GABAérgicos³.

La ML cumple múltiples papeles en el organismo de los animales. Entre sus funciones fisiológicas, esta molécula posee propiedades sedantes, hipnóticas, analgésicas, antiinflamatorias, antioxidantes y cronobióticas^{10,11} que la distinguen como una atractiva alternativa para la premedicación en anestias, tanto en animales como en humanos^{1,10}. La administración de ML exógena durante el día, cuando los niveles endógenos de la hormona son muy bajos, mejora la inducción¹², disminuye la latencia¹³ y mejora la calidad¹⁴ del sueño.

Estudios sobre la ML y su uso clínico en humanos se relacionan con el envejecimiento, la depresión y otros trastornos psiquiátricos, como un medicamento para trastornos del sueño, para el *jet-lag*, como terapia antioxidante, tratamiento para el cáncer y como un protector de la piel para la luz ultravioleta, entre

muchos otros¹⁵. A su vez, hay evidencias que apoyan que la ML puede usarse como un agente ansiolítico, analgésico e inductor prequirúrgico y anestésico-quirúrgico^{3,16}. La premedicación oral en humanos con ML reduce significativamente las dosis de propofol y de tiopental requeridas para la pérdida de respuesta a requerimientos verbales y del reflejo corneal². Naguib, et al.² demostraron que la potencia relativa de los anestésicos después de la premedicación con ML fue de 1.7 a 1.8 veces mayor para el propofol y de 1.3 a 1.4 veces mayor para el tiopental, comparado con el ensayo de cada anestésico contra placebo.

En ratas, la ML por vía oral ha demostrado potenciar los efectos anestésicos del tiopental y el clorhidrato de ketamina (CK)¹⁷. Además, la inyección intraperitoneal (IP) de 100 mg/kg de ML reduce la Concentración Alveolar Mínima (CAM) (24%) para isoflurano en roedores en comparación con el control¹⁸. Altas dosis de ML administrada por vía intravenosa a ratas han demostrado tener propiedades anestésicas y antinociceptivas^{19,20}, y dosis anestésicas de ML produjeron efectos sobre el registro del electroencefalograma (EEG) similares a las generadas por el tiopental y el propofol²¹.

En medicina humana, el uso de CK se ha difundido notablemente por presentar la ventaja de tratarse de un anestésico disociativo, de acción rápida, con un estado de profunda analgesia hasta anestesia y que presenta un amplio margen de seguridad, y son poco comunes los accidentes cardiorrespiratorios²². En medicina veterinaria y en animales de laboratorio el CK es ampliamente utilizado, ya que puede usarse como anestésico o para la inducción de la anestesia producida por otros fármacos. La fenciclidina como único fármaco no provee suficiente analgesia y relajación muscular, y es efectiva su combinación con agentes sedativos (agonistas alfa 2 y benzodiacepinas)²³. Durante la anestesia con CK, los ojos pueden permanecer abiertos y el reflejo palpebral estar presente. El principal mecanismo de acción del CK es su antagonismo no competitivo sobre el receptor NMDA-glutamato, e interactúa con receptores del sistema opioide, el

Tabla 1. Grupos de tratamientos ensayados durante el estudio preliminar

Grupo	Tratamiento	N	Fármaco	Dosis
1	Control	6	Vehículo (etanol + solución fisiológica)	2.5 ml, IP
2	ML15	6	Melatonina	15 mg/kg, IP
3	ML100	6	Melatonina	100 mg/kg, IP
4	CK35	6	Clorhidrato de ketamina	35 mg/kg, IP
5	CK50	6	Clorhidrato de ketamina	50 mg/kg, IP
6	CK70	6	Clorhidrato de ketamina	70 mg/kg, IP

IP: vía intraperitoneal; N: número de animales ensayados.

sistema colinérgico y con el receptor de adenosina como agonista²⁴. El CK es bien absorbido si se administra por las vías IP e intramuscular en ratas, aunque la inyección intramuscular es dolorosa e irritante²⁵, por lo cual la vía IP es la preferida. En ratas se ha propuesto el uso de dosis únicas, pero es mucho más común la utilización del CK en combinación con otros fármacos, como en el caso de CK (dosis 40-100 mg/kg) más xilacina (dosis 5-13 mg/kg)²⁶.

De esta forma surge el interrogante de si la administración de ML puede actuar como un agente inductor anestésico y, a su vez, si combinada con CK puede disminuir la dosis anestésica para el efecto quirúrgico de esta última, o, a igual dosis, mejorar los efectos anestésicos del CK.

El objetivo del presente estudio es evaluar dosis de ML únicas o en combinación con CK, como agente con efecto anestésico en ratas. A través de las manifestaciones comportamentales y del registro de la duración y profundidad de la anestesia se trata de demostrar que la combinación de ML con CK puede disminuir la dosis anestésica necesaria con efecto quirúrgico y/o mejorar sus efectos anestésicos en ratas, evaluado a través de reflejos de enderezamiento y de retirada.

Material y método

Animales de experimentación

El estudio fue realizado con 54 ratas Sprague-Dawley, hembras adultas sanas, con un peso de 205 ± 18 g (media \pm DE). Los animales fueron mantenidos en jaulas convencionales, en grupos de seis animales, con cama sanitaria de viruta de madera irradiada, a una temperatura ambiente regulada ($22 \pm 2^\circ$ C) con un fotoperiodo L: O 12:12 (con luz encendido 8:00 h) y recibieron alimento en pellet comercial y agua *ad libitum*.

Los animales fueron aclimatados por un período de al menos 4 semanas antes del comienzo del estudio y fueron manipulados regularmente para habituarlos a los futuros procedimientos. Las ratas no fueron ayunadas antes de la administración de los fármacos para reducir el riesgo de hipoglucemia y deshidratación²³.

El protocolo de experimentación fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Universidad de Morón. Los animales de experimentación fueron tratados siguiendo el código ético propuesto por el Canadian Council on Animal Care, como así también de acuerdo a las leyes argentinas.

Estudio preliminar

El objetivo del estudio preliminar fue establecer la dosis apropiada de agentes anestésicos. Las dosis de los fármacos utilizados fueron establecidas de acuerdo a nuestra experiencia previa y desde la bibliografía²⁷⁻²⁹.

Cada grupo estuvo conformado por seis ratas. Los animales fueron aleatoriamente asignados a uno de los seis grupos de tratamiento y recibieron ML (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) o CK (50 mg/ml, Ketonal 50®, Lab. Richmond, Argentina). La ML fue primero disuelta en etanol absoluto y luego diluida con solución salina al 0.9%; la concentración final de etanol fue menor a 1%. Todos los fármacos fueron administrados por la vía IP. El detalle del protocolo anestésico se muestra en la [tabla 1](#).

Estudio principal

Cada grupo experimental estuvo conformado por seis ratas. Los animales fueron aleatoriamente asignados a uno de los tres grupos de tratamiento y recibieron combinaciones de ML (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) y CK (50 mg/m, Ketonal 50®, Lab. Richmond, Argentina). La ML fue preparada como en el

Tabla 2. Grupos de tratamientos ensayados durante el estudio principal

Grupo	Tratamiento	N	Combinación de fármacos	Dosis
7	ML15 + CK50	6	Melatonina + clorhidrato de ketamina	15 mg/kg + 50 mg/kg, IP
8	ML100 + CK35	6	Melatonina + clorhidrato de ketamina	100 mg/kg + 35 mg/kg, IP
9	ML100 + CK70	6	Melatonina + clorhidrato de ketamina	100 mg/kg + 70 mg/kg, IP

IP: vía intraperitoneal; N: número de animales ensayados.

Tabla 3. Protocolo y tiempos de la anestesia en ratas

Tiempo	Definición	Intervalo			
T0	Administración de fármacos	Tiempo de inducción anestésica (T0-T1)			
T1	Pérdida del RE		Tiempo de la anestesia general (T1-T4)	Tiempo de la anestesia quirúrgica (T2-T3)	Tiempo de recuperación total (T1-T5)
T2	Pérdida del RR				
T3	Retorno del RR				
T4	Recuperación del RE				
T5	Habilidad de caminar				

RE: reflejo de enderezamiento; RR: reflejo de retirada.

estudio piloto. Todas las combinaciones anestésicas fueron administradas por IP. El detalle del protocolo anestésico se muestra en la [tabla 2](#).

Procedimientos experimentales

Para evitar la penetración en vísceras, la inyección se realizó en el cuadrante abdominal izquierdo inferior de cada rata, utilizando una aguja 25 G x 5/8, con un volumen de dosificación ≤ 2.5 ml/rata. En el caso de la ML, también se ensayó con el vehículo, respetando los volúmenes de inyección.

El peso de las ratas fue determinada en gramos, individualmente, antes de la administración de los fármacos de ensayo. En los tratamientos combinados se inyectaron ambos fármacos juntos en la misma jeringa, para evitar una doble inyección. Todos los ensayos comenzaron a la misma hora por la mañana para minimizar los efectos de los ritmos circadianos sobre el metabolismo de los fármacos.

Evaluación de los efectos

Las acciones y profundidad de la anestesia fue supervisada registrando la respuesta al reflejo de

enderezamiento (RE) y al reflejo de retirada (RR)^{23,28}. Todas las pruebas fueron llevadas a cabo y evaluadas por el mismo operador.

La pérdida del RE fue utilizado como un índice de inducción de la anestesia. Después de la inyección IP de los fármacos, solos o sus combinaciones, los animales fueron dispuestos sobre una cama de viruta en una jaula, y a intervalos de 1 min fueron puestos suavemente en decúbito dorsal. Si las ratas no podían volver a su postura normal en 10 segundos, se consideró que los animales habían perdido su RE.

El RR fue evaluado por «pellizcamiento» de la región plantar metatarsal de los miembros posteriores (con una pinza de plástico atraumática). Este reflejo se probó cada 3 min, alternando entre las extremidades izquierdas y derechas, después que el RE se perdiera y hasta que este reflejo fuera recuperado. Las respuestas se calificaron en una escala del 0 al 2, con completa ausencia del reflejo, puntuación 0, y una respuesta fuerte de retiro, puntuación 2.

A partir de los tiempos de pérdida y recuperación de los reflejos registrados, se definieron cinco tiempos y cuatro intervalos ([Tabla 3](#)).

Tabla 4. Intervalos de la anestesia en ratas bajo distintos regímenes de anestesia (inyección intraperitoneal, tiempos en minutos, n = 6, media ± ESM)

Grupo	Tratamiento	Intervalos de la anestesia			
		TIA	TAG	TAQ	TRT
1	Control	0.0 ± 0.00 ^a	--	--	--
2	ML15	0.0 ± 0.00 ^a	--	--	--
3	ML100	5.2 ± 0.32 ^c	11.5 ± 0.55 ^a	2.3 ± 0.53 ^a	18.8 ± 0.54 ^a
4	CK35	0.0 ± 0.00 ^a	--	--	--
5	CK50	4.7 ± 0.17 ^c	13.7 ± 0.90 ^a	0.0 ± 0.00 ^a	26.3 ± 0.65 ^a
6	CK70	3.7 ± 0.25 ^b	32.5 ± 2.42 ^a	0.0 ± 0.00 ^a	36.8 ± 2.46 ^a

Diferentes letras en la misma columna indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos.

ESM: error estándar de la media; TAG: tiempo de la anestesia general; TAQ: tiempo de la anestesia quirúrgica; TIA: tiempo de inducción anestésica; TRT: tiempo de recuperación total.

Durante el tiempo de anestesia general (TAG), a partir de la pérdida del RE, se realizó el seguimiento de la frecuencia y las características de los movimientos ventilatorios (torácico o abdominal), parpadeo y movimientos de las vibrizas como evaluación global de la profundidad o para detectar cualquier complicación de la anestesia. Las ratas respiraron aire ambiental durante todo el experimento.

La temperatura rectal fue monitoreada mediante un termómetro digital introducido al menos 1 cm en el recto, a intervalos de 10 min después de la inyección. La temperatura corporal se mantuvo entre 37-38° C durante la anestesia utilizando una lámpara de calor. Cuando los ojos de las ratas permanecieron abiertos o parcialmente abiertos durante la anestesia (especialmente con CK o sus combinaciones), se aplicó solución salina estéril sobre los ojos para evitar la deshidratación corneal.

Análisis estadístico

Para el estudio preliminar, el análisis estadístico de los datos no paramétricos (intervalos de la anestesia) se realizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis de un factor. Para el estudio principal, el análisis estadístico de los datos (intervalos de la anestesia), al cumplir los supuestos del análisis de la varianza, se realizó mediante la prueba de ANOVA de un factor. En ambos estudios, el análisis estadístico fue seguido por contrastes múltiples (prueba de Tukey).

Todos los resultados se expresan como media ± ESM y las diferencias se consideraron significativas con un $p < 0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SigmaStat versión 3.5 para Windows (Systat Software, 2006).

Resultados

Estudio preliminar

En la tabla 4 se muestran los valores (media ± ESM) para cada tratamiento (n = 6) e intervalos de la anestesia (n = 4), de acuerdo a lo mostrado en la tabla 3. No se observaron signos de dolor o malestar abdominal después de la inyección IP.

De los tratamientos ensayados, el control de vehículo para la ML y las dosis menores de ML (15 mg/kg) y de CK (35 mg/kg) no produjeron efectos anestésicos. El resto de los fármacos y dosis produjeron inmovilidad completa con pérdida del RE dentro de los 5 min después de la inyección. En el tiempo de inducción anestésica (TIA) el análisis estadístico muestra que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($p < 0.001$). De los grupos que entraron en anestesia, la inducción fue más rápida con CK70, y más lenta con CK50 y con ML100 (promedio 5.0 min) ($p < 0.05$) (Tabla 4).

En los tres intervalos restantes de la anestesia se comprobaron diferencias significativas entre los tratamientos ($p < 0.001$). La ML100, el CK50 y el CK70 mostraron un efecto con respecto al TAG y al tiempo de recuperación total (TRT), aunque sin diferencias significativas ($p > 0.05$). Si bien la ML100 mostró en tres de las seis ratas ensayadas efectos que llevaron al animal al plano quirúrgico (tiempo de la anestesia quirúrgica [TAQ]), no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) comparado con los dos tratamientos con CK.

Las ratas de los grupos ML100 y CK50 estuvieron relativamente conscientes y parecían despertar fácilmente. Animales que recibieron CK70, si bien no

Tabla 5. Intervalos de la anestesia en ratas bajo distintos regímenes de anestesia (inyección IP, tiempos en minutos, n = 6, media ± ESM)

Grupo	Tratamiento	Tiempos de la anestesia			
		TIA	TAG	TAQ	TRT
1	ML15 + CK50	3.2 ± 0.44 ^a	18.8 ± 2.79 ^a	0.0 ± 0.00 ^a	28.3 ± 4.19 ^a
2	ML100 + CK35	2.5 ± 0.38 ^a	118.0 ± 2.41 ^b	24.7 ± 2.28 ^a	121.7 ± 2.46 ^b
3	ML100 + CK70	3.3 ± 0.71 ^a	163.3 ± 6.48 ^c	89.7 ± 3.51 ^b	182.7 ± 3.69 ^c

Diferentes letras en la misma columna indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos.

ESM: error estándar de la media; TAG: tiempo de la anestesia general; TAQ: tiempo de la anestesia quirúrgica; TIA: tiempo de inducción anestésica; TRT: tiempo de recuperación total.

entraron en plano anestésico quirúrgico, tuvieron un tiempo de recuperación anestésico más largo, aunque no significativamente mayor que los otros dos tratamientos.

Los animales con el tratamiento CK35, si bien nunca perdieron el RE, sí mostraron un comportamiento con desorientación, actividad hipercinética y mayor reactividad durante un tiempo de 29.5 ± 0.08 min. En el tratamiento con CK70 se observa en las ratas un rápido inicio de acción del fármaco, que produce una marcada excitación conductual. Esto induce a un estado de hiperlocomoción que provoca movimientos espontáneos marcados, alternado con comportamiento de tipo cataleptoide, con una recuperación violenta. Por el contrario, con el tratamiento con ML100 se produjo una salida de la anestesia con un efecto sedante con adinamia, despertar de la anestesia tranquilo y una recuperación de la locomoción sin sobresaltos.

Estudio principal

En la [tabla 5](#) se muestran los valores (media ± ESM) para cada tratamiento (n = 3) e intervalos de la anestesia (n = 4), de acuerdo a lo mostrado en la [tabla 3](#).

Estos tres tratamientos con combinación de fármacos producen inmovilidad completa con pérdida del RE dentro de los 3 min después de la inyección IP. En el TIA, el análisis estadístico muestra que no hay diferencias significativas entre los tratamientos ($p > 0.05$).

La ausencia del RE fue considerada como el inicio de la anestesia general (sedación e hipnosis). El TAG mostró diferencias significativas entre los tratamientos ($p < 0.001$), con una duración mayor de las combinaciones ML100 + CK35 y ML100 + CK70, mostrando diferencias significativas entre ambos tratamientos ($p < 0.05$) ([Tabla 5](#)).

La ausencia del RR podal fue considerada como el inicio de la anestesia quirúrgica. El plano de anestesia

quirúrgico fue alcanzado por todas las ratas, menos una, del grupo ML100 + CK35, y por todas las ratas del grupo ML100 + CK70 ([Tabla 5](#)). El establecimiento de la anestesia quirúrgica tuvo una duración, desde la inyección IP (T0) hasta la pérdida del RR (T2), de 4.4 ± 0.37 min y 5.8 ± 0.47 min, respectivamente. La combinación ML15 + CK50 no logró llevar a los animales al plano quirúrgico y ninguna de las ratas en este grupo perdió el RR podal. El análisis estadístico del TAQ muestra que hay diferencias significativas entre los tratamientos ($p < 0.001$). La duración de la anestesia quirúrgica fue mayor con ML100 + CK70 comparado con ML100 + CK35 ($p < 0.05$) ([Tabla 5](#)).

El TRT mostró diferencias significativas entre los tratamientos ($p < 0.001$). La recuperación total de la anestesia, con deambulacion normal en los animales, muestra que fue más corto para la combinación ML15 + CK50, y más largo para la combinación ML100 + CK70, con diferencias significativas entre los tres tratamientos ($p < 0.05$) ([Tabla 5](#)).

Las ratas del grupo ML15 + CK50 estuvieron relativamente conscientes y parecían despertar fácilmente. En cambio, la recuperación completa en animales con las dos combinaciones de ML100 con CK35 y CK70 se prolongó en el tiempo. Aunque las ratas recuperaron el RE en un periodo relativamente corto, comportamentalmente parecían sedadas y no reaccionaban a estímulos sonoros durante un tiempo prolongado. Por otro lado, mientras que la combinación ML100 + CK70 tuvo una duración de la anestesia quirúrgica aproximadamente 3.6 veces mayor en comparación con la combinación ML100 + CK35 (89.7 vs. 24.7 min), mostró solamente un intervalo de recuperación 1.5 veces mayor (182.7 vs. 121.7 min) ($p < 0.05$). En los tres tratamientos combinados de ML con CK se produce una salida de la anestesia con un efecto sedante con adinamia, despertar de la anestesia tranquilo y una recuperación de la locomoción sin sobresaltos.

Los movimientos ventilatorios evaluados durante la anestesia mostraron un patrón predominantemente toracoabdominal y no se observaron apneas.

Discusión

Las dosis balanceadas deben ajustarse según las características de los fármacos anestésicos, el procedimiento quirúrgico y la duración de la anestesia requerida. Los protocolos anestésicos más utilizados en anestesia para ratas se basan en la combinación de dos fármacos.

El CK es un fármaco anestésico de uso humano y estándar en animales de laboratorio, y ha sido ampliamente utilizado en combinación con fármacos sedantes en roedores. Las benzodiazepinas y los tranquilizantes agonistas alfa 2 y la fenotiazina se han empleado en combinación con CK para proporcionar un estado más eficaz de anestesia general. La combinación CK/xilacina ha sido ampliamente utilizada para inducir anestesia en ratas^{23,30}. Esta combinación produce un inicio rápido de la anestesia general con buena analgesia y relajación muscular. Dosis de CK en el rango de 50-100 mg/kg y de xilacina 3-10 mg/kg proporcionan una anestesia quirúrgica de corta a moderada duración³¹. En Hajjghahramani, et al.²⁸, la combinación xilacina-CK produce depresión respiratoria mayor que el midazolam-CK o acepromazina-CK.

Altas dosis de ML (312 mg/kg) administrada por vía intravenosa a ratas mostraron tener propiedad anestésica y produjeron efectos verificables sobre el registro EEG semejantes al producido bajo el efecto anestésico del tiopental y el propofol²¹.

Nuestro estudio evaluó los efectos anestésicos de la administración de ML, empleando dosis tres veces menores que las usadas por Naguib, et al.²¹. Los tiempos fueron mayores al asociarse con CK. La pérdida del RE fue considerada para evaluar el inicio de la anestesia, y la pérdida del RR como un índice de ingreso al plano anestésico quirúrgico. Si bien la ML con una dosis de 100 mg/kg (IP) en ratas produjo un efecto muy breve de anestesia quirúrgica, la combinación con CK en dosis de 35 y 70 mg/kg sí condujo a efectos comprobables de anestesia quirúrgica. De esta forma, la ML (100 mg/kg, IP) potencia los efectos anestésicos del CK (dosis de 35 y 70 mg/kg, IP), ya que ninguna de las dos dosis ensayadas de CK por sí solas indujo a los animales a un plano anestésico quirúrgico.

En un trabajo previo, Budhiraja, et al.¹⁷, con una dosis de 20 mg/kg de ML oral lograron potenciar el efecto anestésico de una dosis de CK de 50 mg/kg (IP) en

ratas. En nuestro caso, una combinación de ML15 + CK50 indujo anestesia, pero sin llegar al plano quirúrgico.

Una comparación entre los resultados obtenidos en el presente trabajo con las combinaciones de ML y CK que lograron anestesia quirúrgica y los datos presentados en Hajjghahramani, et al.²⁸ con diversas combinaciones de CK con otros fármacos anestésicos se muestra en la **figura 1**. Del gráfico se desprende que el TIA es semejante en duración. Si bien no pueden hacerse evaluaciones estadísticas, el TAG es de 2 a 3 veces mayor en la combinación anestésica de CK con ML en comparación con CK en combinación con otros fármacos. A su vez, el TAQ es también 3 veces mayor con la combinación ML100 + CK70 comparado con las otras combinaciones con CK75. El TRT también es mayor en nuestros ensayos, pero este efecto puede estar en relación con el mayor TAG.

El mecanismo por el cual los fármacos y sus combinaciones producen anestesia no ha sido aún totalmente comprendido. Se han demostrado diferentes efectos de los anestésicos generales sobre las sinapsis, más específicamente sobre los receptores, pero aún falta demostrar la relación de los efectos a escala celular con aquellos que forman parte de los componentes de la anestesia³².

Las evidencias de la participación de los sistemas de neurotransmisores en el mecanismo de acción de los sedantes y anestésicos son cada día más contundentes: estos ejercen sus efectos facilitando la transmisión inhibitoria o bloqueando la transmisión excitatoria. A nivel molecular, los anestésicos generales refuerzan la función del GABA en los receptores tipo A (GABA_A) en las sinapsis inhibitorias y bloquean la acción del glutamato en los receptores NMDA en sinapsis excitatorias³². Por lo tanto, parece que los anestésicos con diferentes perfiles farmacológicos actúan sobre canales iónicos dependientes del ligando diferentes y específicos para producir un comportamiento anestésico particular.

Los datos de modelos de rata *in vivo* han demostrado que tanto la ML como sus análogos más potentes, 2-bromomelatonina y fenilmelatonina, poseen propiedades anestésicas^{19,20,21}. Si el efecto anestésico de la ML se debe a un efecto directo sobre los receptores de la ML es aún desconocido. Los receptores de ML, en sí mismos, no se consideran habitualmente blancos moleculares para la acción anestésica general.

Por lo tanto, al explicar los efectos sinérgicos de la ML y del CK para producir sus efectos, se debe considerar: a) el efecto del CK sobre los receptores NMDA;

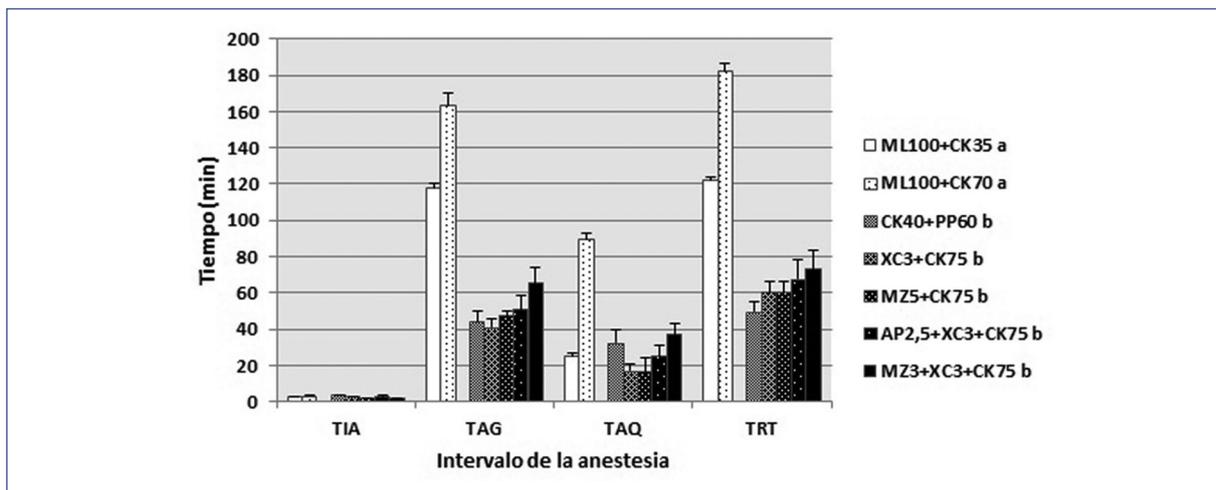


Figura 1. Gráfico comparativo entre los efectos de distintas combinaciones de anestésicos en ratas: Clorhidrato de ketamina (CK) con melatonina (ML), propofol (PP), xilacina (XC), midazolam (MZ) y acepromacina (AP) (los valores numéricos representan la concentración en mg/kg). Intervalos de la anestesia: TIA, inducción anestesia; TAG, duración de la anestesia general; TAQ, duración anestesia quirúrgica, y TRT, tiempo de recuperación total. Los tratamientos señalados con la letra *a* pertenecen a este trabajo (n= 6 para cada uno, IP) y con la letra *b* desde Hajighahramani y Vesal²⁸ (n=5 para cada uno, IP). Media ± ESM.

b) el efecto de la ML sobre el sistema GABAérgico, y c) la posible interacción entre la ML y los receptores NMDA.

Es ampliamente conocida y muy bien descrita la acción del CK sobre los receptores glutamatérgicos NMDA³², donde el CK tiene un efecto antagonista no competitivo sobre la actividad de dichos receptores. Además, el CK muestra tener interacciones con la transmisión opioide²⁴. El CK tiene poco o ningún efecto demostrado sobre el receptor GABA_A en un intervalo de concentraciones clínicamente relevantes³³, aunque se ha reportado la potenciación de corrientes iónicas inhibitorias en la corteza olfatoria³⁴ y, en concentraciones más altas, en preparaciones hipocampales³⁵.

La acumulación de evidencias indica que existe interacción entre los sistemas GABAérgico y melatonérgicos. Hay evidencias que sugieren que los efectos centrales de la ML implican, al menos en parte, la facilitación de la transmisión GABAérgica modulando al receptor GABA_A³⁶, como pueden ser bloqueados o revertidos por antagonistas de los receptores GABA_A. Varios estudios informaron que en la acción hipnótica de la ML está implicado el mecanismo GABAérgico³, y esta molécula aumenta la concentración de GABA en varias regiones del cerebro³⁷. Las benzodiazepinas y los barbitúricos se unen a sitios ligandos alostéricos del receptor GABA_A donde facilitan la transmisión GABAérgica inhibitoria y moduladora, y de esta forma

generan los efectos propios de estos agentes en la anestesia. La ML tiene afinidad por el receptor central de benzodiazepinas presente en el complejo receptor GABA_A³. Los experimentos electrofisiológicos en animales anestesiados también demuestran que la ML exhibe efectos semejantes al GABA³⁸.

Para referencias adicionales sobre la interacción entre la ML y el sistema GABAérgico, consulte las revisiones de Cardinali, et al.³⁹ y de Naguib, et al.³ sobre el tema.

Cada vez hay más evidencias de la acción inhibitoria de la ML sobre los canales glutamatérgicos. En un estudio se demostró que el tratamiento con ML contrarrestó la ansiedad inducida por la privación del sueño parcialmente a través de mantener un equilibrio entre la transmisión GABAérgica y glutamatérgica en la amígdala⁴⁰. Por lo tanto, el efecto ansiolítico de la ML fue, al menos parcialmente, a través de la regulación de la transmisión GABAérgica y glutamatérgica en la amígdala de la rata. La ML bloquea los receptores glutamatérgicos de kainato y NMDA⁴¹, y esta indolamina inhibe al glutamato o a la excitación inducida por NMDA en el estriado de la rata⁴². Además, la ML atenúa la expresión morfina-inducida del subtipo NR1 del receptor NMDA y disminuye la concentración de calcio a través de la modulación de la actividad de la PKC γ (proteín quinasa C γ) en la médula espinal⁴³. Experimentos electrofisiológicos han puesto de

manifiesto que la ML deprime la actividad inducida por NMDA en varias áreas del cerebro, por ejemplo, el estriado⁴⁴.

Hay evidencias que apoyan la idea que la disminución en el movimiento del Ca^{2+} está implicada en el efecto inhibitorio de la ML sobre la actividad del receptor NMDA. La activación de estos receptores depende de la liberación del bloqueo dependiente del voltaje por parte del Mg^{2+} desde el sitio interno de bloqueo del poro-canal del receptor NMDA, que a su vez puede afectar la corriente y el ingreso de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} tipo L y canales activados del receptor NMDA⁴⁵. La ML aumenta el efecto inhibitorio de Mg^{2+} sobre la actividad del receptor NMDA, y aumenta la afinidad del MK-801, un antagonista no competitivo, del canal de Ca^{2+} del receptor NMDA. Así, como resultado de la acción de la ML, el poro-canal del receptor NMDA permanece cerrado, evitando la apertura de canales de Ca^{2+} de tipo L y el ingreso del ion⁴⁶.

Anton-Tay, et al.¹² fueron los primeros en demostrar que la ML administrada exógenamente en humanos tiene propiedades hipnóticas y que la pérdida de conciencia está acompañada por un patrón de actividad electroencefalográfica similar a la observada durante la pérdida de conciencia inducida por anestesia intravenosa y volátil²¹. Desde hace más de una década se ha demostrado que la ML es efectiva como premedicación en pacientes quirúrgicos adultos y pediátricos^{1,2,47-49}. Desde la literatura se comprueba el uso perquirúrgico de la ML como fármaco ansiolítico o analgésico en pacientes humanos adultos, y se ha demostrado que produce una reducción estadísticamente significativa de la ansiedad prequirúrgica al utilizarse la ML como premedicación en comparación con un placebo¹⁰. También, la premedicación disminuye los requerimientos intraquirúrgicos de anestésicos intravenosos⁵⁰.

Nuestro trabajo va encaminado a documentar que el efecto de la ML combinada con anestésicos, en este caso CK, puede ser una opción para potenciar la inducción anestésica y disminuir las dosis requeridas.

Conclusiones

Los mecanismos exactos por los cuales anestésicos con diferente composición química y estructura producen anestesia general son aún desconocidos, pero una modulación sobre la función de los receptores GABA_A y NMDA ha sido reconocida como una importante y común vía subyacente a los efectos depresores de muchos de estos agentes.

En nuestro estudio se demuestra la existencia de un efecto combinatorio de una dosis de ML sobre el efecto anestésico generado por CK. La ML muestra efectos que aumentan los tiempos de la anestesia del CK, lo que puede indicar que la combinación de ambos fármacos puede ser útil para reducir las dosis individuales de una anestesia balanceada. Nuestro trabajo también muestra que la combinación ML con CK en ratas causó un inicio rápido de la anestesia, prolongó la duración de acción del CK y permitió alcanzar el plano quirúrgico. De tal forma, este estudio sugiere que la ML modula mecanismos implicados en la inducción de la anestesia por CK.

Estudios *in vitro* sugieren que la ML altera la transmisión GABAérgica modulando la función del receptor GABA_A , y se ha demostrado que la administración de ML produce aumentos significativos, dependientes de la dosis, en las concentraciones de GABA en el SNC. Por otro lado, es factible explicar la sinergia de la ML actuando sobre receptores NMDA para potenciar los efectos anestésicos del CK, un inhibidor de canales glutamatérgicos.

En conclusión, los resultados aquí presentados plantean importantes cuestiones sobre la participación de ciertos sistemas de neurotransmisores, tales como GABA y la transmisión excitatoria mediada por el receptor NMDA, en la producción de efectos anestésicos por parte de la ML, y en este caso, combinada con CK.

Aún son necesarios más trabajos para lograr una mayor comprensión acerca de las propiedades anestésicas generales de la ML a nivel molecular, celular y sistémico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Financiación

Esta investigación fue financiada con fondos de la Fundación Universidad de Morón a través del subsidio Código15-001/16.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2000;91:473-9.
- Naguib M, Samarkandi AH, Moniem MA, Mansour Eel-D, Alshaer AA, Al-Ayyaf HA, et al. The effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg*. 2006;103(6):1448-52.
- Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res*. 2007;42(1):12-21.
- Kurdi MS, Patel T. The role of melatonin in anaesthesia and critical care. *Indian J Anaesth*. 2013;57(2):137-44.
- Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Aversa S, Arrigo T, Reiter RJ, et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int J Mol Sci*. 2015;16(1):1209-20.
- Impellizzeri P, Vinci E, Gugliandolo MC, Cuzzocrea F, Larcari R, Russo T, et al. Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):947-53.
- Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacological Reports*. 2009;61:383-410.
- Dubocovich ML, Riviera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci*. 2003;8:1093-8.
- Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20:403-12.
- Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period. A qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010;113:968-76.
- Cervino CO, Hernando M. La melatonina como agente antioxidante: análisis de estrés oxidativo en un modelo animal con exposición a hieiro. *Rev. de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales (UM)*. 2015;13:89-103.
- Anton-Tay F, Diaz JL, Fernandez-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sci*. 1971; 10: 841-50.
- Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 57: 552-8.
- Cramer H, Rudolph J, Consbruch U, et al. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1974; 11: 187-91.
- Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2013; 4(1): 13-24.
- Mowafi HA, Ismail SA. The uses of melatonin in anesthesia and surgery. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*. 2014;2(3):134-41.
- Budhiraja S, Singh J. Adjuvant effect of melatonin on anesthesia induced by thiopental sodium, ketamine, and ether in rats. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 2005;27:697-9.
- Miyoshi H, Ono T, Sumikawa K. Melatonin reduces minimum alveolar concentration for isoflurane in rats. *Anesthesiology*. 2001;95:A-113.
- Naguib M, Hammond DL, Schmid PG 3rd, Baker MT, Cutkomp J, Queral L, et al. Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Br J Anaesth*. 2003a;90:504-7.
- Naguib M, Baker MT, Flood P, Trieu V, Tao C. Melatonin and its analogs do not induce general anesthesia by potentiating the responsiveness of postsynaptic GABA receptors. *Am Soc Anesthesiol*. 2004;101:A817.
- Naguib M, Schmid PG III, Baker MT. 2003b. The electroencephalographic effects of IV anesthetic doses of melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Anesth Analg*. 2003b;97 238-43.
- Rivera Tocancipá D, Susunaga Meneses P, Pérez G M. Ketamina: Estado del arte. *RFS Revista Facultad de Salud*. 2013;5(1): 83-93.
- Flecknell P. *Laboratory Animal Anesthesia*. 3.^a ed. Burlington: Academic Press; 2009.
- Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2014;4(2):76-81.
- Smiler KL, Stein S, Hrapkiewicz KL, Hiben JR. Tissue response to intramuscular and intraperitoneal injection of ketamine and xylazine in rats. *Lab Anim. Sci* 1990;40:60-4.
- Office of Animal Resources Institutional Animal Care and Use Committee. IACUC Guidelines: Anesthesia. University of Iowa; 2017 (consultado 5 de junio 2018). Disponible en: <https://animal.research.uiowa.edu/iacuc-guidelines-anesthesia>.
- Mantovani M, Kaster MP, Pertile R, Calixto JB, Rodrigues AL, Santos AR. Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. *J Pineal Res*. 2006;41(4):382-9.
- Hajighahramani S, Vesal N. Evaluation of several drug combinations for intraperitoneal anaesthesia in adult male rats. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2007;8(2):106-15.
- Pechlivanova D, Dzambazova E, Kolev G, Petkova Z, Tchekalarova J. Effects of melatonin on stress-induced and diurnal variations of nociception in wistar and spontaneously hypertensive rats. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*. 2016;69(9):1223-30.
- Wixson SK, White WJ, Hughes HC, Jr, Lang CM, Marshall WK. A comparison of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam anesthesia in adult male rats. *Lab Anim Sci*. 1987;37:726-30.
- Fish RE. Pharmacology of injectable anesthetics. En: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson, GJ, editores. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*. 1.^a ed. San Diego: Academic Press; 1997. p. 1-28.
- Cervino CO, Paladino MA. Acciones moleculares de los anestésicos. En: Aldrete Velasco J, editor. *Texto de anestesiología teórico-práctica*. México: Editorial El Manual Moderno; 2004. p. 69-83.
- Flood P, Krasowski MD. Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. *Anesthesiology*. 2000; 92:1418-25.
- Schofield CN. Potentiation of inhibition by general anesthetics in neurones of the olfactory cortex in vitro. *Pflugers Arch*. 1980; 383(3):249-55.
- Gage PW, Robertson B. Prolongation of inhibitory postsynaptic currents by pentobarbitone, halothane and ketamine in CA1 pyramidal cells in rat hippocampus. *Br J Pharmacol*. 1985;85:675-81.
- Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F, Zhao Q. The GABA_A receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 74: 573-8.
- Xu F, Li JC, Ma KC, Wang M. Effects of melatonin on hypothalamic gamma-aminobutyric acid, aspartic acid, glutamic acid, beta-endorphin and serotonin levels in male mice. *Biol Signals*. 1995;4:225-31.
- Stankov B, Biella G, Panara C, Lucini V, Capsoni S, Fauteck J, et al. Melatonin signal transduction and mechanism of action in the central nervous system: using the rabbit cortex as a model. *Endocrinol*. 1992;130:2152-9.
- Cardinali DP, Golombek DA. The rhythmic GABAergic system. *Neurochem Res*. 1998;23: 607-14.
- Zhang L, Guo HL, Zhang HQ, Xu TQ, He B, Wang ZH, et al. Melatonin prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: role of oxidative stress and balance between GABAergic and glutamatergic transmission. *Am J Transl Res*. 2017;9(5):2231-42.
- Kim Y, Kim H, Sung Y, Lee S, Kim C. The effect of melatonin on glutamate- and its subtype agonists- induced ion currents in rat hippocampal CA1 neurons. *The FASEB Journal*. 2007;21(6): A1277-A1277.
- Escames G, León J, López LC, Acuña-Castroviejo D. Mechanisms of N-methyl-D-aspartate receptor inhibition by melatonin in the rat striatum. *J Neuroendocrinol*. 2004;16(11): 929-35.
- Song L, Wu C, Zuo Y. Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in rats: role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:12.
- El-sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J, Wieraszko A. Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: comparative studies on different strains of mice. *Brain Res*. 2002;945:191-201.
- Rajadhyaksha A, Barczak A, Macias W, Leveque JC, Lewis SE, Konradi C. L-type Ca²⁺ channels are essential for glutamate-mediated CREB phosphorylation and c-fos gene expression in striatal neurons. *J Neurosci*. 1999;19:6348-59.
- Escames G, Acuña-Castroviejo D, León J, Vives F. Melatonin interaction with magnesium and zinc in the response of the striatum to sensorimotor cortical stimulation in the rat. *J Pineal Res*. 1998;24:123-9.
- Naguib M, Samarkandi AH. Premedication with melatonin: a double-blind, placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth*. 1999;82:875-80.
- Andersen LP, Werner MU, Rosenberg J, Gögenur I. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia*. 2014;69(10):1163-71.
- Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Möller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD009861.
- Wilder-Smith OH, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B, et al. Midazolam premedication and thiopental induction of anaesthesia: interactions at multiple end-points. *Br J Anaesth*. 1999;83:590-5.

Manejo anestésico de paciente con enfermedad de Moyamoya sometido a encefaloduroarteriomiosinangiosis

Ana M.^a Pérez-Muñoz^{1*}, Ana Martínez-Saniger², Mercedes Echevarría-Moreno¹ e Ignacio Jiménez-López²

¹Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme; ²Anestesiología y Reanimación Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España

Resumen

La enfermedad de Moyamoya es una patología vascular infrecuente, pero de importantes implicaciones fisiopatológicas. Al estenotar los principales vasos cerebrales, origina una pérdida de la autorregulación, con riesgo elevado de provocar hipoxia en los territorios que irrigan y, por otro lado, la generación de neovascularización implica una elevada probabilidad de ruptura y hemorragia intracerebral. Por tanto, los pacientes cursan con eventos cerebrovasculares que provocan déficit neurológico. Uno de los tratamientos más extendidos consiste en el implante de la arteria temporal superficial en la región cortical afectada (encefaloduroarteriomiosinangiosis). La técnica anestésica más adecuada, así como las estrategias para optimizar la perfusión cerebral siguen en discusión. A continuación exponemos nuestra experiencia ante un paciente con afectación moderada sometido a dicho procedimiento bajo anestesia general total intravenosa con preservación del estado neurológico tras educción y adecuada evolución clínica posoperatoria.

Palabras clave: Moyamoya. Anestesia. Encefaloduroarteriomiosinangiosis.

Anesthetic management of a patient with Moyamoya disease scheduled for encephaloduralarterialsynangiosis

Abstract

Moyamoya's disease is an unusual vascular entity with important physiopathological implications. Vascular stenosis in main cerebral arteries causes a loss in self-regulation, with high risk of hypoxia. It generates neovascularization too, that implies a high probability of rupture and intracerebral hemorrhage. One of the most extended therapy is the encephalo-dural-arterial synangiosis. This treatment consists of implanting superficial temporal artery in the cortical region affects. The most appropriate anesthetic technique as well as the strategies to optimize cerebral perfusion are still under discussion. In this article we present our experience with a patient undergoing this procedure under total intravenous anesthesia, with preservation of neurological status after extubation.

Key words: Moyamoya. Anesthesia. Encephaloduralarterialsynangiosis.

Correspondencia:

Ana M.^a Pérez-Muñoz
E-mail: nitapemu@gmail.com

Fecha de recepción: 16-01-2018
Fecha de aceptación: 27-03-2018
DOI: 10.24875/RAA.18000008

Disponible en internet: 10-10-2018
Rev Argent Anesthesiol. 2018;76(2):85-88
www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2018 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Moyamoya (EMM) es una patología cerebrovascular poco frecuente que provoca la estenosis progresiva de las principales arterias del polígono de Willis. En 1957, Takeuchi y Shimizui la describieron por primera vez y la designaron basándose en el parecido de las imágenes vasculares dibujadas en la angiografía cerebral con las «bocanadas de humo de los cigarrillos en el aire»¹.

Existe una clara predisposición étnica y familiar. Es más frecuente en países asiáticos, y alcanza su máxima prevalencia en Japón (6 por 100,000 habitantes); no obstante, también está presente en América o Europa, como en nuestro propio medio, con una prevalencia de 1.21 por 100,000 habitantes². También destaca una mayor afectación en el sexo femenino, con una tasa 1.8:1. En su etiología están implicados múltiples genes localizados en diferentes cromosomas, con herencia autosómica dominante, con baja penetrancia y factores sistémicos aún por definir.

Los factores encargados de su fisiopatología se desconocen. Generalmente afecta a la porción distal de las arterias carótidas internas y la región proximal de las cerebrales medias y anteriores, y es menos frecuente encontrar alteraciones en la cerebral posterior. La lesión principal consiste en la estenosis concéntrica, que puede progresar hasta ocasionar la oclusión completa, y que favorece la neovascularización colateral, responsable de las imágenes angiográficas características³. Los vasos afectados por la EMM han perdido la capacidad de autorregulación, por lo que generan hipoxia en los tejidos que irrigan. Los factores humorales liberados por dichas regiones ocasionan el desarrollo de la circulación colateral (Tabla 1).

Los síntomas suelen aparecer en dos rangos de edad: niños de entre 3 a 10 años y adultos entre 35 y 45 años. Característicamente se presentan como accidentes isquémicos transitorios, ictus isquémicos y hemorragias intracraneales. La cefalea o las crisis epilépticas son menos frecuentes. Existen algunos factores desencadenantes, como la tos, el llanto o el ejercicio físico intenso, y se sabe que en los niños implica un deterioro neurológico progresivo. Dos tercios de los pacientes presentarán una recidiva en menos de 5 años desde su debut, independientemente de si la afectación vascular es uni o bilateral^{3,4}.

El *gold standard* para el diagnóstico sigue siendo la angiografía cerebral, aunque la angiografía por tomografía computarizada o la angiografía por resonancia magnética nuclear también pueden ser muy útiles.

El tratamiento médico de la EMM, basado en calcioantagonistas con efecto vasodilatador y antiagregantes, no frena el progreso de la enfermedad. Por otro lado, aunque existen múltiples alternativas quirúrgicas, ninguna de ellas asegura la revascularización completa del tejido cerebral comprometido. Una de las más implementadas es la encefaloduroarteriomiosinangiosis, que consiste en implantar la arteria temporal superficial sobre la región cerebral afecta para promover la angiogénesis^{1,3}.

En la bibliografía actual existe gran controversia sobre la técnica anestésica ideal para los pacientes con EMM durante la encefaloduroarteriomiosinangiosis, por ello consideramos de interés describir nuestra experiencia en un paciente sometido a dicha intervención bajo anestesia total intravenosa (TIVA).

Caso clínico

Se trata de un varón de 51 años, originario de China, en cuyos antecedentes familiares destaca la muerte de su madre y de su hermano por ictus isquémico. El paciente es fumador de 15 cigarrillos al día, padece hipertensión arterial, en buen control con enalapril, y dislipemia, en tratamiento con simvastatina. En noviembre de 2016 presentó un episodio de hemorragia subaracnoidea y hematoma subdural temporal con secuela de afasia nominativa, y fue diagnosticado de EMM en estadio 3. Desde entonces recibe ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h.

Con respecto a la exploración física, destacar un índice de masa corporal de 25.7 kg/m² y la existencia de predicadores de vía aérea difícil (Test de Mallampati grado 2, apertura oral 4.5 cm, distancia tiromentoniana (DTM) < 6 cm).

Una vez en el quirófano se llevó a cabo una monitorización estándar con electrocardiografía, pulsioximetría, índice bispectral (BIS), capnografía y presión arterial (PA) no invasiva y se canalizó una vía periférica del calibre 18 G. Tras 5 minutos de preoxigenación mediante mascarilla facial y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) 100%, se indujo anestesia general con fentanilo 300 mcg, propofol 170 mg, lidocaína 50 mg y rocuronio 50 mg. La intubación endotraqueal fue difícil, y en la laringoscopia directa se observó un grado 3 de Cormack-Lehane, no consiguiéndose la visualización de la glotis mediante la maniobra de BURP (backward upward rightward pressure; maniobra que se utilizaba para desplazar cartílago tiroideo durante la intubación orotraqueal, mejorando la visualización de la glotis). Finalmente se consiguió intubación orotraqueal (IOT) en un segundo intento mediante videolaringoscopia. A continuación se canalizó la arteria

Tabla 1. Clasificación de los grados de la enfermedad de Moyamoya según Suzuki, 1969

GRADO	DEFINICION
I	Estenosis carótida interna terminal.
II	Inicio de los ramos colaterales Moyamoya.
III	Esteosis progresiva de la carótida con intensificación de los vasos Moyamoya.
IV	Desarrollo de colaterales desde la arteria carótida externa.
V	Intensificación de las colaterales desde la carótida externa con reducción de los vasos Moyamoya.
VI	Oclusión total de la arteria carótida interna y desaparición de las colaterales Moyamoya.

radial para la monitorización invasiva de la PA y controles gasométricos, y vía central de acceso periférico para fluidoterapia o infusión de fármacos vasoactivos en caso de necesidad.

El mantenimiento se llevó a cabo con perfusión continua de remifentanilo, variando la dosis entre 0.05-0.25 mcg/kg/min según la respuesta hemodinámica al dolor. Con respecto al propofol, se administró siguiendo el modelo de Marsh para *target control infusion* (TCI), con una concentración plasmática objetivo que osciló entre 2-3 mcg/ml para niveles de índice bispectral (BIS) de 40-60.

El objetivo hemodinámico fue mantener la PA media (PAM) con variaciones máximas de un 20% con respecto a la basal, asegurando así la oxigenación del tejido cerebral irrigado por los vasos con EMM. Para ello se mantuvo una adecuada fluidoterapia con Ringer simple a 14 ml/kg/h y administración de fenilefrina. Comenzamos con bolos de 50 y 100 mcg cada 15 minutos, pero al observar la transitoriedad de los efectos, decidimos iniciar una perfusión continua con dosis de entre 0.15-0.75 mcg/kg/min, variando según la PAM.

Con respecto a la ventilación, la paciente mantuvo un nivel de dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO₂) en torno a 28-32 mmHg, confirmada por gasometrías arteriales seriadas donde la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO₂) no superó 35 mmHg. La diuresis media rondó los 4.5 ml/kg/h y se mantuvo al paciente en normotermia mediante una manta térmica. La duración total de la intervención fue de 5 horas y tanto la educación como la extubación transcurrieron sin incidentes en quirófano.

Previo traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se llevó a cabo una nueva exploración

neurológica, sin cambios con respecto a la basal. Durante su estancia en la UCI, el paciente permaneció estable hemodinámica, respiratoria y neurológicamente, y a las 24 h de su ingreso pasó a planta de neurocirugía. En planta de hospitalización permaneció durante 48 h más, sin incidencias, por lo que se procedió al alta a domicilio.

Discusión

La EMM supone un reto para el neuroanestesiólogo, dado que los vasos afectados han perdido la capacidad de autorregulación, por lo que mínimas variaciones de la PAM pueden modificar la perfusión cerebral. Basándose en esto se debe realizar un planteamiento anestésico óptimo, teniendo en cuenta los efectos que cada fármaco tiene a nivel del flujo sanguíneo cerebral (FSC), la presión intracraneal (PIC) y la afectación hemodinámica, garantizando en todo momento una adecuada presión de perfusión cerebral (PPC).

Por el momento no existe evidencia científica suficiente para recomendar una técnica anestésica sobre otra. Es conocido que los hipnóticos halogenados provocan un descenso del consumo de oxígeno cerebral y un aumento del FSC por vasodilatación, aunque la autorregulación se encuentra preservada siempre que se mantenga una concentración alveolar mínima menor a 1 CAM en el caso del desflurane y de 1.5 CAM en el caso del sevoflurane. No obstante, esta vasodilatación puede conllevar un «efecto robo» a las regiones irrigadas por vasos EMM, ocasionando isquemia. Sato, et al.⁵ concluyeron que existía una disminución del flujo sanguíneo regional cortical (FS-Cor) en pacientes sometidos a anestesia inhalatoria en comparación con los sometidos a TIVA durante técnicas de revascularización. Dicha conclusión fue refrendada por Kikuta, et al.⁶, que además demostraron un descenso de la PIC estadísticamente significativo con propofol. Sin embargo, todavía no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, estancia hospitalaria o complicaciones posquirúrgicas entre una técnica u otra. Con respecto a los barbitúricos y su efecto protector cerebral, en nuestro caso, al no realizarse clipaje arterial durante la intervención, no fue necesaria su administración. Lo que sí parece claro es la necesidad de mantener una adecuada analgesia para evitar una respuesta hipertensiva a la intubación y colocación del marco Mayfield, así como la administración de lidocaína en la intubación para disminuir la tos.

Como hemos mencionado, una vasodilatación cerebral, secundaria a fármacos, a hipotensión o a hipercapnea, provoca un efecto robo que puede comprometer la irrigación de los tejidos afectados por EMM. De igual manera, una vasoconstricción secundaria a hipertensión o hipocapnea puede originar una isquemia cerebral y, además, puede desencadenar una rotura de los vasos colaterales y, en consecuencia, un evento hemorrágico. Por ello conservar la estabilidad hemodinámica se convierte en un objetivo primordial. En nuestro caso consideramos admisible una variación de un 20% de la PAM con respecto a la basal. Para mantenernos en dicho rango, a parte de conservar una adecuada fluidoterapia, administramos fenilefrina, inicialmente en bolos y posteriormente en perfusión continua, sin incidencias.

Por otro lado, el CO₂ arterial supone uno de los estímulos más importantes para los vasos cerebrales. Samagh, et al.⁷ demostraron que tanto los pacientes que habían mantenido EtCO₂ intraoperatorio por debajo de 31 mmHg como los que habían superado los 35 mmHg tenían una estancia hospitalaria más prolongada que aquellos en los que el EtCO₂ permaneció entre 31 y 35 mmHg. En otro estudio, Chiu, et al.⁸ demostraron que los pacientes hiperventilados con EtCO₂ < 29 mmHg presentaban un descenso del FSCor. Por lo que el objetivo de la ventilación es la normocapnea.

La hidratación es un punto esencial para mantener la PPC. Se recomienda un cierto grado de hipervolemia con cristaloides balanceados siempre conservando un hematocrito por encima de 35%, y así evitar el uso de manitol como medida anti edema³. En su estudio Sato, et al.⁹ ponen de manifiesto como pacientes que han presentado una diuresis cercana a 2 ml/kg/h cuentan con mayor morbilidad perioperatoria que aquellos que la han mantenido por encima de 4 ml/kg/h. Nuestro paciente no presentaba contraindicaciones cardiológicas que evitaran buscar este cierto grado de hipervolemia, por ello nuestra fluidoterapia fue liberal con diuresis horaria elevada.

Conclusiones

La EMM conlleva alteraciones fisiopatológicas que pueden comprometer la perfusión cerebral, dado que los vasos afectados han perdido la autorregulación. Por ello es imprescindible evitar cambios hemodinámicos bruscos, haciendo uso de fármacos vasoactivos si es necesario. Con respecto a la técnica anestésica, se requieren más estudios para poder recomendar una sobre otra, aunque la TIVA con propofol ha demostrado mantener un mejor flujo regional cortical en comparación con los agentes halogenados.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Han JS, Abou-Hamden A, Mandell DM, Poubanc J, Crawley AP, Fisher JA, et al. Impact of Extracranial-Intracranial Bypass on Cerebrovascular Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Symptomatic Moyamoya Vasculopathy. *Stroke*. 2011;42:3047-54.
2. García-Fernández E, Pruneda González L, Margolles-Martins M. Enfermedad de moyamoya. Enfermedades raras en Asturias. Asturias. Dirección General de Salud Pública Consejería de Sanidad. 2013. Disponible en: <https://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.com>.
3. Parray T, Martin TW, Siddiqui S. Moyamoya Disease: A Review of the Disease and Anesthetic Management. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011; 23:100-9.
4. Yáñez L, Paredes M, Lapadula M, Martínez P, Durán F. Enfermedad de Moyamoya, a propósito de dos casos. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(6):629-35.
5. Sato K, Shirane R, Kato M, et al. Effect of inhalation anesthesia on cerebral circulation in moyamoya disease. *J Neurosurg Anesth*. 1999;11:25-30.
6. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, et al. Effects of intravenous anesthesia with propofol on regional cortical blood flow and intracranial pressure in surgery for moyamoya disease. *Surgical Neurol*. 2007;68:421-4.
7. Samagh N, Bhagat H, Grover VK, Sahni N, Agarwal A, Gupta SK. Retrospective analysis of perioperative factors on outcome of patients undergoing surgery for Moyamoya disease. *J Neurosc Rural Prac*. 2015;6:262-5.
8. Chiu D, Shedden P, Bratina P, Grotta JC. Clinical features of Moyamoya disease in the United States. *Stroke*. 1998;29:1347-51.
9. Sato K, Shirane R, Yoshimoto T. Perioperative factors related to the development of ischemic complications in patients with moyamoya disease. *Childs Nerv System*. 1997;13:68-72

Guidelines for perioperative management of apixaban. Can we trust them?

Cristina Monteserín-Matesanz*, Jorge L. González-Cantero, Francisco J. González-Moraga, Guillermo Sánchez-Pedrosa, María Lema-Tomé, Francisco J. Sanz-Fernández and Ignacio Garutti-Martínez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Abstract

Direct oral anticoagulants, such as apixaban, have a predictable dose-response and few interactions with other drugs and food; hence, they do not require routine coagulation monitoring. We report a woman on long-term treatment with apixaban undergoing elective surgery. Although apixaban was suspended 24 h before, we noticed residual anticoagulation just prior the intervention. Given the lack of robust evidence to guide perioperative management of apixaban, it could be an increased risk of hemorrhagic complications if normalization of the coagulation system is not checked. We propose anti-factor Xa levels' determination in every patient on chronic therapy with apixaban before programmed surgery.

Key words: Direct oral anticoagulants. Apixaban. Anti-factor Xa.

Guías para el manejo perioperatorio de apixaban. ¿Podemos fiarnos?

Resumen

Los anticoagulantes orales directos, como el apixaban, tienen una dosis-respuesta predecible con pocas interacciones fármaco-alimenticias y no requieren monitorizar la coagulación. Presentamos a una mujer en tratamiento con apixaban propuesta para cirugía electiva. Aunque el apixaban fue suspendido 24 horas antes, detectamos una anticoagulación residual justo antes de la intervención. Dada la falta de evidencia robusta para guiar el manejo perioperatorio del apixaban, puede existir un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas si no se confirma la normalización de la coagulación. Proponemos la determinación del nivel de anti-factor Xa para pacientes en tratamiento crónico con apixaban previo a una cirugía programada.

Palabras clave: Anticoagulantes orales directos. Apixaban. Anti-factor Xa.

Correspondence:

*Cristina Monteserín-Matesanz,

E-mail: cristinamonteserinmatesanz@gmail.com

Date of reception: 02-02-2018

Date of acceptance: 19-07-2018

DOI: 10.24875/RAA.18000009

Available online: 00-00-2000

Rev Argent Anesthesiol. 2018;76(2):89-92

www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2018 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Direct oral anticoagulants (DOACs) are drugs with predictable pharmacokinetic properties including fast onset of effect, short elimination half-lives, and few food or drug interactions, so routine laboratory monitoring is not required^{1,2}. An example of these DOAC is apixaban, which acts as a direct factor Xa inhibitor that is specially indicated for patients with impaired renal function and reduced creatinine clearance (CrCl). No dose adjustment is required in patients with mild (CrCl 50–80 mL/min) or moderate (CrCl 30–50 mL/min) renal impairment.

According to its pharmacodynamic profile, administration of apixaban results in a dose-dependent prolongation in the prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), and activated partial thromboplastin time (aPTT). Although routine laboratory monitoring is not required for patients undertaking apixaban, there are limited data regarding effective methods used for measuring its anticoagulant activity, which could be really valuable in certain clinical situations, including patients who should undergo elective surgery while on long-term therapy with apixaban such as the case we report here. We decided to monitor the pre-operative coagulation profile of our patient, and we noticed an unexpected result.

Conventionally, the gold standard method for determining apixaban plasma concentration is liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS), but it is complex and time-consuming, so that it cannot be used in the usual laboratory setting, which implies the need for other laboratory assays that allow a fast and accurate determination of the coagulation status. These more specific assays include the factor Xa chromogenic assay. Although LC-MS measures plasma drug mass and factor Xa assays determines the anti-factor Xa activity, there is good concordance and reproducibility between both methods³, which permits to set up a concentration-dependent relationship between anti-factor Xa activity and apixaban plasma levels. The factor Xa chromogenic assay is available in many hospital laboratories, which makes it an attractive way of coagulation monitoring; however, there is a lack of validated therapeutic plasma levels just like a lack of known plasma concentration ranges from which the thrombotic or hemorrhagic risk is increased.

Clinical case

A 73-year-old woman (weight 88 Kg, height 160 cm, and body mass index 34.38 Kg/m²) with no known drug

allergies and with a past medical history of hypertension, dyslipemia, non-insulin-dependent diabetes mellitus, thyroid dysfunction, paroxysmic atrial fibrillation, and an oncologic process in the parotid gland was presented. She received chronic treatment with atenolol, enalapril, atorvastatin, metformin, linagliptin, levothyroxine, apixaban 5 mg/12 h, amiodarone, and omeprazole. The Department of Maxillofacial Surgery proposed her for an elective cervical lymph node excision.

At the pre-operative visit to the anesthesiology, she was calculated to have a moderate thrombotic risk (CHA₂DS₂-VASc = 4 points) and low hemorrhagic risk (minor surgery). Her blood test showed the following parameters: hemoglobin 11.2 g/dL, platelets 255,000/μL, creatinine 0.94 mg/dL, CrCl 58 mL/min, PT 13.3 s, INR 1.11, aPTT 42.1 s, aPTT ratio 1.4, and fibrinogen 610 mg/dL. It was decided that apixaban should be discontinued for 24 h without instauration of any bridging therapy.

The day of the surgical intervention, after suspending apixaban for at least 24 h, coagulation parameters were as follows: PT 12.2 s, INR 1.1, aPTT 39.3 s, aPTT ratio 1.27, fibrinogen 395 mg/dL, and anti-factor-Xa 0.67 U/mL. Our laboratory reference value for anti-factor-Xa is < 0.01 U/mL, so surgery was cancelled due to the presence of residual anticoagulant effect.

At a new date, apixaban was suspended 48 h before surgery with no bridging therapy again. Coagulation test extracted just before the surgical intervention showed the following results: PT 12.1 s, INR 1.02, aPTT 36.2 s, aPTT ratio 1.21, fibrinogen 483 mg/dL, and anti-factor-Xa 0.05 U/mL. Surgery took place under general anesthesia conditions without any incidence during the intraoperative period. Likewise, the immediate post-operative period was uneventful and the patient initiated pharmacologic prophylaxis with enoxaparin 40 mg/24 h the day after surgery.

Apixaban was restarted after the 7th post-operative day. A telephone call done 1 month after surgery corroborated that the patient had not suffered any thrombotic or hemorrhagic complication in relation to the suspension and reintroduction of apixaban.

Discussion

Perioperative management of patients on long-term treatment with DOAC continues being controversial. Usually, DOAC is discontinued before surgery to have a minimal anticoagulant effect at the time of the intervention, but it is imperative to take into account the surgical hemorrhagic risk (Table 1) opposite to the patient thrombotic risk (Table 2) before stopping any

Table 1. Hemorrhagic risk classification according to surgery proposed by the Spanish Forum on Anticoagulants and Anesthesia⁴

Low	<ul style="list-style-type: none"> – Surgeries which permit an appropriate hemostasis – A possible bleeding does not expose the patient to a vital risk nor put at risk the surgery outcome – No transfusion is usually needed – Examples: minor surgery (plastic, minor orthopedics, endoscopic ear-nose-throat surgery, eye anterior chamber surgery, dental procedures)
Moderate	<ul style="list-style-type: none"> – Surgical hemostasis can be difficult – A possible bleeding increases the need of transfusion or reintervention – Examples: major abdominal surgery, cardiovascular, major orthopedics, ear-nose-throat (tonsillectomy), reconstructive, and endoscopic urology (transurethral prostate resection)
High	<ul style="list-style-type: none"> – A perioperative bleeding may put at risk the patient life or the surgery outcome – Examples: intracranial neurosurgery, intervention in the spinal cord, and eye posterior chamber surgery

Table 2. Thrombotic risk classification according to patient characteristics proposed by the Spanish Forum on Anticoagulants and Anesthesia⁴

Low	<ul style="list-style-type: none"> – AF: CHA₂DS₂-VASC 0-1 points with no other risk factor – VTE: Thromboembolic disease > 12 months with no other risk factor
Moderate	<ul style="list-style-type: none"> – AF: CHA₂DS₂-VASC 2-4 points – VTE: Thromboembolic disease within 3-12 months. Recurrent DVT. Active oncologic disease. Mild thrombophilia (factor V Leiden heterozygous or factor II heterozygous mutation)
High	<ul style="list-style-type: none"> – AF: CHA₂DS₂-VASC ≥ 5 points. Stroke within 3 months. Rheumatic valvulopathy. – VTE: Thromboembolic disease within < 3 months. Serious thrombophilia (protein C, S or antithrombin deficiency, antiphospholipid antibodies, or multiple alterations)

AF: atrial fibrillation; DVT: deep vein thrombosis; VTE: venous thromboembolism, CHA₂DS₂-VASC puntuacion: congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years (doubled), diabetes mellitus, stroke (doubled), vascular disease, age 65-74 years, sex female.

anticoagulant medication^{4,5}. The time interval of the DOAC treatment suspension is based on the pharmacokinetic characteristics of the drug, mostly its elimination half-life. Assuming first-order elimination kinetics, after one half-life, 50% of the anticoagulant effect will still remain, 25% after two half-lives, 12.5% after three half-lives, 6.25% after four half-lives, and 3.125% after five half-lives. In the case of apixaban and knowing that its elimination half-life is of 8-15 h in healthy young people, suspension of the drug the day before surgery with omission of two doses would theoretically be enough to eliminate its anticoagulant effect.

According to expert opinion, current perioperative management of apixaban is based on its pharmacology, although there is a lack of clinical studies which allow setting up a safety approach for managing patients treated with DOAC who undergo programmed surgery. To face this gap of knowledge in relation to the perioperative management of apixaban, several recommendations have emerged. Most working groups consider a long discontinuation of 5 days before any surgery as the safest option^{4,6} so that a minimal residual anticoagulant effect could be guaranteed even in elderly patients (> 65 years) with renal impairment or with

other conditions associated with delayed drug elimination. Such prolonged suspension is also recommended for surgeries with moderate or high hemorrhagic risk. Keeping in mind that this pre-operative discontinuation of apixaban increases the patient thrombotic risk, it should be administered a bridging therapy with heparins. However, it has also been proposed a short pre-operative discontinuation of 24 h before procedures with a low hemorrhagic risk⁶, which would permit to obviate the need for bridging therapy.

According to our hospital protocol for the perioperative management of anticoagulated patients and on the light of the current published recommendations⁶, our patient underwent a short (24 h) pre-operative interruption of apixaban. We took this option since she was proposed for a minor surgery and her renal function was not altered. Besides, although she concomitantly used several other medications, none of them is included between the listed drugs with a recognized interaction with apixaban⁷. In spite of it, her pre-operative anti-factor Xa levels were excessively elevated, indicating that the anticoagulant effect of the drug was still present, which would have put our patient at an increased risk of hemorrhagic complications if the surgery had took place under such

conditions. Anti-factor Xa levels as high as 0.67 U/mL are dangerous and non-emergent surgery should not be performed with so elevated levels.

Although many countries have their own recommendations for the management of the DOAC, most of them are just based on expert opinion and, unfortunately, there is a lack of well-designed clinical trials to support robust guidelines for the perioperative discontinuation of apixaban. When facing a patient on chronic treatment with apixaban, it is necessary to assess his/her coagulation status before elective surgery since clinicians can find themselves in situations where a normal pre-operative coagulation cannot be guaranteed, exposing patients to a potentially increased bleeding risk. The best way to reassure a safe management for patients through the perioperative period is determining pre-operative apixaban concentration in plasma, but, in clinical practice, anti-factor Xa levels measurement is the best approach to control apixaban plasma concentration^{8,9}. Should anti-factor Xa levels be elevated, such as in our patient, non-emergent surgeries can be delayed until apixaban concentration reaches a safer range. Surgery can be done under conditions of safety when the DOAC concentration is below an accepted threshold level. Hence, to rule out any additional bleeding risk associated with the presence of high residual drug levels, we propose pre-operative anti-factor Xa levels determination in every patient undergoing elective surgery while on therapy with apixaban.

Facing up to people on long-term treatment with DOAC is constantly increasing. The knowledge of these new drugs' pharmacology would let physicians to better understand the coagulation alterations associated with their consumption,, which is primarily outstanding for surgical patients. The case we have reported here perfectly reflects this situation. The patient underwent a safer surgery due to our pre-operative coagulation monitoring. We recommend carrying out coagulation controls before any non-emergent surgical intervention in patients on therapy with DOAC as a way of optimizing patients if necessary.

Conclusions

There are circumstances where the measurement of the DOAC plasma concentration is useful for ensuring

the highest safety for patients. In the case of apixaban, factor Xa chromogenic assay can be used to reliably determine its plasma concentration. This determination is needed to verify that its plasma levels are low enough to safely undergo elective surgery, without an increased risk of bleeding due to a residual anticoagulant effect.

Almost all anesthetics societies have their own guidelines for managing patients on long-term with DOAC treatment, there is still an important gap of knowledge. Although there is not a robust evidence for the perioperative management of patients chronically treated with apixaban and while further information is published, safety anti-factor Xa levels ought to be verified to confront non-emergent surgery.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15-20.
2. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523-32.
3. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-xa assays. A multicentre french GEHT study. *Thromb Haemost*. 2014;111:240-8.
4. Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, et al. Management of direct action oral anticoagulants in the peri-operative period and invasive techniques. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012;59:321-30.
5. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology*. 2013;118:1466-74.
6. Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-xa inhibitors. Recommendations of the working group on perioperative haemostasis and the french study group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669-76.
7. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2010;64:956-67.
8. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:185-97.
9. Castellone DD, Van Cott EM. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol*. 2010;85:185-7.

Sangrado tardío por déficit de factor XIII tras citorreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica

Inmaculada Hernández¹, Laura Soriano¹, Estrella Terradillos¹, Patricia Piñeiro¹, Wenceslao Vasquez² y Patricia Duque^{1*}

¹Anestesiología y Reanimación; ²Cirugía General. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

Presentamos el caso de una paciente que se somete a una citorreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica con oxaliplatino por carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma apendicular. Presenta una evolución tórpida secundaria a sangrado intraabdominal tardío postoperatorio, que requiere tratamiento hemoterápico intensivo. La paciente se monitoriza mediante tromboelastometría. Tras estudio de hemostasia, es diagnosticada de hiperfibrinólisis asociada a déficit de factor XIII y trombopenia por consumo. Realizamos una revisión de la literatura reciente en relación con la alteración de la coagulación y la quimioterapia hipertérmica con oxaliplatino.

Palabras clave: FXIII. Quimioterapia intraoperatoria hipertérmica. Sangrado.

Late bleeding due to FXIII deficiency following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Abstract

We present the case of a patient undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis secondary to appendicular carcinoma. She developed late postoperative intra-abdominal bleeding requiring intensive blood transfusion. She was monitored with thromboelastometry and diagnosed of hyperfibrinolysis associated with FXIII deficiency and thrombocytopenia. We conduct a literature review about coagulopathy after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Key words: FXIII. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Bleeding.

Correspondencia:

Patricia Duque
E-mail: patriduque@gmail.com

Fecha de recepción: 30-06-2018
Fecha de aceptación: 29-09-2018
DOI: 10.24875/RAA.18000017

Disponible en internet: 00-00-2019
Rev Argent Anestesiología. 2018;76(2):93-98
www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2018 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Evolución analítica durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos

	Primer día de ingreso	Tercer día de ingreso	Cuarto día: cirugía urgente	Octavo día: segunda reintervención [Figure 1]	Octavo día [Figure 2]	Noveno día postoperatorio [Figure 3]	Alta de UCIQ
Hb (mg/dl)	10.3	7.3	8.8	7.3	10.9	8.2	9.4
Plaquetas (10 ³ /mcl)	141	50	46	77	61	41	87
Recuento manual de plaquetas (10 ³ /mcl)						51	
Leucocitos (10 ³ /mcl)	11.5	7.3	8.8	6.1	3.9	2.3	15
Dosificación funcional de factores						Factor II: C 102% Factor V: C 131% Factor VII: C 96% Factor VIII: C 350% Factor IX: C 224% Factor X: C 89.9% Factor XI: C 112% Factor XII: C 56% Factor XIII: Ag 24%	
TP (s)	13.6	12.5	13.6	13.1	11.7	12.5	11.7
INR	1.13	1.05	1.13	1.09	0.98	1.05	0.98
APTT (s)	28.7	30.8	28.8	26.5	29.1	29.3	24.1
Ratio APTT	0.96	1.03	0.96	0.88	0.97	0.98	0.8
Fibrinógeno (mg/dL)	473	404	233	353	573	695	502

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; Hb: Hemoglobina; INR: relación normalizada internacional; TP: tiempo de protrombina.

Caso clínico

Se trata de una paciente mujer de 55 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés ni historia de sangrados previos, que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos (UCIQ) tras citorreducción peritoneal (omentectomía mayor y menor, peritonectomías diafragmática derecha y pericárdica, pelviperitonectomía con histerectomía y doble anexectomía) y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica (QIOH) con oxaliplatino, según régimen habitual (oxaliplatino 450 mg/m² de superficie corporal, intraperitoneal, y 5-fluorouracilo 400 mg/m² de superficie corporal, intravenoso), por carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma apendicular. Durante la cirugía la paciente se mantiene estable sin precisar soporte inotrópico ni transfusión de hemoderivados. La reposición de fluidos se realiza guiada por termodilución transpulmonar, con administración de 3,750 ml de cristaloides y 600 ml de coloides en 10 horas de cirugía. Se extuba al finalizar la cirugía, sin incidencias. La paciente ingresa ventilatoria y hemodinámicamente estable, con buen control analgésico por catéter epidural torácico y analítica sin alteraciones significativas (hemoglobina 10.3 g/dl, fibrinógeno 323 mg/dl y plaquetas 172 x 10³/mcl).

A partir del segundo día postoperatorio presenta una evolución tórpida caracterizada, desde el punto de vista clínico, por episodios de descompensación hemodinámica en relación con un *shock* hemorrágico con sangrado por los drenajes y puntos de inserción y, desde el punto de vista analítico, por anemia y trombopenia progresivas a pesar de la transfusión de concentrados de hematíes y plaquetas, que obligan a dos reintervenciones por *shock* hemorrágico. Se realiza frotis de sangre periférica y se confirma la trombopenia evidenciada en la analítica, sugestiva de ser secundaria a consumo por sangrado. En la [tabla 1](#) se puede observar la evolución analítica.

Con respecto a los requerimientos transfusionales, durante el tercer día de ingreso se transfunden dos concentrados de hematíes. El cuarto día de ingreso, justo antes de la primera reintervención, se transfunden tres concentrados de hematíes y un *pool* de plaquetas. Entre los días cuarto y séptimo de ingreso es necesaria la transfusión de dos concentrados de hematíes y un *pool* de plaquetas al día, mientras que el octavo día postoperatorio (segunda reintervención) es preciso transfundir cuatro concentrados de hematíes y dos *pools* de plaquetas.

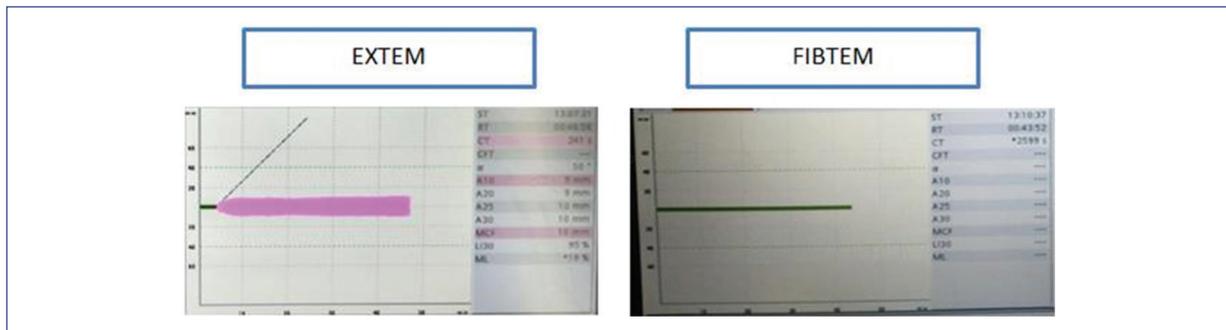


Figura 1. Primera tromboelastometría (paciente inestable con sangrado activo). Se observa un EXTEM con déficit global de factores, evidenciado por un tiempo de coagulación (CT) muy alargado (CT = 241 s) y una amplitud máxima del coágulo muy disminuida (amplitud máxima de coágulo (MCF) = 10 mm). El coágulo en el FIBTEM no llega ni siquiera a formarse (línea plana), lo que indica depleción de fibrinógeno probablemente en relación con hiperfibrinólisis.

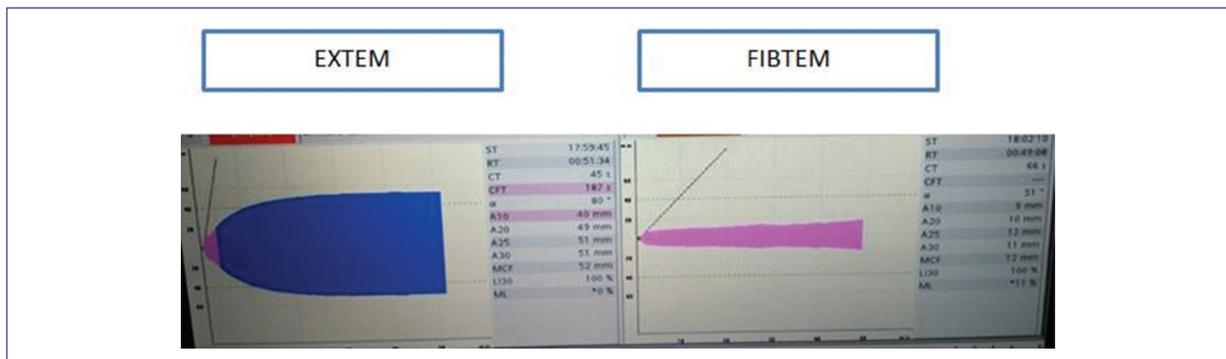


Figura 2. Segunda tromboelastometría (paciente estable sin sangrado). EXTEM y FIBTEM dentro de los límites normales. Indica que nuestra paciente está formando un coágulo lo suficientemente estable como para impedir el sangrado.

En relación con la evolución clínica, en el cuarto día postoperatorio se somete a una reintervención urgente, donde se objetiva hematoma de pared en el tercio inferior de la laparotomía y hematomas perihepático, peri-esplénico y pélvico, con hemoperitoneo de 2 litros. Se realiza lavado abundante, drenaje de hematomas, hemostasia y cierre. La paciente se recupera clínicamente hasta el cuarto día tras la reintervención quirúrgica (octavo día postoperatorio), cuando presenta un nuevo *shock* hemorrágico secundario a sangrado en la región perihepática anterior, pelvis, raíz del mesenterio y pared abdominal inferior izquierda. Se indica nueva reintervención urgente para evacuar los hematomas, realizar *packing* abdominal y laparostomía para cierre diferido.

Tras esta segunda reintervención, la paciente continúa presentando sangrado tanto por los drenajes abdominales como por laparostomía y clínicamente está inestable y precisa perfusión continua de noradrenalina a 0.5 mcg/kg/min para mantener la tensión arterial media (TAM) > 60 mmHg. Sorprendentemente, las pruebas

convencionales de coagulación eran rigurosamente normales y presentaba anemia y trombopenia (Tabla 1).

Ante estos hallazgos, decidimos realizar control evolutivo por tromboelastometría (Fig. 1). Se objetiva unos valores en tromboelastometría de vía extrínseca (EXTEM) y tromboelastometría de vía intrínseca (FIBTEM) sugestivos de hiperfibrinólisis, consumo de fibrinógeno, plaquetas y factores de la coagulación. Dados los resultados de la tromboelastometría y el hemograma, se transfunden 1 g de ácido tranexámico más perfusión continua a 10 mg/kg/h, dos concentrados de hemáties, dos *pools* de plaquetas, 6 g de fibrinógeno y 1,000 U de complejo protrombínico activado. Esto permite la retirada del soporte vasoactivo y la reducción del sangrado por los drenajes hasta hacerse mínimo en las siguientes horas. En la tromboelastometría de control (6 horas después de la anterior), se objetiva una corrección casi completa (Fig. 2). Suspendemos la perfusión continua de ácido tranexámico y la paciente no vuelve a precisar transfusión de hemoderivados.

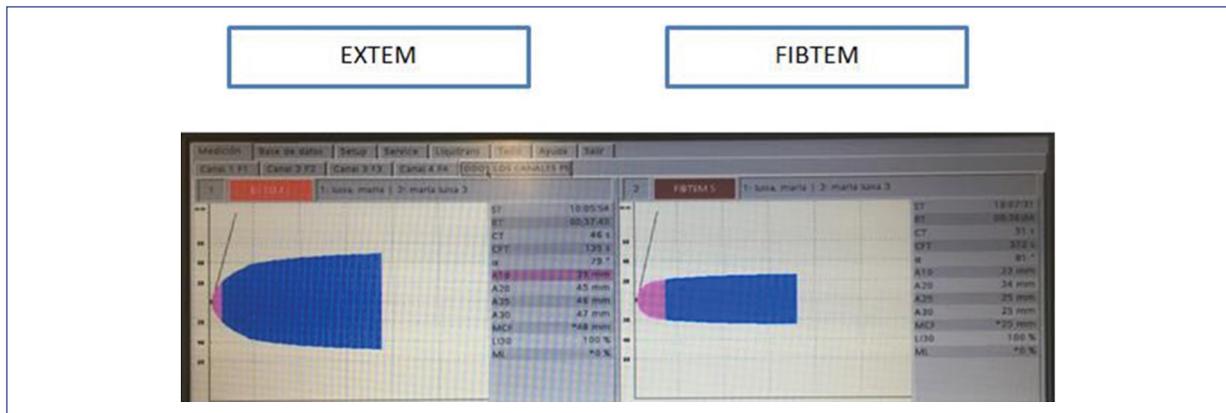


Figura 3. Tercera tromboelastometría (paciente estable, sin sangrado, previo a cierre de pared). En el EXTEM se objetiva una amplitud máxima del coágulo en el límite bajo de la normalidad (MCF = 48 mm), mientras que en el FIBTEM la amplitud del coágulo está claramente aumentada (amplitud máxima de coágulo (MCF) = 25 mm). Esto indica probablemente un déficit plaquetario compensado por la acción del fibrinógeno.

Al día siguiente, la paciente se mantiene estable y no precisa nueva transfusión de hemoderivados. Se realiza un nuevo control tromboelastométrico donde se objetiva un déficit plaquetario compensado por la acción del fibrinógeno, lo que da como resultado final un coágulo estable (Fig. 3). En este momento se obtiene, además, la dosificación funcional de factores y proteínas anticoagulantes (antitrombina III (ATIII), proteína C y proteína S). La paciente es trasladada a quirófano para revisión y cierre de la pared abdominal (noveno día postoperatorio), que se realizan sin incidencias reseñables ni requerimientos transfusionales. Tras el cierre de la pared abdominal, la paciente presenta buena evolución clínica. En relación con los resultados del estudio de hemostasia se objetivó un déficit grave de factor XIII (FXIII) con una actividad del 24% (estando el resto de perfil pro y anticoagulante en el rango de la normalidad), que se trató con la administración de plasma fresco congelado: 1 U/24 h durante 2 días. El déficit se corrige, según se evidencia en controles sucesivos: actividad del 95% el día 16 postoperatorio y del 154% al alta hospitalaria. En el frotis realizado el día 14 postoperatorio, la cifra de plaquetas ya había aumentado a 112,000/mcl. No tuvo más eventos hemorrágicos. Se trasladó a planta de hospitalización de Cirugía General el día 18 postoperatorio, sin más incidencias. Se retiró el catéter epidural el día 19 postoperatorio sin incidencias. La paciente fue dada de alta a su domicilio a los 35 días de ingreso.

Discusión

Aproximadamente un tercio de los pacientes que se someten a QIOH presentan alteración de la coagulación

con tendencia al sangrado, en probable relación con las grandes pérdidas proteicas y el desplazamiento de fluidos que se genera en esta cirugía, la hipo o hipertermia, el tipo de tumor y la toxicidad del quimioterápico¹⁻³. Una revisión retrospectiva reciente⁴ encuentra que un 40% de pacientes tratados con citorreducción más QIOH (75% con oxaliplatino) presentaban una coagulación alterada en el postoperatorio, aunque solo un 2% precisó revisión quirúrgica. Llama la atención que estos autores utilizaron ácido tranexámico en un 60% de sus pacientes, aunque no explican por qué, ya que en este estudio la técnica anestésica no estaba estandarizada. Un estudio observacional prospectivo español⁵ encuentra que la cirugía de citorreducción más QIOH se acompaña de disfunción del fibrinógeno objetivado por alteraciones tromboelastométricas (disminución de MCF en el test FIBTEM de la tromboelastometría). La administración de ácido tranexámico empírico y fibrinógeno preventivo desde el inicio de la cirugía y durante la misma se ha asociado a una disminución de las pérdidas hemáticas intraoperatorias sin objetivar un aumento de riesgo tromboembólico⁶.

Nuestra paciente se somete a dos revisiones quirúrgicas por sangrado donde no se evidencia foco hemorrágico susceptible de reparación quirúrgica, sino hematomas y sangrado en sábana, lo que sugiere que la coagulopatía podría estar implicada en este sangrado. Sin embargo, los análisis de coagulación convencionales eran rigurosamente normales (Tabla 1), lo que motivó que no se transfundiera fibrinógeno ni factores de coagulación hasta la realización de una prueba viscoelástica. En este contexto de sangrado agudo y grave puede producirse un déficit adquirido de FXIII⁷. Nuestra

paciente no presentaba antecedentes personales ni familiares de eventos hemorrágicos previos y se confirmó posteriormente que, una vez resuelto el cuadro, la dosificación de FXIII estaba en rango normal al igual que en su seguimiento evolutivo durante el año siguiente. Podemos descartar que se trate de un déficit congénito de FXIII y afirmar que es un déficit adquirido.

El FXIII ancla la α 2-antiplasmina al fibrinógeno, lo que asegura la estabilidad mecánica de la malla de fibrina y su resistencia fibrinolítica. Por lo tanto, un déficit de FXIII se asocia a la formación de un coágulo friable, susceptible de fibrinólisis precoz, como muestra la figura 1. El FXIII también está presente en las plaquetas, por lo que una plaquetopenia asociada, como en nuestro caso, disminuye aún más su disponibilidad⁸ y contribuye al sangrado. Además, las plaquetas contienen en sus gránulos grandes reservas de moléculas con capacidad antifibrinolítica (α 2-antiplasmina e inhibidor del activador del plasminógeno [PAI-1]), por lo contribuyen a disminuir la fibrinólisis ante un daño tisular⁹. Por tanto, su déficit agrava aún más esta situación de hiperfibrinólisis. El déficit adquirido de FXIII es frecuente en el perioperatorio y presenta una clínica mucho más pronunciada que el congénito, además responde a terapia de reemplazo, que es la reposición de este factor, ya sea con concentrado de factor purificado o con plasma fresco congelado.

El déficit de FXIII no se detecta en los análisis de coagulación convencional. Los MVE (tromboelastografía y tromboelastometría rotacional)¹⁰, al realizar un análisis de la cinética global de formación y lisis del coágulo, son capaces de identificar de manera indirecta un déficit del FXIII. Tras la realización de la tromboelastometría consideramos que nuestra paciente presentaba hiperfibrinólisis franca: una línea plana en el FIBTEM es un signo descrito de hiperfibrinólisis¹¹. Dicha hiperfibrinólisis es probablemente la responsable de obtener un análisis tromboelastométrico tan alterado con una coagulación en rango normal, ya que los análisis de coagulación convencionales no detectan hiperfibrinólisis.

Llama la atención que en un primer momento no administramos FXIII, ya que tratamos a la paciente con complejos protrombónicos activados que aportan FII, FVII, FIX y FX. Sin embargo, el coágulo se normalizó según la tromboelastometría y, a nivel clínico, la paciente se estabilizó (se pudo retirar el soporte vasoactivo y dejó de exteriorizar sangrado). Pensamos que es debido al tratamiento de la hiperfibrinólisis con ácido tranexámico y al aporte de fibrinógeno a dosis altas. Hay evidencia a nivel científico de que dosis altas de

fibrinógeno estabilizan la malla de fibrina, incluso en situaciones de déficit plaquetario^{12,13}. La tercera tromboelastometría obtenida de la paciente (Fig. 3) es compatible con esta situación.

En nuestro caso pensamos que si se hubiera usado la tromboelastometría desde el inicio y se hubiera tratado a la paciente con ácido tranexámico y plasma a partir del segundo día postoperatorio podría haberse disminuido drásticamente la morbilidad y el riesgo de mortalidad (transfusiones de hemoderivados, dos reintervenciones y varias situaciones de *shock* hemorrágico). En nuestra unidad no disponemos de un protocolo ante sangrado masivo guiado por ROTEM. La utilización del mismo está ampliamente recomendada en este contexto^{2,6}, por lo que sería otra de las limitaciones observadas en el manejo de esta paciente.

Este caso enfatiza la utilidad de la tromboelastometría ante la sospecha clínica de hiperfibrinólisis, entidad no detectada por las analíticas de coagulación convencional. En nuestra opinión se debería utilizar un MVE de manera rutinaria en la cirugía con QIOH, ya que esta asocia riesgo de hiperfibrinólisis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, Rey A, Lhomme C, Classe JM, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a II phase prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2010;36(6):589-93.
2. Kearsley R, Egan S, McCaul C. Anesthesia for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Anesthesia Tutorial Of the Week. 2018;379:1-7.

3. Raspe C, Flother L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(6):1013-27.
4. Hurdle H, Bishop G, Walker A, Moazeni A, Paloucci EO, Temple W, et al. Coagulation after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective cohort analysis. *Can J Anaesth.* 2017;64(11):1144-52.
5. Falcón Araña L, Fuentes-García D, Roca Calvo MJ, Hernández-Palazón J, Gil Martínez J, et al. Alterations in hemostasis during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cir Esp.* 2015;93(8):496-501.
6. Sargant N, Roy A, Simpson S, Chandrakumaran K, Alves S, Coakes J, et al. A protocol for management of blood loss in surgical treatment of peritoneal malignancy by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Transfusion Med.* 2016;26(2):118-22.
7. Korte W. FXIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(1):85-93.
8. Von Rappard S, Hinnen C, Lussmann R, Rechsteiner M, Korte W. Factor XIII deficiency and trombocytopenia are frequent modulators of postoperative clot firmness in a surgical intensive care unit. *Transfus Med Hemother.* 2017; 44(2):85-92.
9. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Hansen KC, Dzieciatkowska M, Chapman MP, et al. Hemolysis exacerbates hyperfibrinolysis, whereas plateletolysis shuts down fibrinolysis: evolving concepts of the spectrum of fibrinolysis in response to severe injury. *Shock.* 2015;43(1):39-46.
10. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017;72(4):519-31.
11. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. *Hamostaseologie.* 2013;33(1):51-61.
12. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 2009;108(3):751-8.
13. Kornblith LZ, Kutcher ME, Redick BJ, Calfee CS, Vilardi RF, Cohen MJ. Fibrinogen and platelet contributions to clot formation: implications for trauma resuscitation and thromboprophylaxis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(2):255-6.

Trauma vascular y depuración de lactato como predictor determinante de mortalidad. Reporte de caso

Carlos A. Cortés-Samacá^{1*}, Héctor J. Meléndez-Flórez², Saúl Álvarez-Robles², Sonia M. Vivas-García³ y Andrea J. Castillo-Niño⁴

¹Hospital Universitario de Santander; ²Posgrado de Anestesiología, Universidad Industrial de Santander; ³Unidad de Cuidados Postanestésicos, Hospital Universitario de Santander; ⁴Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia

Resumen

Introducción: La medición seriada del lactato sérico es fundamental para el seguimiento de la respuesta terapéutica de reanimación inicial y el control de daños en pacientes con trauma vascular, así como predictor de morbimortalidad. **Caso clínico:** Presentamos un paciente masculino de 25 años, quien sufre trauma por herida de cuchillo en el tórax, con lesión vascular, en quien se realizó una medición seriada de lactato sérico, control de daños y reanimación hídrica. Posteriormente se diagnosticó una lesión vascular, y fue llevado a exploración vascular de vasos subclavios más arteriotomía por hallazgo de vasoespasmo en la arteria axilar con trombo in situ y rafia de la arteria subclavia. **Conclusiones:** La medición seriada del lactato sérico y su rápida depuración en las primeras horas del evento predice exitosamente una baja probabilidad de morbimortalidad a pesar de las características y la gravedad del trauma.

Palabras clave: Trauma. Depuración de lactato. Lactato. Lesión vascular.

Vascular trauma and lactate clearance as predictor determining mortality. Case report

Abstract

Introduction: The serial measurement of serum lactate is essential for monitoring the therapeutic response of initial resuscitation and damage control in patients with vascular trauma, as well as a predictor of morbidity and mortality. **Case report:** We present a 25-year-old male patient who suffers trauma due to knife wound in the thorax with vascular injury, in whom a serial measurement of serum lactate, damage control and resuscitation was performed; subsequently, a vascular lesion was diagnosed, and vascular exploration of the subclavian vessels + arteriotomy was carried out due to the finding of vasospasm in the axillary artery with in situ thrombus and subclavian artery raffia. **Conclusions:** The serial measurement of serum lactate and its rapid clearance in the first hours of the event successfully predicts a low probability of morbidity and mortality despite the characteristics and severity of the trauma.

Key words: Trauma. Clearance lactate. Lactate. Vascular injury.

Correspondencia:

Carlos A. Cortés-Samacá
E-mail: andres1236@hotmail.com

Fecha de recepción: 02-01-2018
Fecha de aceptación: 07-01-2019
DOI: 10.24875/RAA.19000003

Disponible en internet: 00-00-2000
Rev Argent Anesthesiol. 2018;76(2):99-103
www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2019 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El lactato sérico, como medida de la perfusión tisular¹, se ha convertido desde mediados de la década de los noventa en un parámetro fundamental para el seguimiento de la respuesta terapéutica a la reanimación inicial y control de daños, así como predictor de mortalidad². A diferencia de los pacientes con sepsis, en quienes está ampliamente demostrado que los niveles elevados de lactato sérico se relacionan directamente con la mortalidad y morbilidad, se acepta que una depuración mayor del 20% en 6 horas mejora el pronóstico en los pacientes con trauma a pesar de que no existan suficientes estudios que determinen la depuración de lactato sérico como un eje central en la reanimación en pacientes con trauma, en estado de choque de origen hipovolémico y con hipoperfusión secundaria.

Caso clínico

Con la autorización y consentimiento informado del paciente, presentamos un caso de un paciente masculino de 25 años de edad, sin antecedentes patológicos ni quirúrgicos, que llega al Hospital Universitario de Santander por herida de arma corta punzante en la región infraclavicular derecha con línea media clavicular. Al examen físico de ingreso se percibe un paciente en malas condiciones generales, con alteración de su estado de conciencia, palidez generalizada, con una presión arterial de 45/30 mmHg, frecuencia cardíaca de 140 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto. A la auscultación torácica presenta ruidos cardíacos rítmicos, taquicárdicos, sin soplos, e hipoventilación de todo el campo pulmonar derecho, con evidencia de herida en la región infraclavicular derecha con línea media clavicular. Abdomen sin alteraciones, extremidades eutróficas, con pulsos conservados y disminución del llenado capilar. Al examen neurológico se encuentra somnoliento, con escala de Glasgow 9/15. Es valorado por el servicio de cirugía general, y consideran un hemotórax masivo, por lo que le administran 2 litros de lactato Ringer, sin mejora de las cifras tensionales, por lo que es llevado inmediatamente a cirugía. Al ingreso en las salas de cirugía, se realiza monitoreo invasivo, se toman gases arteriales de ingreso que documentan acidemia metabólica con hiperlactatemia grave (valor de referencia normal de lactato sérico en gases arteriales: <2 mmol/dl) (Tabla 1). Inicialmente se realiza un control de daños y se traslada a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA). En el postoperatorio inmediato se observa palidez,

frialdad y disminución de pulsos en el miembro superior derecho. Se considera que es un paciente con signos de lesión vascular y se realiza un angio-TAC que evidencia interrupción de flujo arterial a nivel axilar en su tercio proximal, sin fuga del medio de contraste. Es llevado a segundo tiempo quirúrgico, donde se realiza una exploración vascular de los vasos subclavios más arteriotomía por hallazgo de un vasoespasmo en la arteria axilar con trombo *in situ* y rafia de la arteria subclavia más inserción del catéter venoso central. El paciente es trasladado a la UCPA, donde se toman nuevamente gases arteriales y se evidencia persistencia de acidemia metabólica, con leve elevación del lactato (Tabla 1), por lo que se hace reanimación hídrica y soporte vasopresor, terapias orientadas por metas (tensión arterial, gasto urinario, llenado capilar y depuración de lactato). A las 6 horas se documenta una depuración de lactato asociado a mejora en el estado ácido-base del paciente y destete completo del soporte vasopresor. Paciente con buena evolución clínica, en postoperatorio descrito, que al día siguiente es trasladado a salas de hospitalización general, con suplencia de oxígeno por sistema de bajo flujo estable hemodinámicamente, sin soporte vasopresor, con buen gasto urinario, con toracostomía permeable con drenaje hemático escaso. Al día siguiente, en las salas generales, se hace control con gases arteriales de control sin trastorno ácido-base, adecuados índices de oxigenación y lactato dentro de límites normales (Tabla 1).

El paciente no requirió nuevas intervenciones quirúrgicas y fue dado de alta diez días después del trauma, sin secuelas.

Trauma

El trauma ha sido identificado como la segunda causa de muerte en Colombia, después de las enfermedades cardiovasculares. Fue la causa de 15,747 muertes en el 2012, en las que las lesiones por arma de fuego y las lesiones por armas cortas punzantes encabezan el listado, causando 12,285 y 2,475 muertes, respectivamente³. Pero no solo es un problema a nivel de Colombia, la Organización Mundial de la Salud estimó que, en el año 2000, 5 millones de personas murieron en circunstancias violentas, y la mayoría de estas muertes ocurrieron en países en vías de desarrollo⁴.

La causa de la muerte por trauma durante las primeras horas es generalmente de origen hemorrágico^{1,2}, superado solo por el trauma craneoencefálico⁵⁻⁶; sin embargo, el choque hipovolémico tiene la ventaja que responde a la terapéutica que se

Tabla 1. Seguimiento de gases arteriales y lactato en el tiempo

Gases arteriales						
FECHA	13/11/16			14/11/16		16/11/16
Hora	12:27	15:18	18:17	10:02	16:10	15:40
Temperatura	36° C	36° C	37° C	36° C	36° C	37° C
PH	7.135	7.229	7.326	7.391	7.444	7.412
PCO ²	46	35.1	42	41.9	40.3	46.9
PO ²	218	167	149	94.7	89.7	46.5
SatO ²	99.30%	99%	98.90%	94.70%	97.40%	81.90%
FIO ²	0.6	0.35	0.35	0.32	0.28	0.21
Bicarbonato (mmol/l)	15.1			14.3	21.4	29.2
Lactato (mmol/l)	11.2	8.3	3.2	2.7	1.3	1.1

instaura en la mayoría de las instituciones de salud que se adhieren a las recomendaciones de reanimación inicial con cristaloides y hemoderivados, para mantener una presión arterial sistólica normal, en el marco de la estrategia Advanced Trauma Life Support (ATLS)^{5,7}, lo que disminuye la morbilidad entre un 30 y un 40%⁶.

EVALUACIÓN CLÍNICA VS. MEDICIÓN DE LACTATO EN SANGRE

La dificultad que se ha encontrado en la evaluación y el seguimiento a las intervenciones terapéuticas en la reanimación inicial con los signos vitales, como se recomienda en ATLS⁷, es que se ha demostrado que tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca pueden llegar a ser imprecisas y tener dificultades técnicas. Además, debido a los mecanismos neurohormonales como respuesta a la hemorragia, pueden estar dentro de los parámetros normales incluso en estados avanzados de depleción de volumen intravascular, hipoperfusión e hipoxia⁷⁻⁸. Es por esto que ha surgido la necesidad de estandarizar pruebas más confiables para evidenciar de forma dinámica el estado de perfusión del paciente⁸.

Conociendo la fisiopatología del choque hemorrágico, se sabe que una caída del volumen intravascular desencadena una respuesta sistémica predecible, mediada por cambios vasculares locales y modificaciones en el sistema neuroendocrino por estimulación adrenérgica con la descrita respuesta «pelea-huida»⁹, con una respuesta inicial que genera vasoconstricción en órganos con aceptable tolerancia a la isquemia (músculo, grasa, piel) para preservar el

flujo sanguíneo en órganos vitales, principalmente corazón y cerebro.

FISIOPATOLOGÍA

Si estos mecanismos anteriormente descritos son insuficientes para garantizar la homeostasis del paciente, por persistencia de la noxa causal o por reanimación insuficiente, el paciente experimenta cambios en su medio interno, instaurándose la denominada «Triada de la muerte», que consiste en acidosis, coagulopatía e hipoperfusión¹⁰. La hipoperfusión, con la reducción secundaria del oxígeno a nivel celular, lleva a un metabolismo anaeróbico a la célula, lo que hace que se acumule piruvato ante la falta de eficiencia de la enzima piruvato deshidrogenasa para convertirlo en acetil-CoA. El exceso de piruvato se convierte en lactato por reacción a través de la enzima lactato deshidrogenasa¹¹. El lactato, con un pK_a de 3.8 aproximadamente, se libera de los tejidos acompañados por un protón, y a un pH por encima de 6. El ácido láctico se disocia completamente, entonces, la producción de lactato excesiva puede dar lugar a acidosis láctica con todas las complicaciones que conocemos: efecto inotrópico negativo, vasoplejía, alteración de la disociación de la hemoglobina, reducción de la efectividad de los fármacos vasopresores, disminución de la perfusión esplácnica y alteración de la tasa de filtración glomerular, entre otros¹⁰.

De esta manera, empezaron a surgir una gran cantidad de estudios desde la década de los noventa, donde se demostró que no solo el nivel elevado de lactato sérico al ingreso, sino su aclaramiento en las primeras

24 horas^{1,2}, están relacionados directamente con la morbimortalidad de los pacientes traumatizados.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente adulto joven, sin comorbilidades, quien ingresa en el Hospital Universitario de Santander con un estado de choque hipovolémico en el contexto de un trauma por herida por arma corta punzante en el tórax, con hipoperfusión, a quien se le realiza el abordaje de manejo inicial de urgencias recomendado por el ATLS, y posterior manejo de control de daños, reanimación dirigida por metas y posterior estabilización, y en segundo tiempo quirúrgico, reparación anatómica de daños. En este paciente se realizó un seguimiento del lactato sérico reportado en gases arteriales. En el primer reporte, realizado al ingreso, se encontró hiperlactatemia (lactato 11,2 mmol/l), lo que de forma aislada y según los estudios publicados en sepsis grave extrapolados a trauma, se relaciona con el desarrollo de falla orgánica múltiple y una mortalidad tan alta como el 89%, teniendo en cuenta que la determinación de lactato sérico es útil como marcador del metabolismo aerobio secundario a hipoperfusión tisular¹³. En trauma se ha encontrado que, aunque el monitoreo de lactato al ingreso es bastante útil para predecir desenlaces, la tendencia del monitoreo seriado es una valiosa aproximación de mortalidad hospitalaria⁸. Revisando la literatura publicada sobre el tema, vale la pena destacar la revisión sistemática de Kruse⁸, quien recopila los estudios realizados hasta el 2011, donde encuentra ocho estudios retrospectivos de moderada calidad, en los que se evidencia la utilidad de la medición y seguimiento del lactato sérico como predictor de mortalidad. También se destaca el estudio retrospectivo de Shapiro¹², autoridad mundial en el tema de perfusión y microcirculación, donde plantea el lactato inicial y la depuración de lactato sérico a las 6 horas como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con trauma. En un estudio de cohorte prospectivo observacional¹¹, Riu considera que la depuración temprana de lactato, definido por el autor como el aclaramiento a las 2 y 4 horas, es una importante variable pronóstica independiente, y este autor, al igual que otras publicaciones^{14,15}, plantea que deben realizarse más estudios, de carácter prospectivo, para que en un futuro se pueda contar con una adecuada evidencia científica para incorporar en las guías de toma de decisiones para la reanimación guiada por metas, la depuración temprana de lactato en los pacientes de trauma.

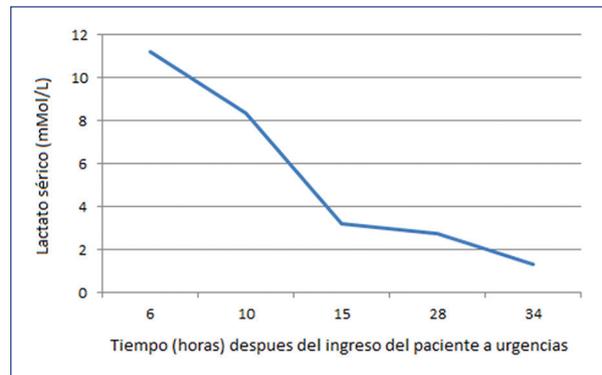


Figura 1. Depuración de lactato sérico.

En el caso analizado se evidenció una rápida depuración de lactato sérico (Fig. 1). Se encontró que el paciente depuró un 25,8% del lactato en las primeras 3 horas y 71,4% a las 6 horas, lo que predijo exitosamente una baja probabilidad de mortalidad a pesar de las características y la gravedad del trauma.

Conclusión

Si bien hay aceptación en los beneficios de la depuración temprana de los niveles de lactato sérico elevados y como variable pronóstica independiente¹⁶⁻¹⁷, no hay disponibles suficientes estudios de alta calidad que determinen la depuración del lactato sérico como un eje central en la reanimación en trauma¹⁷. Los distintos autores concluyen que se deben realizar estudios de carácter prospectivo para determinar si se puede extrapolar la experiencia que se tiene en sepsis¹⁸ a los pacientes traumatizados, ya que podría usarse como un marcador pronóstico sensible y de bajo costo en este tipo de pacientes. Actualmente se está desarrollando un estudio de cohorte de carácter prospectivo en nuestra institución.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Baranov D, Neligan P. Trauma and Aggressive Homeostasis Management. *Anesthesiology Clin* [Internet]. 2007; 25(1):49-63.
2. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of Serial Blood Lactate Levels to Organ Failure and Mortality After Trauma. *Am J Emerg Med* [Internet]. 1995;13(6):619-22.
3. Instituto Nacional de Salud [Internet]. Colombia: INS; c 2014. Boletín No. 4 [Acceso 01 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de accion/ons/boletin4/interactivo/tasasM.html>.
4. Krug E, Dahlberg L, Mercy J, Zwi A, Lozano R. World health report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponible en: http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/summary_en.pdf?ua=1
5. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive Resuscitation during Active Hemorrhage: Impact on In-Hospital Mortality. *J Trauma* [Internet]. 2002;52(6):1141-6.
6. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of Hemorrhage on Trauma Outcome: An Overview of Epidemiology, Clinical Presentations, and Therapeutic Considerations. *J Trauma* [Internet]. 2006;60:S3-11.
7. American College Of Surgeons [Internet]. Chicago: ACS; Capítulo 1: Evaluación y Manejo Inicial. Manual del Estudiante: Curso en Advanced Trauma Life Support®. Ed 9°. c 2012. P. 2-22.
8. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;28(19):74.
9. Dutton RP. Current Concepts in Hemorrhagic Shock. *Anesthesiology Clin* [internet]. 2007;25(1):23-34.
10. Régnier MA, Raux M, Le Manach Y et al. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2012;117:1276-88.
11. Schnüriger B, Talving P, Inaba K et al. Biochemical Profile and Outcomes in Trauma Patients Subjected to Open Cardiopulmonary Resuscitation: A Prospective Observational Pilot Study. *World J Surg* [Internet].(2012) aug; 36:1772–1778.
12. Odom SR, Howell MD, Silva GS et al. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2014 Mar; 76(3):902.
13. Jasso-Contreras G, González Velázquez F, Bello-Aguilar L, García Carrillo A, Muñoz-Rodríguez MR, et al. Lactato sérico como predictor de mortalidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(3):316-21.
14. Laverde CE, Correa AF, Joya AY. Lactato y déficit de bases en trauma: Valor Pronóstico. *Rev Colomb Anestesiol* 2014 mar;42:60-4.
15. Gunnerson K, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(1):R22.
16. Okello M, Makobore P, Wangoda R, Upoki A, Galukande M. Serum lactate as a predictor of early outcomes among trauma patients in Uganda. *Int J Emerg Med* [Internet]. 2014;7:20.
17. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* [Internet]. 2003;185:485-91.
18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013;39(2):165-228.

Black esophagus: Necrosis aguda esofágica en paciente con shock hemorrágico

Enrique Chicote-Álvarez^{1*}, María J. Domínguez-Artiga¹, Marta González-Martínez² y Álvaro Terán-Lantarón²

¹Servicio de Medicina Intensiva; ²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

Resumen

La necrosis aguda esofágica (black esophagus) es una condición infrecuente asociada con hipoperfusión tisular. La etiología es multifactorial. El tratamiento consiste fundamentalmente en tratar la situación desencadenante. Puede presentar complicaciones como perforación o estenosis esofágica. Generalmente es reversible al mejorar la patología desencadenante.

Palabras clave: Black esophagus. Shock. Sangrado digestivo.

Black esophagus: Acute esophageal necrosis associated with haemorrhagic shock

Abstract

Acute esophageal necrosis (black esophagus) is an infrequent condition associated with tissue hypoperfusion. The etiology is multifactorial. The treatment consists of treating the triggering situation and keeping the patient nil-per-os. It can present complications such as perforation or esophageal stenosis. It is usually reversible by improving the triggering pathology.

Key words: Black esophagus. Shock. Gastrointestinal bleeding.

Correspondencia:

Enrique Chicote-Álvarez

E-mail: chicotelogro@hotmail.com

Fecha de recepción: 07-05-2018

Fecha de aceptación: 20-10-2018

DOI: 10.24875/RAA.18000012

Disponible en internet: 00-00-2000

Rev Argent Anestesiol. 2018;76(2):104-105

www.revistaargentinaanestesiologia.com

0370-7792 © 2018 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Figura 1. Endoscopia digestiva alta: Mucosa esofágica de aspecto negruzco (*black esophagus*), compatible con una situación de necrosis aguda esofágica debida a shock hipovolémico.

Mujer de 61 años, con antecedentes de enolismo grave, que acudió a Urgencias por un cuadro de deterioro general en los últimos 15 días, hasta imposibilitarle la bipedestación. Se objetivaron datos de shock, hemoglobina de 4 g/dl y lactato de 86.0 mg/dl en la analítica y la salida de contenido hemático por la sonda nasogástrica. Ante sospecha de shock hemorrágico por hemorragia digestiva alta, se procedió a intubación

orotraqueal, resucitación con fluidos y hemoderivados y endoscopia urgente. Se objetivó *ulcus* gástrico Forrest IIc y mucosa esofágica negruzca, compatible con situación clínica de baja perfusión (Fig. 1). El estudio se completó con una angiotomografía computarizada toracoabdominal que descartó sangrado activo a otro nivel. Tras la estabilización, la paciente presentó buena evolución, sin nuevos episodios de sangrado, y pudo ser extubada al tercer día del ingreso.

La necrosis aguda esofágica (*black esophagus*) es una condición infrecuente asociada con hipoperfusión tisular¹. Se relaciona, entre otras situaciones, con shock hipovolémico. La etiología es multifactorial, resultado de una combinación de hipoperfusión tisular, pérdida de la función de la barrera endotelial y reflujo de contenido gástrico. El tratamiento consiste fundamentalmente en tratar la situación desencadenante, mantener dieta absoluta e infusión endovenosa de fármacos inhibidores de la bomba de protones². Puede presentar complicaciones como perforación o estenosis esofágica. Generalmente es reversible al mejorar la patología desencadenante.

Bibliografía

1. Gurvits GE. Black esophagus: Acute esophageal necrosis síndrome. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(26): 3219-25.
2. Shafa S, Sharma N, Keshishian J, Dellon ES. The Black Esophagus: A Rare But Deadly Disease. *ACG Case Rep J.* 2016;3(2):88-91.