

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía
Patológica



TESIS DOCTORAL

Ensayo clínico para evaluar la concentración de sevoflurano asociada a remifentanilo requerida para la inserción de la mascarilla laríngea supreme vs. La mascarilla laríngea pro-seal implicaciones para la seguridad del paciente

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Monteserín Matesanz

Directoras

Matilde Zaballos García
M^a José Anadón Baselga

Madrid, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRÍA Y
ANATOMÍA PATOLÓGICA



ENSAYO CLÍNICO PARA EVALUAR LA CONCENTRACIÓN DE
SEVOFLURANO ASOCIADA A REMIFENTANILO REQUERIDA PARA LA
INSERCIÓN DE LA MASCARILLA LARÍNGEA SUPREME VS. LA
MASCARILLA LARÍNGEA PRO-SEAL
IMPLICACIONES PARA LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

TESIS DOCTORAL

CRISTINA MONTESERÍN MATESANZ

DIRECTORES

DRA. MATILDE ZABALLOS GARCÍA

DRA. M^a JOSÉ ANADÓN BASELGA

MADRID, 2018

DIRECTORES DE TESIS DOCTORAL

DRA. MATILDE ZABALLOS GARCÍA

PROFESORA ASOCIADA DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRÍA Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DRA. M^a JOSÉ ANADÓN BASELGA

PROFESORA TITULAR

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRÍA Y
ANATOMÍA PATOLÓGICA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Dña. **MATILDE ZABALLOS GARCÍA**, profesora asociada del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

Dña. **M^a JOSÉ ANADÓN BASELGA**, profesora Titular y Directora del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

HACEN CONSTAR:

Que Dña. CRISTINA MONTESERÍN MATESANZ ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado: **“Ensayo clínico para evaluar la concentración de sevoflurano asociada a remifentanilo requerida para la inserción de la mascarilla laríngea Supreme vs. la mascarilla laríngea Pro-Seal. Implicaciones para la seguridad del paciente”**, el cual consideramos que reúne las condiciones y la calidad científica deseadas para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expedimos el presente informe en Madrid a dieciocho de Mayo de dos mil dieciocho.

Fdo: M. Zaballo García

Fdo: M.J. Anadón Baselga

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a mis dos directoras de tesis por haber ayudado a que este trabajo haya salido a la luz. A Matilde, por todo el tiempo que me ha dedicado, por toda la ayuda que generosamente me ha brindado, por su gran calidad como anesthesióloga y, sobre todo, como persona. A M^a José, por los sabios conocimientos que me ha ofrecido para ir alcanzando mis metas.

También quiero mostrar mi gratitud hacia mis padres, mi mayor referente en la vida, por estar siempre a mi lado, por apoyarme en todas las decisiones que voy tomando, porque a ellos les debo el haber llegado hasta donde estoy ahora.

Gracias a mi hermana, por su cariño y su compañía, por ser alguien en quien puedo confiar plenamente, por ser mi mejor amiga.

DEDICATORIA

A Jorge, por cada momento que pasa junto a mí.

ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS	15
II.	RESUMEN / SUMMARY	19
	1. Resumen	21
	2. Summary	25
III.	INTRODUCCIÓN	29
IV.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	37
V.	HIPÓTESIS	43
VI.	OBJETIVOS	47
VII.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	51
	1. La seguridad en Anestesiología	53
	2. Historia de la mascarilla laríngea	58
	3. Tipos de mascarillas laríngeas	67
	3.1. Mascarilla laríngea clásica	68
	3.2. Mascarilla laríngea flexible o reforzada	70
	3.3. Mascarilla laríngea intubadora o Fastrach	72
	3.4. Mascarilla laríngea ProSeal	75
	3.5. Mascarilla laríngea Supreme	83
	4. Sellado de la mascarilla laríngea con el aparato respiratorio y con el tracto gastrointestinal	87
	4.1. Sellado con el aparato respiratorio	87
	4.2. Sellado con el aparato digestivo	88
	5. Valoración preoperatoria y medidas antes de la inserción de la mascarilla laríngea	90
	5.1. Valoración preoperatoria	90
	5.2. Medidas antes de la inserción de las mascarillas laríngeas	91
	5.3. Medidas antes de la inserción de la mascarilla laríngea ProSeal	94

5.4. Medidas antes de la inserción de la mascarilla laríngea	
Supreme	96
5.5. Mascarillas reutilizables vs. mascarillas desechables	99
6. Técnicas anestésicas para la inserción de las mascarillas laríngeas	100
6.1. Inducción inhalatoria para la inserción de las mascarillas laríngeas	101
6.1.1. Agentes anestésicos inhalatorios	101
6.1.2. Propiedades físico-químicas del sevoflurano	107
6.1.3. Técnicas anestésicas para la inducción inhalatoria e inserción de las mascarillas laríngeas	113
6.2. Remifentanilo	118
6.2.1. Farmacología básica	118
6.2.2. Farmacocinética	119
6.2.3. Farmacodinámica	122
6.3. Sistemas Target-Controlled Infusion	125
7. Determinación de la dosis de agente anestésico inhalatorio necesaria para la inserción de la mascarilla laríngea	133
8. Metodología secuencial “up and down” de Dixon	134
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	137
1. Consideraciones éticas y legales	139
1.1. Disposiciones legales vigentes	139
1.2. Aprobación ética	139
1.3. Consentimiento del paciente	139
1.4. Confidencialidad de los datos	140
2. Diseño del estudio	141
2.1. Tipo de estudio	141
2.2. Criterios de inclusión	141
2.3. Criterios de exclusión	141

2.4. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio	145
3. Descripción del protocolo del estudio	145
3.1. Metodología del estudio	145
3.2. Selección de la muestra	152
3.3. Aleatorización y enmascaramiento	152
3.4. Trazabilidad	152
3.5. Finalización del estudio	153
3.6. Retirada de sujetos	153
3.7. Seguridad	153
3.8. Tratamientos concomitantes	154
4. Descripción de las variables del estudio	154
5. Análisis estadístico	155
IX. RESULTADOS	159
X. DISCUSIÓN	171
1. Principales hallazgos	173
2. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y valor del BIS durante la inserción de las mascarillas	175
3. Requerimientos de sevoflurano para la inserción de dispositivos supraglóticos	178
4. Efecto de la asociación de remifentanilo en los requerimientos de sevoflurano para la inserción de dispositivos supraglóticos	182
5. Limitaciones	187
XI. CONCLUSIONES	191
XII. BIBLIOGRAFÍA	195
XIII. ANEXOS	215
1. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica	217
2. Aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	219
3. Consentimiento informado del paciente	222

3.1. Hoja de información para el paciente	222
3.2. Documento de Consentimiento Informado del paciente	226
4. Documentación de la beca concedida	228

I. ABREVIATURAS

AEMPS = Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ASA = Sociedad Americana de Anestesiología
BEE = Barrita elevadora de la epiglotis
BET = Bolus elimination transfer
BIS = Índice biespectral
CAM = Concentración alveolar mínima
CAM _{BAR} = CAM for blunting adrenergic response
CATIA = Computer assisted total intravenous anaesthesia
CEIC = Comité Ético de Investigación Clínica
CE-50 = Concentración efectiva 50
CE-95 = Concentración efectiva 95
CE-99 = Concentración efectiva 99
CMA = Cirugía mayor ambulatoria
CRD = Cuaderno de recogida de datos
DSG = Dispositivos supraglóticos
E EI = Esfínter esofágico inferior
EES = Esfínter esofágico superior
FA = Fracción alveolar
Fa = Fracción arterial
FDA = Food and Drug Administration
FI = Fracción inspiratoria
HFIP = Hexafluoro-isopropanol
HGUGM = Hospital General Universitario Gregorio Marañón
IC al 95% = Intervalo de confianza al 95%
IT = Intubación traqueal
Ke0 = Constante de equilibrio del órgano diana
LOPD = Ley Orgánica de Protección de Datos
MDAPE = Median absolute performance error
MDPE = Median performance error
ML = Mascarilla laríngea

Abreviaturas

OMS = Organización Mundial de la Salud
PCR = Parada cardiorrespiratoria
Pp = Presión parcial
PVC = Polivinilcloruro
SiBI = Single Breath Induction
SNC = Sistema nervioso central
TCI = Target-Controlled Infusion
TET = Tubo endotraqueal
V _A = Ventilación alveolar
VA = Vía aérea
VAD = Vía aérea difícil
VIMA = Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia

II. RESUMEN / SUMMARY

1. RESUMEN

Introducción

La mascarilla laríngea (ML) representa una auténtica innovación para el manejo de la vía aérea (VA) en general y, en especial, para los pacientes intervenidos en régimen de cirugía mayor ambulatoria (CMA). De forma específica, los diseños de ML de segunda generación han mejorado la seguridad del paciente. La ML-ProSeal ha sido ampliamente estudiada, habiendo quedado demostrada su efectividad para proveer una ventilación adecuada, incluso en situaciones complejas. La ML-Supreme es un dispositivo para un único uso, más fácil de insertar y cuyos resultados preliminares han mostrado resultados favorables. Ambos tipos de ML son dispositivos ampliamente utilizados en la práctica clínica de la CMA.

La utilización de la ML se asocia a una mayor estabilidad hemodinámica y respiratoria en comparación con la intubación oro-traqueal, así como a unos requerimientos anestésicos menores, incluyendo la posibilidad de instrumentar la VA sin utilizar relajantes neuromusculares. La estrategia anestésica habitual para la inserción de una ML consiste en la administración de un agente inductor intravenoso o inhalatorio, asociado o no a un agente co-inductor como los opiáceos. El sevoflurano representa el prototipo de agente inductor inhalatorio y estudios previos han mostrado que las necesidades de este fármaco son superiores para la inserción de la ML-ProSeal en comparación con la ML-Clásica. La asociación de un opiáceo en la inducción anestésica tiene un efecto sinérgico y, en el contexto de la CMA, el remifentanilo por sus propiedades farmacocinéticas podría considerarse el opiáceo ideal.

Se han investigado diferentes aspectos del funcionamiento de la ML-ProSeal y la ML-Supreme, sin embargo, ningún estudio previo ha comparado los requerimientos anestésicos de sevoflurano en co-inducción con remifentanilo para la correcta inserción de estos dos dispositivos. En ese sentido, el objetivo principal de este estudio prospectivo, aleatorizado y doble

ciego consistió en determinar la concentración diana óptima de sevoflurano, durante la co-administración de una perfusión de remifentanilo, que proporcionaba las condiciones adecuadas para una inserción exitosa de la ML-ProSeal y de la ML-Supreme en el 50% de los pacientes adultos (CE-50). Nuestra hipótesis de trabajo fue que la CE-50 de sevoflurano necesaria para la inserción de la ML-Supreme sería inferior a la CE-50 de sevoflurano requerida para la inserción de la ML-ProSeal.

Material y Métodos

Tras la aprobación por el Comité de Ética, se incluyeron 45 participantes, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, con un estado físico I o II según la Sociedad Americana de Anestesiología y programados para cirugías electivas con carácter ambulatorio que habitualmente se realizan con una ML. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: VA difícil conocida o sospechada (Mallampati III o IV, distancia tiromentoniana < 6 cm, apertura bucal < 3 cm y/o patología de la columna cervical), factores de riesgo de aspiración del contenido gástrico como hernia de hiato o reflujo esofágico, infección respiratoria reciente, hiperreactividad bronquial, síndrome de apnea obstructiva del sueño, embarazo y lactancia. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes. Los sujetos fueron asignados al grupo de la ML-ProSeal o al grupo de la ML-Supreme mediante aleatorización simple.

Se administró midazolam intravenoso a todos los participantes, los cuales fueron pre-oxigenados mediante una mascarilla facial con oxígeno al 100%. A continuación, el circuito anestésico se cebó con sevoflurano al 5%. La inducción anestésica inhalatoria con sevoflurano empezó en co-administración con una infusión controlada por objetivos de remifentanilo para alcanzar una concentración diana de 4 ng/ml. Tras la pérdida de la conciencia, la concentración inspirada de sevoflurano se ajustó en cada paciente de acuerdo con la metodología secuencial “up and down” de Dixon. El primer sujeto recibió una concentración inspirada de 2,5% y en los sucesivos participantes se

realizaron incrementos o decrementos del 0,5% en función de la respuesta del paciente evaluado previamente (los ajustes fueron del 0,1% cuando la concentración de sevoflurano llegó al límite inferior de 0,5%). La concentración predeterminada de sevoflurano se mantuvo constante durante al menos 10 minutos antes de insertar la ML correspondiente. La respuesta de los sujetos a la inserción de la ML se clasificó como “movimiento” o “no movimiento” y fue evaluada por el personal de quirófano, quienes desconocían la concentración de anestésico administrada y el modelo de ML insertada, representando el elemento ciego del equipo investigador. En ningún momento se administraron relajantes neuromusculares.

Análisis estadístico

La CE-50 de sevoflurano en co-inducción con remifentanilo se determinó calculando la media de la concentración de los puntos medios de todos los pares independientes de pacientes que manifestaron el cruce desde “movimiento” hasta “no movimiento”. Se requirieron seis puntos de cruce o “crossovers”. Se realizó un análisis de regresión logística para establecer la probabilidad de “no movimiento” en relación con la concentración de sevoflurano.

Se registraron los datos hemodinámicos, los parámetros respiratorios y los valores del índice biespectral (BIS) en cuatro momentos del estudio (basalmente antes de la inducción de la anestesia general, previo a la inserción de la ML, al primer minuto y al sexto minuto tras su inserción). Se determinó la presión de fuga orofaríngea una vez que se hubo conseguido una ventilación estable. La comparación de los datos se llevó a cabo empleando el test de la t de Student para datos independientes, el test de ANOVA de medidas repetidas o el test de la U de Mann-Whitney, según correspondiese. El análisis estadístico se realizó usando el programa informático SPSS (se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo).

Resultados

Los grupos fueron similares en cuanto a la demografía de los pacientes. La CE-50 de sevoflurano para la inserción de la ML-ProSeal fue $1,20 \pm 0,41\%$ (intervalo de confianza al 95%: 0,76%-1,63%) mientras que para la inserción de la ML-Supreme fue $0,55 \pm 0,38\%$ (intervalo de confianza al 95%: 0,14%-0,95%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,019$). El análisis de regresión logística arrojó los siguientes resultados: los valores de la CE-50 y la concentración efectiva 95 (CE-95) para el grupo de la ML-ProSeal fueron 1,15% y 2,43% mientras que los valores de la CE-50 y la CE-95 para el grupo de la ML-Supreme fueron 0,43% y 1,50%, respectivamente.

Los parámetros hemodinámicos evolucionaron de un modo similar en ambos grupos a lo largo del estudio. La tolerancia respiratoria fue buena tanto en el grupo de la ML-ProSeal como en el grupo de la ML-Supreme. La presión de fuga orofaríngea fue superior en el grupo de la ML-ProSeal, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se detectaron diferencias en los valores del BIS basales, que descendieron en ambos grupos tras la administración de los agentes anestésicos durante el estudio, pero se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos antes y después de la inserción de la ML, siendo los valores del BIS más elevados en el grupo de la ML-Supreme.

Conclusiones

Este ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego muestra que la CE-50 de sevoflurano en co-inducción con una perfusión de remifentanilo a una concentración efecto de 4 ng/mL necesaria para la inserción adecuada de la ML-Supreme ha sido un 54% inferior a la requerida para la inserción de la ML-ProSeal. Esta diferencia sugiere que las maniobras de inserción de la ML-ProSeal producen una mayor estimulación de la VA en comparación con las realizadas para la inserción de la ML-Supreme.

2. SUMMARY

Introduction

The Laryngeal Mask Airway (LMA) represents an authentic innovation in the field of airway management in general and, concretely, for outpatients. Specifically, second-generation LMA devices have improved patient safety. The LMA-ProSeal has been widely evaluated, showing its effectiveness for providing adequate ventilation, even in advanced situations. The LMA-Supreme is a single-use device, easier to insert and whose preliminary results have shown positive results. Both types of LMA are devices widely used for the clinical practice of ambulatory surgery.

The use of LMA devices is associated with a major haemodynamic and respiratory stability as compared with orotracheal intubation, along with minor anaesthetic requirements, including the possibility of airway instrumentation without using neuromuscular blocking agents. The common anaesthetic strategy for LMA device's insertion consists in the administration of an intravenous or an inhalational induction agent, with or without a co-induction agent like opioids. Sevoflurane represents the prototype of inhalational induction agent and previous studies have concluded that its requirements are higher for the insertion of the LMA-ProSeal than for the LMA-Classic. The association of an opioid to the anaesthetic induction has a synergic effect and, in the field of ambulatory anaesthesia, remifentanil due to its pharmacokinetic properties might be the ideal opioid.

Different aspects of the LMA-ProSeal and the LMA-Supreme have been investigated although none previous work has compared the anaesthetic requirements of sevoflurane in co-induction with remifentanil for the correct insertion of these two devices. In that way, the main aim of this prospective, randomised and double-blinded trial was to determine the optimal effect-site concentration of sevoflurane, during the co-administration of a perfusion of remifentanil, which provided adequate conditions for a successful insertion of

the LMA-ProSeal and the LMA-Supreme in 50% of adult patients (EC-50). Our working hypothesis was that sevoflurane EC-50 needed for the insertion of the LMA-Supreme would be lower than sevoflurane EC-50 required for the insertion of the LMA-ProSeal.

Material and Methods

After Ethics Committee approval, we enrolled 45 participants, aged from 18 to 60 years, with an American Society of Anaesthesiologists' physical status I or II and scheduled for elective ambulatory surgery usually performed with a LMA device. The exclusion criteria were as follows: known or predicted difficult airway (Mallampati III or IV, thyromental distance < 6 cm, mouth opening < 3 cm and/or cervical spine disease), risk factors for gastric contents' aspiration like hiatus hernia or esophageal reflux, recent respiratory infection, bronchial hyperreactivity, obstructive sleep apnea syndrome, pregnancy and lactation. Written informed consent was obtained from all of the eligible patients. Subjects were assigned to either the LMA-ProSeal group or the LMA-Supreme group by simple randomization.

Intravenous midazolam was given to all the participants, who were face-mask pre-oxygenated with 100% oxygen. Then, the anaesthetic circuit was primed with 5% sevoflurane. Inhalational anaesthesia induction with sevoflurane started in co-administration with a target-controlled infusion of remifentanyl to get an effect-site concentration of 4 ng/mL. After loss of consciousness, the inspired sevoflurane concentration was adjusted in each patient according to Dixon's up-and-down methodology. The first subject received an inspired concentration of 2.5% and increases or decreases of 0.5% were performed in subsequent participants depending on previous patient's response (adjustments were of 0.1% below the lower limit of 0.5% sevoflurane concentration). The predetermined sevoflurane concentration was kept constant during at least 10 minutes before LMA device insertion. Subjects' response to LMA device insertion was classified as either "movement" or "no movement"

and was evaluated by the surgical team, who were unaware of the administered anaesthetic concentration and of the inserted type of LMA device, representing the blind member of the investigator team. Neuromuscular blocking agents were never dispensed.

Statistical analysis

Sevoflurane EC-50 in co-induction with remifentanil was calculated as the average concentration of the midpoints of all the independent pairs of patients that showed crossover from “movement” to “no movement”. Six crossovers were required. A logistic regression analysis was performed to determine the probability of “no movement” vs. sevoflurane concentration.

Haemodynamic data, respiratory parameters and bispectral index (BIS) values were recorded four times along the trial (baseline before general anaesthesia induction, before LMA insertion, at the first minute and at the sixth minute after its insertion). The oropharyngeal leak pressure was measured once stable ventilation was achieved. Data comparison was realised employing unpaired Student's t-test, repeated measures ANOVA or Mann-Whitney U-test, as appropriate. Statistical analysis was performed using SPSS software (p-value < 0.05 was considered as statistically significant).

Results

Groups were similar regarding patient demographics. Sevoflurane EC-50 for LMA-ProSeal insertion was $1.20 \pm 0.41\%$ (95% confidence interval: 0.76%-1.63%) while for LMA-Supreme insertion was $0.55 \pm 0.38\%$ (95% confidence interval: 0.14%-0.95%), being the difference statistically significant ($p = 0.019$). The logistic regression analysis generated the following results: EC-50 and effective concentration 95 (EC-95) values for the LMA-ProSeal group were 1.15% and 2.43% while EC-50 and EC-95 values for the LMA-Supreme group were 0.43% and 1.50%, respectively.

Haemodynamic parameters evolved in a similar way in both groups throughout the study. Respiratory tolerance was good for the LMA-ProSeal

group as for the LMA-Supreme group. The oropharyngeal leak pressure was higher in the LMA-ProSeal group, but the difference was not statistically significant. Differences were not detected according to BIS value at baseline, which decreased in both groups after anaesthetic agents' administration throughout the trial, but statistically significant differences were detected between both groups before and after LMA insertion, being BIS values higher in the LMA-Supreme group.

Conclusions

This prospective, randomised and double-blinded clinical trial shows that sevoflurane EC-50 in co-induction with an infusion of remifentanil at an effect-site concentration of 4 ng/mL needed for the adequate insertion of the LMA-Supreme has been 54% lower than that required for the insertion of the LMA-ProSeal. This difference suggests that the insertion technique for the LMA-ProSeal provokes greater airway stimulation than the insertion technique for the LMA-Supreme.

III. INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente, o el intento consciente de evitar lesiones al paciente debido a la asistencia, es un componente esencial de la Calidad Asistencial y la condición previa para la realización de cualquier actividad clínica. Aunque en todos los tiempos los médicos han intentado aliviar la enfermedad sin causar más daño, en virtud de datos objetivos sólo recientemente la seguridad asistencial ha comenzado a considerarse una parte integral del quehacer sanitario. En este sentido, la Anestesiología ha sido la primera especialidad médica en reconocer la seguridad del paciente como un problema independiente. El desarrollo tecnológico ha permitido avanzar en la monitorización del paciente y la dosificación de los fármacos anestésicos, diseñar nuevos dispositivos para el control de la vía aérea (VA) y, sin duda, mejorar la seguridad del paciente.

Las primeras muertes relacionadas con la anestesia datan de finales de 1.840 y, en la mayoría de los casos si no en todos, se debieron a que los pioneros de la Anestesiología apenas tenían conocimiento de las causas anatómicas que podían provocar una obstrucción de la VA. A pesar de ello, hubo que esperar casi 30 años hasta que empezó a verse algún avance real en este campo.

Así mismo, ya desde los comienzos de la Anestesiología, las primeras publicaciones dejaron ver que una de las mayores preocupaciones de los anestesiólogos era cómo administrar suficiente cantidad de anestésicos para asegurar la adecuación del estado hipnótico del paciente durante el acto quirúrgico. John Snow, pionero de los inicios de la Anestesiología, manifestó prontamente sus dudas acerca de cómo sus contemporáneos evaluaban la profundidad anestésica mediante la respuesta del paciente a un “pinchazo”. Para John Snow esta práctica no era válida porque repetidamente había observado que el paciente podía no responder a una agresión quirúrgica leve, como la sutura de una herida, y sin embargo manifestar una respuesta intensa si se realizaba otra maniobra quirúrgica, como una incisión de la pared abdominal. En 1.858, este autor concluyó que el estímulo que se debía aplicar al

Introducción

paciente debía ser supra-máximo y que la profundidad anestésica se debía evaluar con la ausencia de respuesta a dicho estímulo. Con posterioridad, surgieron las ideas de la dosis, el estímulo y la respuesta en el órgano diana, sentándose así las bases para el desarrollo de métodos para medir y comparar la potencia anestésica y surgiendo de este modo el concepto de la “concentración alveolar mínima” (CAM).

En 1.965, Eger et al. introdujeron el concepto de la CAM, el cual resulta esencial para el desarrollo del presente estudio de investigación. La CAM es la concentración mínima de anestésico en el alvéolo a la cual el 50% de los pacientes no se mueven ante un estímulo doloroso. En los estudios realizados en humanos dicho estímulo ha sido clásicamente la incisión quirúrgica. La CAM como unidad biológica de medida de la depresión del sistema nervioso central (SNC) ocasionada por los agentes anestésicos ha tenido una gran relevancia para el anestesiólogo clínico e investigador. El concepto de la CAM surgió para determinar la potencia de los anestésicos inhalatorios. La determinación de la potencia de los anestésicos es útil para medir el margen de seguridad de los fármacos con respecto a su efecto sobre los órganos vitales y para evaluar el índice terapéutico de los anestésicos. La importancia del conocimiento de la potencia de los fármacos en Anestesiología encaja directamente en el aspecto de la seguridad del paciente relacionada con la medicación.

La seguridad en la medicación se puede mejorar utilizando las cinco “R” de la terminología anglosajona: *right drug* (el fármaco adecuado), *right route* (administrado por la vía adecuada), *right time* (en el tiempo adecuado), *right dose* (a la dosis precisa) y *right patient* (en el paciente adecuado). En este sentido, vemos como el conocimiento de la dosis exacta de los anestésicos forma parte esencial de las medidas de seguridad del paciente en el ámbito quirúrgico. Los errores en la medicación representan la mayor causa de errores en el ámbito hospitalario y se estima que en Estados Unidos pueden causar daño al menos a

1,5 millones de pacientes. La causa más común en los errores de prescripción de fármacos es, además del uso del fármaco incorrecto, el empleo de una dosis inadecuada y la interacción fármaco-fármaco. Los médicos deben tener en mente las causas más comunes de errores en la administración de la medicación y revisarlos de forma frecuente. Los anestesiólogos deben monitorizar si la medicación administrada es clínicamente eficaz, si no causa daños y si sus efectos adversos son corregidos cuando es necesario.

Por su parte, el manejo de la VA representa una habilidad crucial para todo anestesiólogo. La inducción de la anestesia hace que, una vez el paciente haya perdido la consciencia, los tejidos blandos que forman parte de la VA superior causen una obstrucción de la misma, a menudo detectada por los ruidos (ronquido, gorgoteo...) que se producen junto a un esfuerzo respiratorio ineficaz. Teniendo presente la curva de disociación de la oxihemoglobina, la hipoxia suele retrasarse tras la inducción anestésica. Sin embargo, una vez que la hipoxia se hace evidente, en apenas 20-40 segundos puede suponer una amenaza vital (1). Existen diversas alternativas para mantener la VA permeable que van desde la intubación traqueal (IT) hasta la ventilación con mascarilla facial. A medio camino entre una y otra se encuentran los dispositivos supraglóticos (DSG), siendo su máximo representante la mascarilla laríngea (ML).

No cabe duda de que la ML, en sus distintas modalidades, ha significado una auténtica innovación en el manejo de la VA, siendo actualmente considerada como el patrón de oro de los DSG. La ML ha cambiado la práctica clínica, reemplazando a la IT incluso en intervenciones en las que ésta se utilizaba tradicionalmente. La ML ha contribuido notablemente a aumentar la calidad y la seguridad del cuidado de los pacientes, cambiando el manejo de la VA en anestесias regladas y en el control de la vía aérea difícil (VAD), así como permitiendo la oxigenación en situaciones de riesgo vital tratadas por personal inexperto en IT. La seguridad y la eficacia de la ML han sido demostradas en

Introducción

amplias series y, actualmente, es de elección en gran parte de las intervenciones que se realizan con anestesia general (2). Con el uso de la ML se evita la morbilidad asociada a la laringoscopia y a la IT, siendo menor la frecuencia de tos, trismus o laringoespasma, fenómenos que fácilmente pueden provocar importantes cambios hemodinámicos, aumento de la presión intraocular o regurgitación, lo cual tiene especial relevancia en algunas intervenciones como en la cirugía oftalmológica o en la cirugía otorrinolaringológica (3–7).

Desde su introducción en la práctica clínica y tras la primera publicación en el año 1.983, hemos asistido a una intensa innovación y modificación del diseño de la ML en un intento de responder a los diferentes problemas prácticos encontrados por los anesthesiólogos. De acuerdo con las características específicas de su diseño, los DSG se clasifican en primera o segunda generación. Los primeros consisten en simples tubos aéreos, mientras que los segundos incorporan un canal de drenaje gástrico que actúa como mecanismo protector bidireccional. Por una parte, permite disminuir los riesgos que conllevaría la broncoaspiración pulmonar de contenidos gástricos. Por otra parte, posibilita un mejor sellado con el esfínter esofágico superior (EES), disminuyendo así el riesgo de insuflación gástrica que pudiera ocurrir durante la aplicación de la ventilación mecánica con presión positiva (8). Entre los DSG de segunda generación se incluyen la ML-ProSeal y la ML-Supreme. La ML-ProSeal fue el primer dispositivo de segunda generación que se diseñó y ha sido ampliamente estudiada, habiendo quedado demostrada su eficacia y su seguridad incluso en situaciones complejas (9). La ML-Supreme representa uno de los últimos dispositivos incorporados a la práctica anestésica y destaca porque, al ser un dispositivo desechable, se eliminan las dudas referentes a la posible transmisión de enfermedades infecciosas potencialmente adscritas al empleo de dispositivos reutilizables.

La técnica anestésica habitual para la inserción de los DSG consiste en la administración de un agente inductor intravenoso (normalmente propofol) o

inhalatorio (normalmente sevoflurano), asociado o no a un agente co-adyuvante del tipo opiáceo (fentanilo, alfentanilo o remifentanilo) (10). En general, las condiciones de inserción que pueden proporcionar estos dos agentes inductores (propofol y sevoflurano) son equiparables (11–15), aunque es probable que el agente inhalatorio proporcione mayor estabilidad hemodinámica (14,16,17), por lo que posiblemente sea el inductor principal de elección. La decisión de utilizar un agente co-adyuvante como un opiáceo para la inducción de la anestesia es evaluada por el anestesiólogo, quien considera aspectos tanto del paciente como del procedimiento quirúrgico al que éste se va a someter (10). Habitualmente, la asociación de un opiáceo se acompaña de una disminución en las necesidades anestésicas para diversos estímulos nocivos. En este sentido, el remifentanilo podría considerarse el opiáceo ideal para la atenuación de un estímulo nociceptivo breve pero intenso como la IT o la inserción de un DSG pues ofrece una analgesia potente con un inicio de acción rápido y una vida media de eliminación corta, de modo que no existen retrasos significativos en los tiempos de extubación asociados al empleo de dicho fármaco. Todas estas características hacen que el remifentanilo sea el fármaco perfecto para su utilización en cirugías donde interese una rápida recuperación del paciente, como la cirugía sin ingreso.

La denominada concentración efectiva 50 (CE-50) de los agentes anestésicos inhalatorios se usa como un índice de la relación concentración-efecto, considerando la concentración del fármaco en el volumen central y, por consiguiente, próxima al sitio efector. Es una concentración muy útil en la práctica clínica y es la que habitualmente debe conocer el anestesiólogo. La CE-50 de un fármaco se define como la concentración plasmática del agente anestésico (en este caso sevoflurano) que, en estado de equilibrio, produce el 50% del efecto máximo del fármaco. Por tanto, se trata de un término farmacodinámico y en la práctica habitual se puede asumir que la CAM actúa como la CE-50, permitiendo evaluar la potencia de los fármacos y compararlos

Introducción

entre sí. Publicaciones anteriores han evaluado la CE-50 de sevoflurano necesaria para prevenir el movimiento ante estímulos nocivos como la incisión quirúrgica, la IT o la inserción de DSG. En relación a la CE-50 de sevoflurano necesaria para la inserción de las ML, se han comunicado diferencias entre la CE-50 que proporciona unas condiciones adecuadas para la ML-Clásica frente a la ML-ProSeal, precisando esta última una CE-50 superior.

Se han comparado distintos aspectos del funcionamiento de la ML-ProSeal y de la ML-Supreme en trabajos realizados con anterioridad, aunque en ninguno de ellos se ha evaluado si los requerimientos anestésicos de sevoflurano en co-inducción con remifentanilo difieren entre una u otra. Por las características y la facilidad de inserción de la ML-Supreme, menos compleja que la ML-ProSeal, parecería lógico pensar que la CE-50 de sevoflurano en co-inducción con remifentanilo para la correcta inserción de la ML-Supreme fuera inferior que para la ML-ProSeal y similar a la ML-Clásica. Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha determinado los requerimientos anestésicos de sevoflurano asociado a remifentanilo, agente de uso muy habitual en la práctica anestésica, necesarios para la inserción de ambos dispositivos.

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El ámbito de aplicación de los DSG aumenta a pasos agigantados, empleándose actualmente como alternativa a la IT durante la práctica rutinaria de la anestesia o como método de ayuda para la misma, permitiendo incluso la realización de IT a ciegas a su través. La gran innovación de los DSG es que permiten mantener la VA superior permeable de una forma mínimamente invasiva, posibilitando así la ventilación pulmonar y asociando además una baja incidencia de complicaciones. Estos dispositivos cuentan con una tasa de inserción al primer intento con éxito muy alta, incluso en manos inexpertas (18), lo que hace que sean ampliamente utilizados en el día a día con un buen perfil de seguridad.

Recientemente, la Anestesiología ha mejorado considerablemente su seguridad en las últimas décadas. Los sistemas de notificación de incidentes críticos, el trabajo de las habilidades no técnicas, la comprensión de la influencia del factor humano en la aparición de eventos adversos y la simulación han contribuido notablemente a la disminución del riesgo anestésico. Sin embargo, los errores en la medicación continúan siendo uno de los fallos más comúnmente reportados en el ámbito hospitalario. Dentro de los mismos, la inadecuada administración de la dosis precisa de un determinado anestésico para un objetivo específico indudablemente va a repercutir en la seguridad y la estabilidad del paciente.

Como se ha referido previamente, tanto la ML-ProSeal como la ML-Supreme son dispositivos con una clara expansión en los próximos años. Ambos tipos de ML son actualmente de gran interés, en especial para la práctica de la cirugía mayor ambulatoria (CMA), por lo que se espera que su uso aumente considerablemente en los años venideros. En general, se puede decir que la utilización de estos DSG se asocia con una mayor estabilidad hemodinámica y respiratoria. Una revisión sistemática que comparaba el empleo de DSG frente a la IT para el mantenimiento de la VA en pacientes sometidos a anestesia general demostró que el uso de los DSG se asociaba con

Justificación del estudio

una menor incidencia de dolor faríngeo postoperatorio, ronquera, tos y laringoespasma durante la recuperación de la anestesia (19). Además, las necesidades anestésicas cuando se emplean este tipo de dispositivos disminuyen e, incluso, existe la posibilidad de omisión de la relajación neuromuscular durante la instrumentación de la VA (20). Debido a ello, es necesario conocer las características específicas de estos dispositivos así como las peculiaridades anestésicas que se deben adoptar para realizar un uso correcto de los mismos.

Se ha mencionado que el anestésico más empleado actualmente para la inducción anestésica inhalatoria es el sevoflurano. El objetivo de la inducción inhalatoria reside en obtener una concentración cerebral de anestésico suficientemente elevada y estable para el estímulo que va a aplicarse, en este caso la inserción de una determinada ML. En cuanto a los requerimientos de sevoflurano para conseguir unas condiciones de inserción óptimas para estos DSG, se ha comunicado que la CE-50 de sevoflurano para la inserción de la ML-ProSeal varía desde 2,82% (21) hasta 3,15% (22) mientras que para la inserción de la ML-Supreme nuestro grupo de investigación determinó en un estudio previo que era de 3,03% (23). Los estudios publicados con anterioridad ya señalaban que los diseños de DSG especializados podrían precisar unos requerimientos anestésicos mayores que el diseño original de la ML-Clásica (21,22), para la cual se ha concluido que la CE-50 de sevoflurano se encuentra en un rango desde 2% (24,25) hasta 2,71% (22). Sin embargo, las necesidades anestésicas pueden verse disminuidas cuando se asocian opiáceos. La administración de un opiáceo como agente co-inductor mejora las condiciones de inserción del DSG y además tiene un efecto sinérgico, lo que permite una disminución de los requerimientos de otros agentes anestésicos ante estímulos nociceptivos. Esto hace que en la práctica clínica anestésica comúnmente se utilicen opiáceos asociados a los agentes hipnóticos. Los estudios que han evaluado el efecto de los opiáceos en la CE-50 de diferentes hipnóticos ante

diversos estímulos muestran que la CE-50 del anestésico es inferior en comparación con la administración del agente inductor de forma aislada.

Hasta la fecha, las dosis de los agentes anestésicos (tanto de propofol como de sevoflurano) empleadas en estudios en los que se han comparado la ML-Supreme con la ML-ProSeal han sido variables y no se han ajustado de forma estricta a las necesidades clínicas de los pacientes. En general, estas dosis se han tomado como referencia de las empleadas con otros DSG. Una de las razones es que ningún estudio ha comparado directamente los requerimientos anestésicos de ambas ML.

Sin embargo, la potencial sobredosificación anestésica puede producir hipotensión, la cual será más marcada en aquellos enfermos con menor reserva funcional. En pacientes con cardiopatía isquémica, la hipotensión aumenta el riesgo de angina o infarto de miocardio. En ancianos, en los que suele asociarse con mayor frecuencia aterosclerosis e hipertensión, o en aquellos pacientes con antecedentes de ictus, la hipotensión podría dar lugar a isquemia cerebral. Por su parte, la infradosificación de agentes hipnóticos para la inserción de DSG puede que quizás sea más peligrosa dado que no sólo conlleva complicaciones hemodinámicas, sino también ventilatorias. La administración de una dosis insuficiente de sevoflurano empeora las condiciones de inserción de la ML y, lo que es más importante, aumenta el riesgo de broncoespasmo y laringoespasmo. La dificultad para la ventilación y la consecuente desaturación arterial de oxígeno dependerán de la gravedad del broncoespasmo/laringoespasmo así como del tratamiento que se instaure. La aparición de un broncoespasmo o un laringoespasmo en pacientes con patología respiratoria o con cardiopatía isquémica asociada incrementará el riesgo de isquemia cerebral y/o miocárdica. Además, la infradosificación suele asociarse a hipertensión y taquicardia, lo cual aumenta el requerimiento miocárdico de oxígeno, incrementando por tanto el riesgo de isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis o ictus previos.

Justificación del estudio

La mortalidad relacionada con la anestesia ha sido evaluada por diferentes autores, habiéndose demostrado que una de las principales causas de parada cardíaca atribuible a la anestesia fue la *sobredosis* o las equivocaciones en la administración de medicamentos. Otras etiologías importantes fueron la isquemia miocárdica, la hipovolemia, la hemorragia masiva y el *manejo intraoperatorio de la VA*. Los estudios de mortalidad y morbilidad en anestesia muestran como el control eficaz de la VA y el control cardiorrespiratorio son aspectos clave dentro de la seguridad anestésica (26).

Si bien tanto la ML-ProSeal como la ML-Supreme presentan unas características similares, un rasgo distintivo de la ML-Supreme es la presencia de un tubo aéreo curvado y semirrígido que facilita su inserción en comparación con la ML-ProSeal, resultando en una rápida adquisición de las habilidades necesarias para su utilización. Teniendo esto en cuenta, es de esperar que las necesidades anestésicas de sevoflurano asociado a remifentanilo para la correcta inserción de la ML-Supreme sean menores que para la ML-ProSeal, aunque no existen estudios hasta la fecha que lo demuestren.

Así pues, resulta pertinente que, además de otros aspectos relacionados con el empleo tanto de la ML-ProSeal como de la ML-Supreme en el contexto anestésico, profundicemos en la búsqueda de las dosis que se ajustan a las necesidades específicas para la inserción de ambos dispositivos. Este hallazgo permitirá evitar tanto la sobredosificación como la infradosificación de los pacientes y los consecuentes efectos adversos innecesarios que puedan suceder debido a una administración inapropiada de los fármacos anestésicos durante la inserción de ambos dispositivos.

V. HIPÓTESIS

En virtud de las consideraciones previas y de las diferencias en las características estructurales entre la ML-ProSeal y la ML-Supreme así como del conocimiento de los diferentes requerimientos anestésicos para la inserción de los DSG, se proponen las siguientes hipótesis de trabajo:

- Los requerimientos de sevoflurano asociado a remifentanilo necesarios para la inserción óptima de la ML-Supreme serán menores que los precisados para la inserción de la ML-ProSeal.
- La repercusión hemodinámica asociada a la inserción de la ML-Supreme será más moderada que la desencadenada con la inserción de la ML-ProSeal cuando se realiza una inducción inhalatoria con sevoflurano y administración concomitante de remifentanilo.
- Los parámetros de profundidad anestésica en la inducción inhalatoria mediante sevoflurano asociado a remifentanilo durante la inserción de la ML-Supreme serán más elevados en comparación con los de la ML-ProSeal.

VI. OBJETIVOS

- Objetivo principal:
 - Determinar la concentración clínica de sevoflurano asociado a remifentanilo necesaria para la inserción de la ML-Supreme y de la ML-ProSeal, para posteriormente compararlas entre sí.

- Objetivos secundarios:
 - Comparar la respuesta hemodinámica durante la inserción de ambos tipos de ML.
 - Comparar los parámetros de ventilación y oxigenación durante la inserción de ambos dispositivos.
 - Comparar la presión de fuga orofaríngea entre las dos técnicas anestésicas.
 - Comparar la respuesta en los parámetros de profundidad anestésica mediante el análisis del índice biespectral (BIS) ante la inserción de cada ML bajo los efectos de la asociación de sevoflurano y remifentanilo.

VII. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. LA SEGURIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

Si bien la práctica médica se ha regido desde la antigüedad por el principio “Primum non nocere”, sólo recientemente la seguridad asistencial ha comenzado a considerarse como una parte integral del quehacer sanitario, siendo los anesthesiólogos pioneros en materia de seguridad. Desde los orígenes de la anestesia general, que datan del año 1.842 cuando Crawford Williamson Long extirpó un quiste del cuello de un paciente al que anestesió con una toalla impregnada en éter o la que se considera la primera anestesia general realizada en 1.846 por William Thomas Green Morton mediante la administración de éter a un paciente para que se sometiera a una intervención indolora de un tumor cervical en el Hospital General de Massachusetts, la morbilidad inherente a la anestesia general ha sido reconocida tempranamente. Conseguir un estado de pérdida de la consciencia junto a una ausencia de dolor priorizaban cualquier acto quirúrgico; sin embargo, pronto sobrevinieron los accidentes y las muertes por asfixia. Los primeros éxitos relacionados con la anestesia datan de finales de la década de 1.840 y, en la mayoría de los casos si no en todos, se debieron a que los pioneros de la Anestesiología apenas tenían conocimiento de las causas anatómicas que podían provocar una obstrucción de la VA. A pesar de ello, hubo que esperar casi 30 años hasta que empezó a verse algún avance real en este campo.

En 1.874, Heiberg publicó un artículo en *Medical Times and Gazette* en el que describía “la extensión de la cabeza y la tracción mandibular” como una nueva técnica para administrar cloroformo. Sin embargo, la mayoría de los anestesiólogos de la época siguieron usando técnicas para el manejo de la VA invasivas a la vez que ineficaces (27).

Howard fue la primera persona en abordar el tema de la etiología y el manejo de la obstrucción de la VA superior. En 1.880, Howard publicó un artículo en *Lancet* donde demostraba que al traccionar de la lengua hacia delante se conseguía elevar su base de la pared posterior de la faringe,

desobstruyéndose así la VA (28). Esto contrastaba con la creencia generalizada de que la tracción de la lengua conseguía aliviar la obstrucción aérea por medio de la elevación de la epiglotis. En 1.888, Howard resolvió esta controversia al publicar un artículo en *British Medical Journal* en el cual mostraba que la extensión del cuello y la cabeza hacen que la epiglotis se tense y se eleve de la pared posterior de la faringe (29). Gestos tan sencillos como éstos demostraron que salvaban y salvan vidas.

Con posterioridad se fueron desarrollando diferentes alternativas que aportaban mayor seguridad para mantener la VA permeable, desde la IT hasta la ventilación con mascarilla facial, situándose a medio camino entre una y otra los DSG. Éstos surgieron de la investigación para desarrollar un dispositivo menos invasivo que el tubo endotraqueal (TET) a la vez que más comfortable que la mascarilla facial. Sin duda, de entre todos los diseños de DSG sobresale la ML inventada por el anestesiólogo Archie Brain. Este dispositivo, que ha salvado innumerable vidas, se incluye en el algoritmo de actuación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) para el manejo de casos de VAD (30). Actualmente, casi 30 años después de su introducción en la práctica clínica y con un aval a sus espaldas de más de 200 millones de usos alrededor de todo el mundo, puede asegurarse que la ML ha mejorado impresionantemente el confort y la seguridad del paciente en el manejo de la VA. Muchas autoridades de la Anestesiología consideran a la ML como el avance más importante en este campo ocurrido en los últimos 60 años.

Destacando el protagonismo de la especialidad de Anestesiología en temas de seguridad del paciente, en el año 1.985 se creó la Fundación para la Seguridad del Paciente en Anestesiología (*Anaesthesia Patient Safety Foundation*). Fue la primera organización en el mundo dedicada exclusivamente a la seguridad del paciente y, actualmente, es la publicación más prestigiosa de seguridad en anestesia.

Sin embargo, es a partir de la publicación del informe “To err is human” cuando la preocupación por la seguridad del paciente se convirtió en un tema prioritario ya que situaba los errores médicos como la séptima causa de muerte en Estados Unidos (31).

En el año 2.002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) exhorta a la creación de programas encaminados a garantizar la seguridad de los pacientes en el sistema sanitario. En 2.004 nace la Alianza Mundial para la Seguridad de los pacientes y en 2.007 se pone en marcha el programa “la cirugía segura salva vidas”. Con el objetivo de mejorar la seguridad ligada a los procedimientos quirúrgicos, dicho programa diseña y recomienda poner en práctica un listado de verificación quirúrgica (Fig. 1) en el que se presta especial atención a determinados aspectos de la anestesia, como la comprobación del equipamiento y de la medicación, el riesgo de broncoaspiración y la pérdida de control de la VA, la monitorización de la oxigenación mediante la pulsioximetría o el riesgo hemorrágico. Esto pone de manifiesto la importancia del manejo de la VA en todo procedimiento quirúrgico que precise cuidados anestésicos así como la relevancia de la adecuación de los fármacos administrados durante la anestesia.

Lista de verificación de la seguridad de la cirugía
Organización Mundial de la Salud
Seguridad del Paciente
Una alianza mundial para una atención más segura

Antes de la inducción de la anestesia	Antes de la incisión cutánea	Antes de que el paciente salga del quirófano
(Con el enfermero y el anestesista, como mínimo)	(Con el enfermero, el anestesista y el cirujano)	(Con el enfermero, el anestesista y el cirujano)
<p>¿Ha confirmado el paciente su identidad, el sitio quirúrgico, el procedimiento y su consentimiento?</p> <input type="checkbox"/> Sí	<p><input type="checkbox"/> Confirmar que todos los miembros del equipo se hayan presentado por su nombre y función</p> <p><input type="checkbox"/> Confirmar la identidad del paciente, el sitio quirúrgico y el procedimiento</p> <p>¿Se ha administrado profilaxis antibiótica en los últimos 60 minutos?</p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No procede	<p>El enfermero confirma verbalmente:</p> <input type="checkbox"/> El nombre del procedimiento <input type="checkbox"/> El recuento de instrumentos, gases y agujas <input type="checkbox"/> El etiquetado de las muestras (lectura de la etiqueta en voz alta, incluido el nombre del paciente) <input type="checkbox"/> Si hay problemas que resolver relacionados con el instrumental y los equipos
<p>¿Se ha marcado el sitio quirúrgico?</p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No procede	<p>Previsión de eventos críticos</p> <p>Cirujano:</p> <input type="checkbox"/> ¿Cuáles serán los pasos críticos o no sistematizados? <input type="checkbox"/> ¿Cuánto durará la operación? <input type="checkbox"/> ¿Cuál es la pérdida de sangre prevista?	<p>Cirujano, anestesista y enfermero:</p> <input type="checkbox"/> ¿Cuáles son los aspectos críticos de la recuperación y el tratamiento del paciente?
<p>¿Se ha completado la comprobación de los aparatos de anestesia y la medicación anestésica?</p> <input type="checkbox"/> Sí	<p>Anestesista:</p> <input type="checkbox"/> ¿Presenta el paciente algún problema específico?	
<p>¿Se ha colocado el pulsioxímetro al paciente y funciona?</p> <input type="checkbox"/> Sí	<p>Equipo de enfermería:</p> <input type="checkbox"/> ¿Se ha confirmado la esterilidad (con resultados de los indicadores)? <input type="checkbox"/> ¿Hay dudas o problemas relacionados con el instrumental y los equipos?	
<p>¿Tiene el paciente...</p> <p>... Alergias conocidas?</p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	<p>¿Pueden visualizarse las imágenes diagnósticas esenciales?</p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No procede	
<p>... Via aérea difícil / riesgo de aspiración?</p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí, y hay materiales y equipos / ayuda disponible		
<p>... Riesgo de hemorragia > 500 ml (7 ml/kg en niños)?</p> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí, y se ha previsto la disponibilidad de líquidos y dos vías IV o centrales		

La presente lista no pretende ser exhaustiva. Se recomienda completarla o modificarla para adaptarla a la práctica local. Revisado 1 / 2009 © OMS, 2009

Fig. 1. Listado de verificación quirúrgica

En el año 2.010, la Sociedad Europea de Anestesiología emitió la llamada Declaración de Helsinki (tabla 1), la cual incluye los elementos básicos de seguridad a seguir por cualquier servicio de Anestesiología (32).

Tabla 1. Declaración de Helsinki

Los pacientes tienen derecho a esperar estar seguros y protegidos durante su proceso asistencial, y la Anestesiología tiene un papel clave para mejorar la seguridad perioperatoria del paciente. Con este fin, desarrollamos los Estándares internacionales de la <i>World Federation of Anaesthesiologists</i> para una práctica segura de la anestesia.
Los pacientes desempeñan un papel importante en su seguridad, por lo que deben ser educados sobre ello y se les deben brindar oportunidades que proporcionen información para mejorar más aún el proceso para otros pacientes.
Los que financian la atención sanitaria tienen derecho a esperar que los cuidados perioperatorios de anestesia se administren con seguridad y, por tanto, deben proporcionar los recursos apropiados.
La educación tiene un papel clave en mejorar la seguridad del paciente y apoyamos totalmente el desarrollo, la difusión y la realización de formación en seguridad para los pacientes.
Los factores humanos desempeñan un papel importante en proporcionar cuidados seguros a los pacientes y trabajaremos con nuestros colegas cirujanos, enfermeros y otros para conseguirlo.
Nuestros colaboradores de la industria tienen un importante papel que jugar en el desarrollo, la fabricación y el suministro de fármacos y equipos seguros para la atención de nuestros pacientes.
La Anestesiología ha sido una especialidad clave en medicina que ha liderado el desarrollo de la seguridad del paciente. No somos complacientes y sabemos que aún quedan muchas áreas que pueden mejorarse a través de la investigación y la innovación.
Ningún requisito ético, legal o normativo debe reducir o eliminar ninguna de las protecciones existentes para los cuidados, seguros establecidos en esta Declaración.

Todas las instituciones que proporcionan cuidados anestésicos a pacientes (en Europa) deben cumplir los estándares mínimos de monitorización recomendados por el *European Board of Anaesthesiology*, tanto en los quirófanos como en las áreas de recuperación.

Todas estas instituciones deben tener los protocolos y las instalaciones necesarias para gestionar los siguientes aspectos:

- Controlar equipos y fármacos
- Valoración y preparación preoperatoria
- Etiquetado de jeringas
- Intubación traqueal difícil/fallida
- Hipertermia maligna
- Anafilaxia
- Toxicidad por anestésicos locales
- Hemorragia masiva
- Control de infecciones
- Cuidados perioperatorios, incluyendo alivio del dolor

Todas las instituciones que proporcionen sedación a pacientes deben cumplir los estándares de sedación reconocidos en Anestesiología para la práctica segura.

Todas las instituciones deben apoyar la *Safe Surgery Saves Lives Initiative* (Iniciativa Cirugía Segura Salva Vidas) de la OMS y su lista de verificación.

Todos los departamentos de Anestesiología de Europa deben ser capaces de elaborar un informe anual de las medidas tomadas y los resultados obtenidos en la mejora de la seguridad del paciente a nivel local.

Todas las instituciones que proporcionan cuidados de Anestesiología a los pacientes deben recoger los datos requeridos para ser capaces de producir un informe anual sobre la morbilidad y mortalidad de pacientes.

Todas las instituciones que proporcionen cuidados de Anestesiología a pacientes deben contribuir a las auditorías de prácticas seguras nacionales u otras y sistemas de comunicación de incidentes críticos. Se deberán proporcionar los recursos adecuados para conseguirlo.

Ante todas estas consideraciones en materia de seguridad del paciente, queda resaltada la importancia del control seguro de la VA y la administración precisa e inequívoca de la dosis adecuada de los agentes anestésicos, adaptándolos a los requerimientos y maniobras necesarias en un determinado paciente. La realización adecuada de estas tareas anestésicas es un elemento clave que redundará positivamente en la seguridad del paciente.

2. HISTORIA DE LA MASCARILLA LARÍNGEA

El mérito de la invención del primer DSG debe atribuirse a Joseph Thomas Clover en 1.881 (33). Clover utilizó un tubo nasofaríngeo que se fijaba a uno de los orificios nasales, mientras que el otro orificio nasal se continuaba con un tubo de goma con forma de embudo a través del cual se administraba la anestesia. Sin embargo, su muerte temprana impidió que desarrollase todo su potencial creativo en el campo del manejo de la VA.

En 1.884, Northrup describió un DSG diseñado por Joseph P O'Dwyer que consistía en un tubo metálico curvado con un extremo distal cónico para poder acoplarse al vestíbulo laríngeo y que contaba con un canal para el paso inspiratorio y espiratorio de los gases (Fig. 2). En 1.990, Matas mejoró su diseño para que permitiese la administración de anestésicos volátiles. Aunque este artilugio era bastante difícil de colocar en la posición adecuada y, a la vez, muy estimulante para la VA, demostraba la importancia que tiene el diseño curvado de los DSG para poder adaptarse a la anatomía orofaríngea y crear de este modo una forma de sellado con la faringe (27).

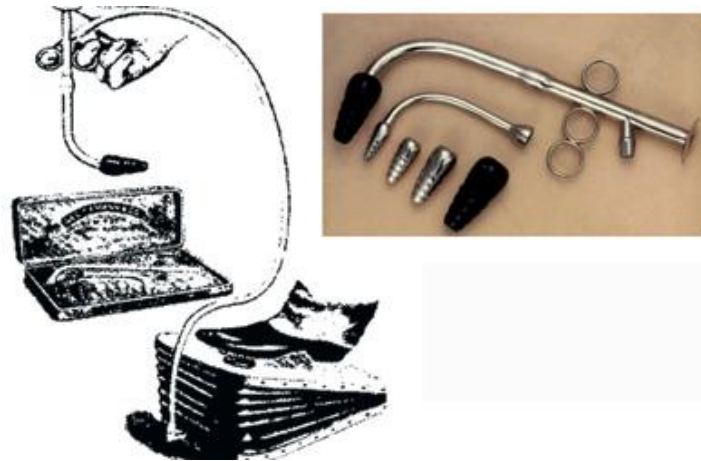


Fig. 2. Tubo de Joseph P O'Dwyer

En 1908, Frederick Hewitt describió el precursor de muchos de los modernos DSG en un artículo publicado en Lancet (34). Dándole mayor importancia a la respiración bucal en detrimento de la respiración nasal durante las fases de inducción y mantenimiento de la anestesia general, diseñó una primera cánula metálica, corta y recta con un extremo distal con forma de bisel que se abría hacia la faringe. Posteriormente, realizó diseños con forma curvada para elevar la lengua y abrir la VA (Fig. 3).



Fig. 3. Cánula de Hewitt

En los siguientes 20 años se hicieron múltiples adaptaciones de los dispositivos existentes. Entre todos ellos destaca la cánula diseñada por Arthur Ernest Guedel en 1933 con el objetivo de minimizar el daño a las membranas mucosas, tal como se comunicó en un artículo publicado en Journal of the

Revisión bibliográfica

American Medical Association (35). Su modelo original consistía en un tubo de goma moderadamente rígido con una boquilla metálica que lo protegía de ser ocluido por los dientes. Tenía una forma específica para adaptarse a la anatomía del paciente, era fácil de colocar y podía usarse junto con la mascarilla facial. Todo ello ha contribuido a que, 85 años después de su invención, la cánula de Guedel continúe siendo el DSG más popular.

En 1.934, WB Primrose publicó un artículo en *British Medical Journal* en el que se describía el primer DSG con manguito (36), quedando el manguito alojado en la región proximal de la faringe. Al año siguiente, Francis Shipway añadió un balón de goma con una línea de inflado a la cánula diseñada por Guedel (35), con la intención de evitar la entrada de sangre, pus u otros fluidos en la tráquea durante las intervenciones intranasales (Fig. 4). Los anestésicos inhalatorios se administraban mediante una conexión especial que había diseñado Ivan Magill en 1.922 (Fig. 5). En 1.937, Beverly C Leech describió un DSG con un manguito no inflable que se acoplaba mejor al espacio laríngeo puesto que utilizaba un bulbo de goma resistente que ejercía presión en la base de lengua, actuando así como sello (37) (Fig. 6).



Fig. 4. Cánula de Shipway

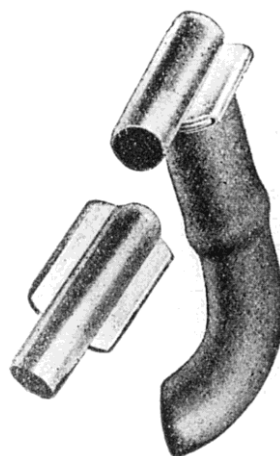


Fig. 5. Adaptador de Magill



Fig. 6. Dispositivo de Leech

Según Rendell-Baker, el principal estímulo que impulsó la creación de todos estos DSG con manguito fue la enorme dificultad que tenían muchos de

los anestesiólogos de la época para conseguir intubar a los pacientes. En cambio, Hewer consideraba que la principal motivación para el desarrollo de los DSG con manguito era la protección de los pulmones frente a la contaminación orofaríngea. Fuese cual fuese la razón de su invención, lo cierto es que a partir de 1.942 el empleo de DSG fue poco a poco cayendo en desuso. Los motivos que contribuyeron a ello fueron los grandes avances que se realizaron en la calidad y la disponibilidad de los equipos para la IT, las habilidades que rápidamente adquirieron los anestesiólogos para realizar tanto IT a ciegas como IT guiadas con laringoscopia y, sobre todo, la disponibilidad de los curares (38). La necesidad de IT adquirió más fuerza aún si cabe con la comunicación de Mendelsen sobre el síndrome de inflamación pulmonar secundario a broncoaspiración en 1.946 (39). A pesar de su auge, la tasa de IT con éxito persistió bastante baja hasta que se popularizó el uso del laringoscopia con pala de Macintosh y se introdujo el relajante neuromuscular suxametonio en 1.951.

Aunque la IT dominaba el manejo de la VA, se siguieron desarrollando otros DSG. En 1.949 Berman diseñó la primera cánula a la altura como para competir con la cánula de Guedel. Mientras tanto, tres de sus contemporáneos se decantaron por realizar modificaciones a la cánula de Guedel original: en 1.957 Fink extendió la pared anterior de la cánula de Guedel hasta la valécula, de modo que pudiera simular la función de la pala de laringoscopia de Macintosh; en 1.963 Potter describió un protector que se colocaba entre la goma y los dientes para así conseguir un mejor sellado; en 1.969 Livingston añadió al diseño original un conector rotatorio de 15 mm. A pesar de estos nuevos diseños, los pacientes con VAD continuaban suponiendo un importante problema, hasta tal punto como para reimpulsar el desarrollo de nuevos DSG capaces de hacer frente a este reto.

El concepto de VAD surgió en la década de 1.940 como resultado de la alta tasa de fracaso en la IT guiada con laringoscopia. En aquella época, el principal medio de abordaje ante tal situación era la intubación nasal a ciegas.

Revisión bibliográfica

En las siguientes décadas fueron apareciendo nuevas formas de IT apropiadas para ser empleadas en caso de VAD, entre las que cabe mencionar las varillas luminosas (40), la intubación retrógrada (41) y el fibrobroncoscopio (42). Pero, a partir de 1.977, el problema comenzó a abordarse de otra forma y empezaron a emplearse los DSG con una curvatura anatómica que permitiese guiar un TET a través de la orofaringe hacia la glotis.

En 1.981, Archie Brain diseñó el primer prototipo de ML con mecanismo de sellado peri-laríngeo (43). A partir del conocimiento que adquirió sobre anatomía y fisiología de la VA superior, se percató de que el árbol respiratorio puede equipararse a un tubo que acaba en la glotis. Teniendo esto en mente, llegó a la conclusión de que el abordaje más lógico para unir el tubo que forma el árbol respiratorio con un tubo artificial sería realizando una unión termino-terminal directa entre ambos alrededor de la apertura glótica. Ni la mascarilla facial ni el TET realizaban tal unión en el sitio correcto, puesto que con la primera la unión se producía en la boca mientras que con el segundo la unión ocurría demasiado penetrada en la tráquea.

Con esta idea en mente y tras haber examinado muchos cadáveres, Brain se dio cuenta de que el espacio periglótico puede adaptarse para albergar cuerpos extraños. Dicho espacio presenta la forma de un barco, con la proa hacia el esófago, la popa hacia la nasofaringe y el casco reposando sobre los cuerpos anteriores de las vértebras cervicales. De este modo, Brain elaboró un prototipo de ML uniendo el manguito de la mascarilla nasal de Goldman (Fig. 7), que rodearía directamente las estructuras laríngeas, a un tubo de plástico de 10 mm cortado en oblicuo cuya curvatura siguiese la lengua. Así, Brain inventó un dispositivo que acababa en una localización muy cercana a las cuerdas vocales. Además, en caso de que fuese necesario, propuso que el sellado perilaríngeo de este dispositivo podía favorecerse añadiendo un componente extra en la parte posterior del mismo, como bien podía ser un manguito hinchable.



Fig. 7. Mascarilla nasal de Goldman

La técnica de inserción original del prototipo de ML simulaba la técnica de inserción de la cánula de Guedel. Se colocaba el prototipo de ML en la boca con la parte convexa hacia atrás y después se giraba 180 grados a medida que se avanzaba hacia abajo hasta su posición final en la laringe. El verano de 1.981 Brain insertó por primera vez el prototipo de ML en un paciente que iba a someterse a una intervención quirúrgica, confirmando que su prototipo no sólo permitía la obtención inmediata de una VA permeable, sino que además posibilitaba la ventilación pulmonar asistida manualmente (27).

Brain confeccionó tres prototipos más de ML con la idea de llevar a cabo un estudio piloto. A partir de dicho estudio, Brain se dio cuenta de dos cosas: comprobó que no era necesaria la relajación muscular de los pacientes para insertar sus prototipos de ML y confirmó que su colocación había resultado fácil incluso en pacientes que presentaban características anatómicas sugerentes de IT difícil. En 1.983, Brain publicó un artículo en *British Journal of Anaesthesia* titulado "The laryngeal mask - a new concept in airway management" (43). Ese mismo año, Brain también demostró públicamente que era posible la colocación de su prototipo de ML usando únicamente anestesia tópica, empleándose a sí mismo como sujeto para la demostración (44).

Brain continuó trabajando para mejorar sus prototipos de ML (Fig. 8). En primer lugar, optimizó la morfología del manguito para conseguir un mejor

Revisión bibliográfica

sellado con la VA, sobre todo a nivel de la fosa piriforme ya que era el lugar donde peor contactaba. En segundo lugar, realizó modificaciones para que dicho sellado aguantase incluso a altas presiones, puesto que muchos pacientes anestesiados precisaban presiones aéreas mayores de 20 cm H₂O durante la ventilación. En tercer lugar, tuvo que ingeniárselas para evitar que el manguito empujase la epiglotis hacia abajo, obstruyese la VA y originase fugas a su alrededor. Para solucionar este gran defecto que presentaba su prototipo de ML, Brain construyó un introductor especial que facilitaba la inserción del prototipo de ML a la vez que elevaba la epiglotis de manera automática. Inevitablemente, el empleo de tal introductor obligaba a abandonar el método de inserción original, comenzándose así a colocar el prototipo de ML con la parte convexa hacia delante y suprimiéndose el giro de 180 grados. Sin embargo, la retirada del introductor una vez posicionado el prototipo de ML aumentaba el riesgo de lesiones epiglóticas, por lo que se abandonó su uso. Finalmente, el problema de obstrucción de VA causado por la caída de la epiglotis se solucionó incorporando una barrita central en el orificio glótico del prototipo de ML.



Fig. 8. Prototipos de mascarillas laríngeas

En Febrero de 1.983 Brain utilizó por primera vez su prototipo de ML en un paciente con antecedentes previos de varios intentos fallidos de IT. El paciente pudo ser intervenido sin incidencias intraoperatorias desde el punto de vista respiratorio. A pesar de su éxito, Brain se sintió incómodo durante la intervención dado el elevado riesgo de broncoaspiración que presentaba el paciente y deseó haberlo intubado, lo que le motivó a considerar por primera

vez la posibilidad de desarrollar un prototipo de ML que permitiese la IT a su través. Lo construyó uniendo el manguito de la mascarilla nasal de Goldman a un tubo de plástico de 14 mm, de modo que permitiese el paso de un TET de 9 mm. Ese mismo año, Brain empleó su prototipo de ML intubadora en tres pacientes con VAD, siendo capaz de intubarlos a ciegas a todos ellos con éxito y observando una mayor estabilidad cardiovascular frente a la laringoscopia convencional (27).

Sin embargo, se debe considerar que muchos de los pacientes con IT fallidas son a la vez pacientes urgentes con elevado riesgo de broncoaspiración pulmonar. Para hacer frente a este nuevo imprevisto, Brain diseñó un prototipo de ML que protegiese de la broncoaspiración incorporando un canal en la superficie posterior de la ML. Este canal se abría justo por encima o incluso penetraba en el EES, funcionando así como un canal de regurgitación y permitiendo además el paso de sondas de aspiración para vaciar el estómago.

A finales de 1.983 Brain ya tenía claro que no podía seguir realizando progresos con el prototipo de mascarilla nasal de Goldman. Los 70 prototipos de ML que había creado hasta entonces envejecían a pasos agigantados o se habían quedado obsoletos a medida que los diseños habían ido mejorándose. Y, por encima de todo, sólo existía un único tamaño de la mascarilla de Goldman con lo que sólo podía fabricar un único tamaño de ML. Después de sopesar varias opciones, Brain se decantó por ponerse en contacto con Dunlop para elaborar nuevos manguitos hechos de silicona medicalizada, a los cuales unió TET fabricados con silicona de la compañía Bivona utilizando para ello pegamento de silicona. Si bien este nuevo prototipo de ML permitía una colocación más delicada, su fabricación era un proceso caro y dilatado en el tiempo. Además, seguía produciéndose un único tamaño de ML que, por supuesto, no se adaptaba a todos los pacientes.

En 1.986 Brain decidió cambiar el material de sus prototipos de ML. Comenzaron a fabricarse manguitos de látex que, con ayuda de pegamento

Revisión bibliográfica

acrílico, se unían a tubos de plástico. Además, se empezó a incorporar a dicha unión una línea de inflado. En apenas 6 meses, Brain fabricó más de 60 modelos diferentes con sucesivas mejoras en el diseño. Las modificaciones más radicales que incorporó a sus diseños siempre tuvieron el objetivo de corregir más que de evitar la caída de la epiglotis.

A finales de 1.986, Brain se dio cuenta de que el mejor prototipo de ML debería consistir en un anillo elíptico, de pared fina y con un área transversal lo más constante posible desde todos los puntos de la elipse. Cuando el manguito estuviese deshinchado, debería adoptar una forma plana que permitiese sobrepasar la epiglotis; cuando el manguito se hinchase, debería expandirse uniformemente. Brain retomó la producción de prototipos de ML con Dunlop, aunque en esta segunda ocasión emplearon manguitos de silicona de mayor tamaño, lo que permitía que la media de las presiones de sellado fuese de 17 cm H₂O. Además, este prototipo de ML presentaba la ventaja de ser reproducible a pequeña escala.

En 1.987 la compañía Bivona asumió el proyecto de la fabricación a gran escala de estos dispositivos, empezándose así a producir 4 tamaños de ML-Clásica. Si bien los manguitos de silicona eran algo más grandes que los últimos manguitos que Dunlop había empleado, también eran más elásticos y permitían un contacto más suave y más extenso con los tejidos peri-laríngeos, lo que mejoró la presión de sellado en 2-3 cm H₂O. Los primeros dispositivos comerciales empezaron a lanzarse en el Reino Unido en 1.988. Para entonces, Brain ya había ensayado sus prototipos de ML en más de 7.500 pacientes (45).

Varias publicaciones iniciales mostraron resultados negativos asociados al uso de la ML, entre las que destacan dos comunicaciones publicadas en *British Journal of Anaesthesia* en 1.992 (46,47), donde los autores proponen que la ML, al interferir con la función del esfínter esofágico inferior (EEI), podía promover el reflujo y causar episodios de regurgitación. Sin embargo, gran parte de las incidencias que se comunicaron en relación a la ML se debían a un

uso incorrecto de la misma y no a un fallo del dispositivo. Finalmente, la literatura a favor de la ML ganó la batalla con creces, quedando demostrada su efectividad en múltiples ámbitos de aplicación (pacientes asmáticos, niños, mujeres embarazadas, pacientes ambulatorios, pacientes con VAD, situaciones de parada cardiorrespiratoria (PCR), unidades de Reanimación...). Brain se esforzó en entrenar y educar a los anesthesiólogos para que hicieran un uso adecuado del dispositivo. Así mismo, Archie Brain junto a Chandy Verghese describieron técnicas específicas y modificaciones concretas al diseño original que acabaron por transformar el valor clínico de su revolucionario invento (43,45,48–51).

3. TIPOS DE MASCARILLAS LARÍNGEAS

Entre las diversas opciones de ML actualmente disponibles en el mercado, la ML-Clásica representa el modelo original inicialmente diseñado por Brain y empezado a comercializar a partir de 1.988.

Los sucesivos modelos de ML que Brain fue desarrollando a lo largo de los años pueden considerarse sofisticadas especializaciones del diseño original para suplir las carencias de la ML-Clásica en distintos ámbitos de aplicación: la ML-Flexible (1.992), la ML-Fastrach (1.997) y la ML-ProSeal (2.000). Todos ellos tienen como características en común el ser reutilizables y el estar fabricados con silicona medicalizada, por lo que pueden emplearse con seguridad en pacientes alérgicos al látex. Así mismo, tanto el manguito como la línea de inflado son idénticos entre todos ellos, quedando las diferencias limitadas al diseño del tubo aéreo.

El último modelo de ML diseñado por Brain, la ML-Supreme (2.007), presenta algunas peculiaridades que la hacen ser diferente al resto. La ML-Supreme integra en un único dispositivo las ventajas que ofrece la ML-Fastrach con los avances de la ML-ProSeal. Es la única ML especializada que no está

fabricada con silicona, sino que está hecha con polivinilcloruro (PVC). También es la única ML especializada que no es reutilizable.

3.1. Mascarilla laríngea clásica (Fig. 9)

La ML-Clásica podría considerarse el estándar de oro de los DSG. Está fabricada exclusivamente con silicona y se encuentra disponible en ocho tamaños diferentes (nº 1 - nº 6), lo que permite su uso desde la edad neonatal hasta la edad adulta. Puede ser reutilizada hasta en 40 ocasiones, para lo cual es necesario esterilizarla mediante autoclave (hasta 137 grados durante 3 minutos con el manguito completamente deshinchado) (1).



Fig. 9. Mascarilla laríngea clásica

Aunque tradicionalmente se ha dicho que presenta una alta tasa de colocación con éxito al primer intento, incluso entre el personal relativamente inexperto (18), la curva de aprendizaje para su correcta inserción supera los 10-15 usos en un orden de primer o segundo grado (52). Cuenta con tres componentes principales que son el tubo aéreo, el manguito inflable y la línea de inflado.

- El tubo aéreo está ligeramente curvado para simular la anatomía orofaríngea, es semirrígido para facilitar la inserción de la ML sin que se produzcan lesiones, y es semitransparente de modo que permite visualizar el material regurgitado. La apertura proximal del tubo aéreo está unida a un conector estándar de 15 mm mientras que la apertura

distal del tubo aéreo, que se abre hacia la mascarilla, presenta dos barritas paralelas en sentido vertical que tienen la misión de evitar una obstrucción por la epiglotis. Estas barritas son flexibles para así no tener que disminuir el calibre de los instrumentos que puedan introducirse a través del tubo aéreo. En la cara posterior del tubo aéreo hay una línea negra en sentido longitudinal que, si queda en línea media, orienta hacia que la ML se ha colocado correctamente. El tubo aéreo se une a la zona posterior del manguito con un ángulo de 30 grados con la intención de optimizarlo de cara a una posible IT.

- El manguito inflable tiene forma ovalada, con una cubierta posterior semirrígida y cóncava, un extremo distal puntiagudo y estrecho, y un extremo proximal redondeado y amplio. En la cazoleta del manguito, que es el nombre que recibe su cara interna, se halla la apertura distal del tubo aéreo con las dos barritas verticales. A diferencia del tubo aéreo, el manguito presenta unas proporciones idénticas entre los diferentes tamaños de este dispositivo. Si la ML-Clásica se posiciona correctamente, el manguito debe quedar rodeando el vestíbulo laríngeo, con la zona lateral reposando sobre las fosas piriformes y la parte superior apoyada contra la base de la lengua.
- La línea de inflado se encuentra unida en la línea media a la zona más proximal del manguito y, a su vez, contiene cuatro componentes: la propia línea de inflado, el balón piloto, la válvula metálica y la conexión para la jeringa.

En cuanto a las indicaciones de la ML-Clásica, inicialmente se fueron ampliando desde su introducción en la práctica clínica a medida que se mejoró en su conocimiento y en sus limitaciones. Se indicaban para usos sencillos, en pacientes con mínimo riesgo anestésico según la ASA, en intervenciones no urgentes, en posición de decúbito supino y cuando la cirugía no implicaba ni el tracto digestivo ni el aparato respiratorio (1,53). Las complicaciones derivadas

del uso masivo, y con frecuencia inapropiado, de los DSG de primera generación en Reino Unido (54) ha llevado a los expertos a recomendar actualmente que se sustituyan por los DSG de segunda generación. De hecho, ésta es la tendencia en otros países europeos, al igual que en España, donde se utilizan mayoritariamente los DSG de segunda generación (según datos de ventas de los principales fabricantes y distribuidores en nuestro país). Aunque no hay evidencia sólida que demuestre que son más seguros frente a la broncoaspiración que sus predecesores, la experiencia acumulada sugiere que los superan en cuanto a la eficacia de ventilación y protección de la VA.

3.2. Mascarilla laríngea flexible o reforzada (Fig. 10)

La ML-Flexible, que salió al mercado en 1.992, fue diseñada por Brain en un intento por conseguir un DSG que mejorase el acceso quirúrgico al tiempo que previniese la oclusión del tubo aéreo y el desplazamiento del manguito. A diferencia de la ML-Clásica, el tubo aéreo de la ML-Flexible es más largo y más estrecho y está reforzado con un alambre. Este dispositivo está disponible en seis tamaños diferentes (nº 2 - nº 6).



Fig. 10. Mascarilla laríngea flexible o reforzada

Las ventajas de este dispositivo residen en que la longitud extra permite alejarlo del campo quirúrgico, la estrechez deja mayor espacio libre en la boca y el alambre evita los acodamientos del dispositivo. Por contra, sus principales inconvenientes serían una mayor resistencia al flujo de gases, unas presiones en

VA más elevadas y una ineptitud para realizar IT (27). La resistencia que origina el tubo aéreo de la ML-Flexible es similar a la que originaría un TET de un tamaño equivalente; sin embargo, cuando se considera la ML-Flexible en su conjunto, la resistencia global es algo mayor para la ML-Flexible que para el correspondiente TET, aunque esto apenas tiene trascendencia clínica.

La ML-Flexible se diseñó pensando en intervenciones en las que cirujano y anestesiólogo comparten el acceso a la VA (cirugía de cabeza y cuello, oftalmológica, otorrinolaringológica, bucal, maxilofacial e intervenciones de la región superior del tórax). El manguito de este dispositivo protege la laringe y la tráquea frente a la entrada de sangre u otras secreciones. Esto, unido a que se trata de un dispositivo bien tolerado por los pacientes, ha disminuido la aparición de complicaciones respiratorias y cardiovasculares al finalizar la intervención.

La experiencia ha demostrado su empleo con éxito en una amplia variedad de procedimientos de este tipo: amigdalectomía, adenoidectomía, timpanoplastia, miringoplastia, rinoplastia, septoplastia, polipectomía nasal, reparación de paladar hendido, glosopexia, extirpación de tumor lingual, fractura mandibular, faucectomía, trabeculectomía, estrabismo, reparación de párpado, canalización del conducto nasolacrimal... Otro grupo de pacientes que se beneficiaría del uso de la ML-Flexible serían aquellos pacientes con elevación de la presión intraocular. Estos pacientes son susceptibles de sufrir lesiones ante cambios tensionales bruscos y la ML-Flexible ha demostrado que produce menos cambios en la presión ocular junto a una mayor estabilidad hemodinámica durante la inducción y la educación de la anestesia que la IT (55,56).

A pesar de todas las ventajas que ofrece este dispositivo, hay que prestar especial atención cuando el acceso quirúrgico se encuentra en una situación próxima a la VA puesto que cualquier desplazamiento de la ML-Flexible puede dar lugar a la aparición de fugas u obstruir la VA.

3.3. Mascarilla laríngea intubadora o Fastrach (Fig. 11)

La ML-Fastrach empezó a comercializarse en 1.997 y fue diseñada para suplir las limitaciones de la ML-Clásica como guía para la IT, ya sea a ciegas o guiada con fibrobroncoscopio, sin necesidad de mover la columna cervical. Puede emplearse tanto en pacientes con VA normal como con VAD. Presenta un tubo aéreo curvado, corto y rígido con un mango integrado en su estructura y una barra elevadora de la epiglotis (BEE) móvil que sustituye a las dos barritas verticales de la ML-Clásica. Gracias al mango y a la rigidez de este dispositivo, la ML-Fastrach puede movilizarse una vez insertada en la laringe hasta que se consiga alinear la salida del TET con el vestíbulo glótico. La BEE evita la herniación de la epiglotis en la VA durante la inserción de este dispositivo y aparta la epiglotis durante la IT. Está fabricada con acero inoxidable, lo que aporta rigidez sin que aumente su diámetro externo, y recubierta con silicona medicalizada para evitar lesiones.

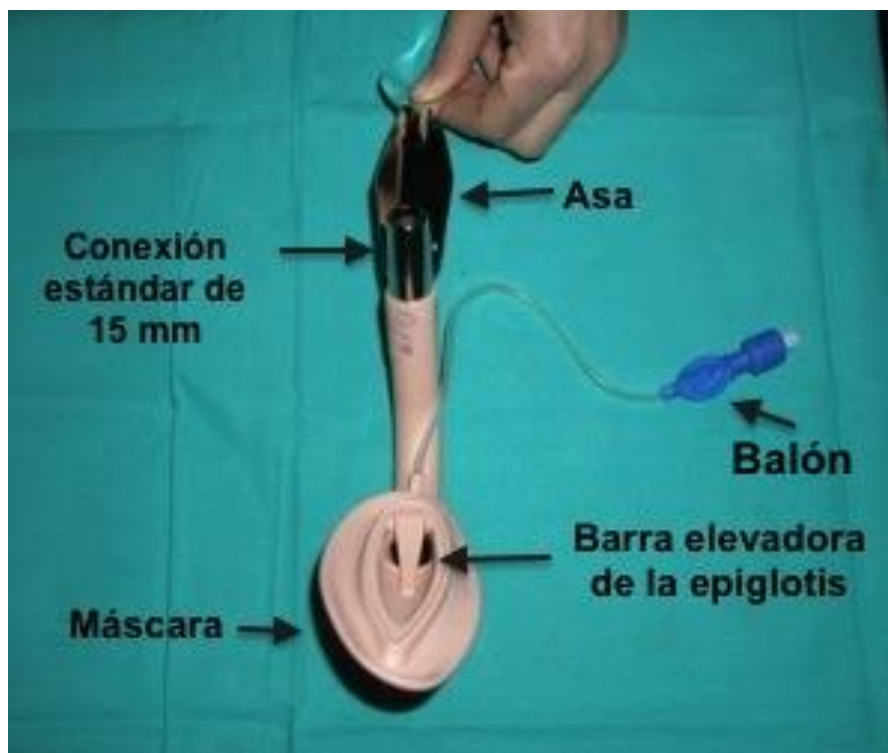


Fig. 11. Mascarilla laríngea intubadora o Fastrach

Sus principales ventajas radican en que no precisa manipulaciones de la cabeza y el cuello para su colocación al tiempo que evita introducir los dedos en la boca del paciente. Empleando la misma técnica, este dispositivo puede colocarse desde cualquier posición y es fácil de ajustar a la faringe. Además, la cara posterior del dispositivo se encuentra marcada a intervalos de 1 cm para informar sobre la profundidad de la colocación del dispositivo. Su diámetro interno es de 13 mm, de modo que permite el paso de un TET convencional de hasta 8,5 mm de diámetro interno, si bien Brain también diseñó TET específicos para este tipo de DSG (Fig. 12). Estos tubos específicos se caracterizan por ser tubos anillados fabricados con silicona, con un conector universal de 15 mm extraíble y con una punta distal flexible con forma de bisel hemisférico. Los tubos están marcados en sentido vertical para orientar el bisel y en sentido horizontal para indicar el momento en que el tubo levanta la BEE y entra en la tráquea del paciente.

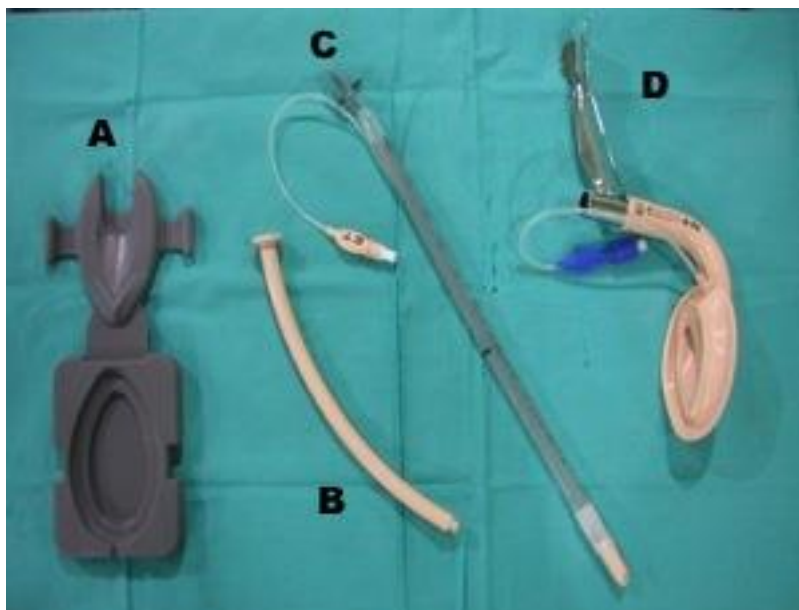


Fig. 12. Componentes del kit de ML-Fastrach. A: Dispositivo para facilitar el desinflado correcto de la ML-Fastrach. B: Empujador o estabilizador del tubo endotraqueal para realizar el intercambio de la mascarilla cuando se ha realizado la intubación. C: Tubo endotraqueal específico diseñado para la intubación a través de la ML-Fastrach. D: ML-Fastrach.

Revisión bibliográfica

Estas características implican un menor trabajo respiratorio para el paciente y un mejor sellado, el cual puede perfeccionarse aún más elevando el mango. Este gesto también disminuye la presión ejercida en el cuello. Pero si hay una ventaja que destaca por encima de todas ellas sería su alta tasa de IT con éxito, incluso a ciegas o en pacientes con dificultades en la VA (48).

Entre sus inconvenientes cabe mencionar que sólo existen tamaños adultos, además de que es condición indispensable que el paciente presente una distancia interdental de al menos 20 mm para que el dispositivo pueda introducirse en la boca. No es adecuado para cirugía orofaríngea o facial. Además, si la cabeza o el cuello se mueven, es posible que el dispositivo se descoloque o que produzca lesiones en la VA, por lo que puede presentar una morbilidad nada desdeñable.

La maniobra de Chandy (Fig. 13) es la única técnica que ha demostrado que mejora la tasa de IT a ciegas a través de la ML-Fastrach (57) y consiste en dos pasos secuenciales. En primer lugar, se debe rotar la ML-Fastrach ligeramente en el plano sagital utilizando para ello el mango hasta que se optimice al máximo la ventilación manual. En segundo lugar, se debe separar la ML-Fastrach de la pared posterior de la faringe levantando ligeramente el mango hacia delante y hacia arriba, pero sin ladearlo, para favorecer de este modo que el TET entre con suavidad en la tráquea.

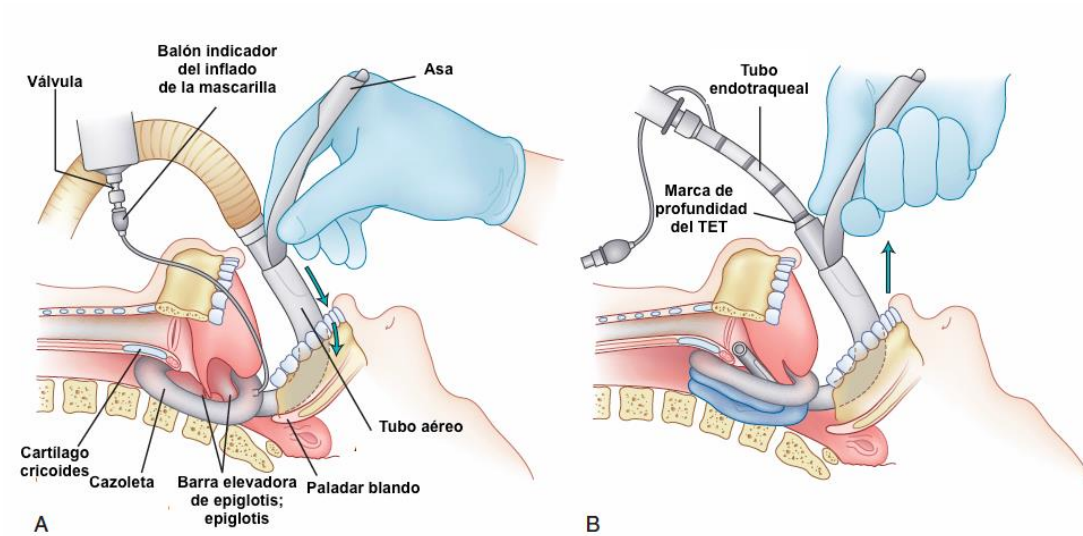


Fig. 13. Detalle de la maniobra de Chandy (modificado de Vergheze C et al. en Benumof and Hagberg's airway management, 2013). A: Maniobra para optimizar la ventilación. B: Maniobra para facilitar la intubación.

Ferson et al. demostraron que la ML-Fastrach puede ser una herramienta especialmente valiosa para pacientes con inmovilización de la columna cervical así como para pacientes en los que otras técnicas para el manejo de la VA hayan fracasado (57).

3.4. Mascarilla laríngea ProSeal (Fig. 14)

La ML-ProSeal apareció en el mercado en el año 2.000. Brain estaba convencido de que, incluso en pacientes que cumplen los tiempos de ayunas, uno nunca puede estar completamente seguro de que no quedan restos alimenticios en el estómago. Así pues, con el objetivo de aumentar la protección frente a la regurgitación, disminuir el riesgo de insuflación gástrica y a la vez mejorar las propiedades ventilatorias, Brain diseñó un modelo de ML al que incorporó alguna modificación en el manguito y un canal de drenaje. Existen siete tamaños diferentes disponibles de este dispositivo (nº 1 - nº 5).

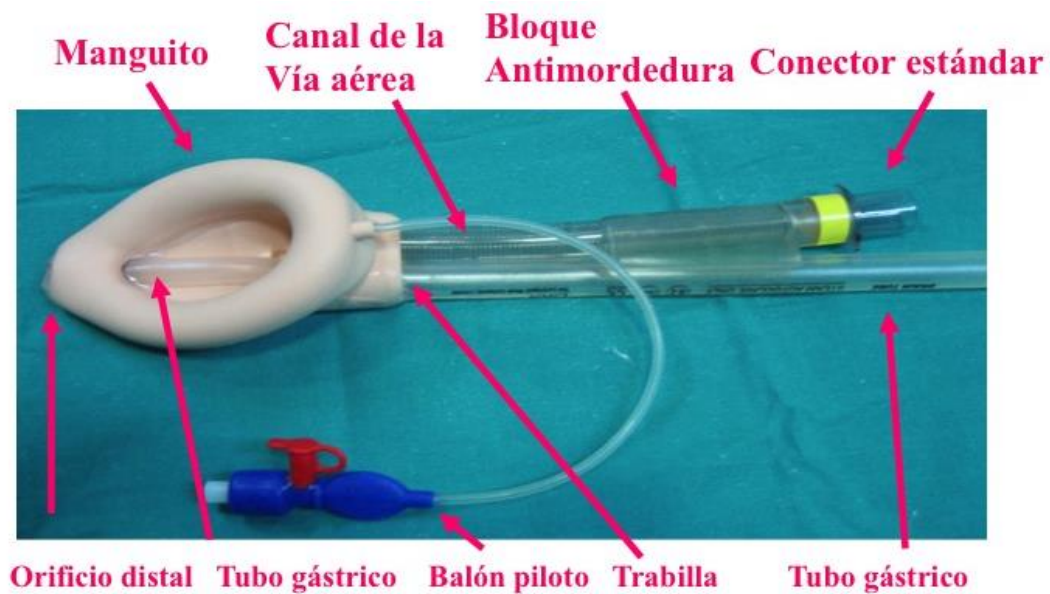


Fig. 14. Mascarilla laríngea ProSeal

Podría decirse que la ML-ProSeal está compuesta por la unión de dos manguitos que forman dos uniones término-terminales, una con el aparato respiratorio y otra con el aparato digestivo. El manguito ventral es algo más grande de lo normal para favorecer el sellado con la laringe, lo cual se ve además reforzado “desde atrás”: el manguito dorsal empuja al manguito ventral contra los tejidos periglóticos, mejorando aún más el sellado. Este avance disminuye la fuga de gases inspiratorios hacia el estómago y facilita la aplicación de la ventilación mecánica. A diferencia de los modelos adultos, los modelos pediátricos están formados por un único manguito.

Otra de las características fundamentales del diseño de este DSG es su configuración de doble tubo en paralelo, mejorando la estabilidad del mismo y creándose una separación funcional entre los aparatos respiratorio y digestivo. El tubo aéreo está reforzado con un alambre flexible para prevenir su colapso al tiempo que evita una rigidez excesiva. A diferencia de la ML-Clásica, la ML-ProSeal carece de las barritas verticales al final del tubo aéreo ya que la posición del tubo de drenaje dentro del manguito es suficiente para que la epiglotis no ocluya la salida del tubo aéreo. El canal de drenaje, al abrirse en la punta distal

del manguito, permite la colocación de sondas gástricas convencionales, aleja las secreciones gástricas regurgitadas del tracto respiratorio, previene la insuflación y distensión gástricas, puede servir de guía durante la inserción del dispositivo y aporta información sobre su posición una vez haya sido colocado. La parte distal del tubo de drenaje está fabricada con silicona resistente para que no se colapse al hinchar el manguito.

La ML-ProSeal incorpora en su diseño un bloqueador de mordida y una pestaña de inserción. El bloqueador de mordida evita la obstrucción del tubo aéreo así como los posibles daños al dispositivo en caso de que el paciente lo mordiese. Además, el bloqueador también sirve de ayuda para que el tubo aéreo y el canal de drenaje permanezcan unidos y ofrece información sobre la profundidad a la que está insertado el dispositivo. Por su parte, la pestaña de inserción hace que la zona proximal del manguito permanezca en línea media.

Para facilitar la inserción de la ML-ProSeal, Brain diseñó un introductor reutilizable que está formado por una pala metálica fina y curvada, recubierta por una delgada capa de silicona para disminuir la posibilidad de traumatismo. La pala está unida a un mango recordando, en cierto modo, a la ML-Fastrach aunque en este caso el introductor es independiente del resto de la ML-ProSeal. El extremo distal del introductor se acopla a la pestaña de inserción, mientras que el extremo proximal se adapta al doble tubo quedando por encima del bloqueador de mordida.

Antes de la inserción de la ML-ProSeal, se recomienda deshinchar el manguito por completo y aplanar la punta. Con ello se evita que la epiglotis se doble o que la punta del dispositivo penetre en la glotis. Debe emplearse un gel hidrosoluble para lubricar únicamente la superficie posterior del manguito, evitando así una posible obstrucción en la apertura de la VA o la aspiración del gel. No se recomiendan ni los lubricantes de silicona, ya que degradan los componentes del dispositivo, ni los lubricantes con lidocaína, ya que podrían

Revisión bibliográfica

retrasar la recuperación de los reflejos protectores, provocar una reacción alérgica o afectar a las estructuras circundantes, como las cuerdas vocales (58).

Pueden emplearse diversos métodos de inducción anestésica antes de la inserción de la ML-ProSeal. El agente preferido para la inducción es el propofol porque atenúa los reflejos de la VA superior (10). Ahora bien, la inducción inhalatoria también ofrece unas condiciones excelentes para la colocación del dispositivo en niños y en determinados adultos.

La ML-ProSeal puede posicionarse manualmente o haciendo uso del introductor, sin que una técnica haya demostrado ser superior sobre la otra (1). Para la inserción manual (Fig. 15) es preciso colocar al paciente en posición de olfateo (extensión de la cabeza con flexión del cuello). La utilización del introductor (Fig. 16) puede reducir, e incluso eliminar, la necesidad de manipulación de la cabeza y el cuello.



Fig. 15. Secuencia de inserción clásica de la ML-ProSeal

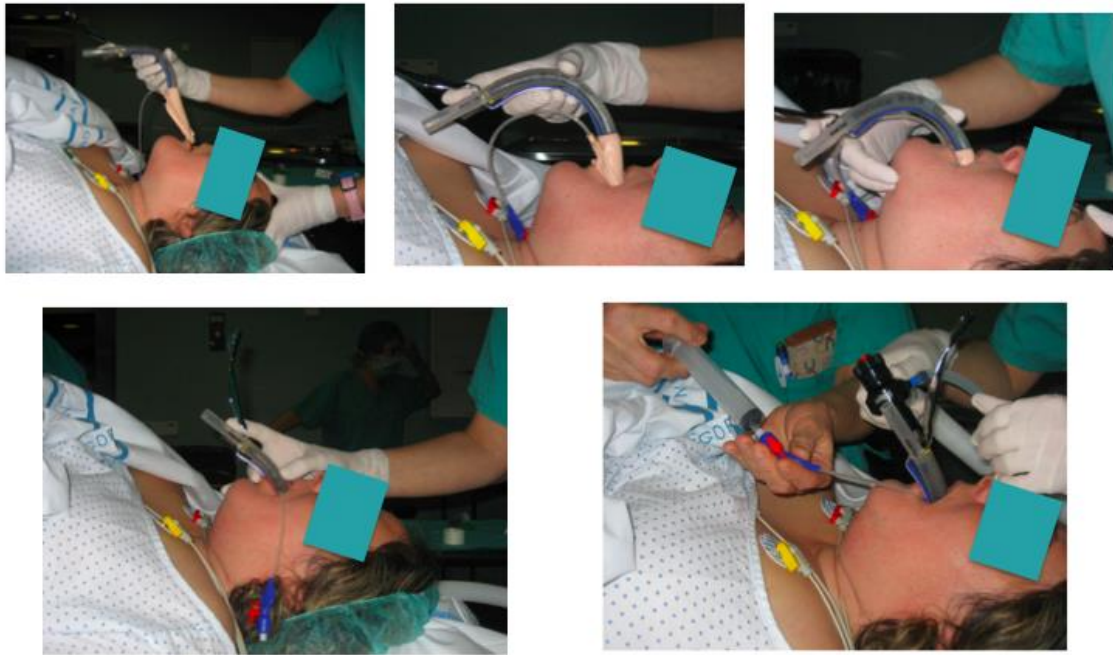


Fig. 16. Secuencia de inserción de la ML-ProSeal con introductor

Una vez colocada la ML-ProSeal, se hincha el manguito hasta alcanzar como máximo una presión de 60 cm H₂O en su interior. Durante este proceso no se debe sujetar el tubo aéreo ni el canal de drenaje (58), ya que hacerlo impide que el dispositivo se adapte a su posición correcta en la hipofaringe. Una vez que el dispositivo queda correctamente situado se aprecia un ligero movimiento del mismo hacia afuera tras el inflado.

Si el manguito se hincha en exceso, pueden acontecer dos posibles complicaciones. En primer lugar, una posible herniación del manguito hacia la glotis, con el consiguiente bloqueo del tubo de drenaje y, sobre todo, con el compromiso respiratorio que ello pueda suponer. En segundo lugar, un posible deslizamiento del dispositivo hacia proximal, lo que disminuiría la eficacia del sellado contra el EES. Debe medirse regularmente la presión del manguito para confirmar que no se supera el límite presión de 60 cm H₂O, pues la difusión de óxido nitroso, oxígeno o aire durante la utilización del dispositivo podrían alterar el volumen y la presión en el interior del manguito.

Revisión bibliográfica

La ML-ProSeal está colocada en la posición adecuada cuando se crea un sellado sin fugas contra la glotis y la punta de la mascarilla queda insertada en el EES (Fig. 17), de modo que el tubo aéreo se continúe con la tráquea y el tubo de drenaje se continúe con el esófago. El bloqueador de mordida debe descansar entre los dientes.

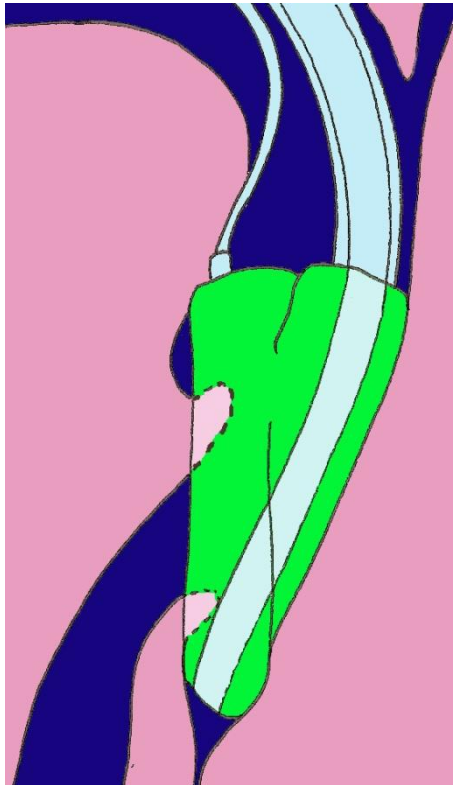


Fig. 17. Posición correcta de la mascarilla laríngea ProSeal

Este dispositivo está diseñado para facilitar la detección de un posicionamiento incorrecto del mismo, en caso de que ello ocurra, mediante la inserción de una sonda gástrica o la colocación de una pequeña cantidad de gel lubricante en el extremo proximal del canal de drenaje (Fig. 18).



Fig. 18. Lubricante en el extremo del canal de drenaje de la ML-ProSeal. Este test ayuda a diagnosticar un posicionamiento erróneo de la mascarilla.

Fundamentalmente, existen tres posicionamientos incorrectos de la ML-ProSeal (58):

- Si la ML-ProSeal queda colocada en una posición demasiado proximal como resultado de una inserción incompleta (Fig. 19), la entrega de aire al paciente provocará que parte del gas se escape por el canal de drenaje. Si no se corrige esta posición incorrecta, el grado de protección frente al reflujo gástrico puede verse reducido.
- Si la punta de la ML-ProSeal queda colocada en la glotis (Fig. 20), puede ocurrir una obstrucción de la VA. Esta situación se detecta porque el bolo de gel lubricante sería expulsado con fuerza.
- Si la punta de la ML-ProSeal se pliega durante la inserción (Fig. 21), se perderá la funcionalidad del tubo de drenaje y será imposible hacer progresar una sonda gástrica a su través.

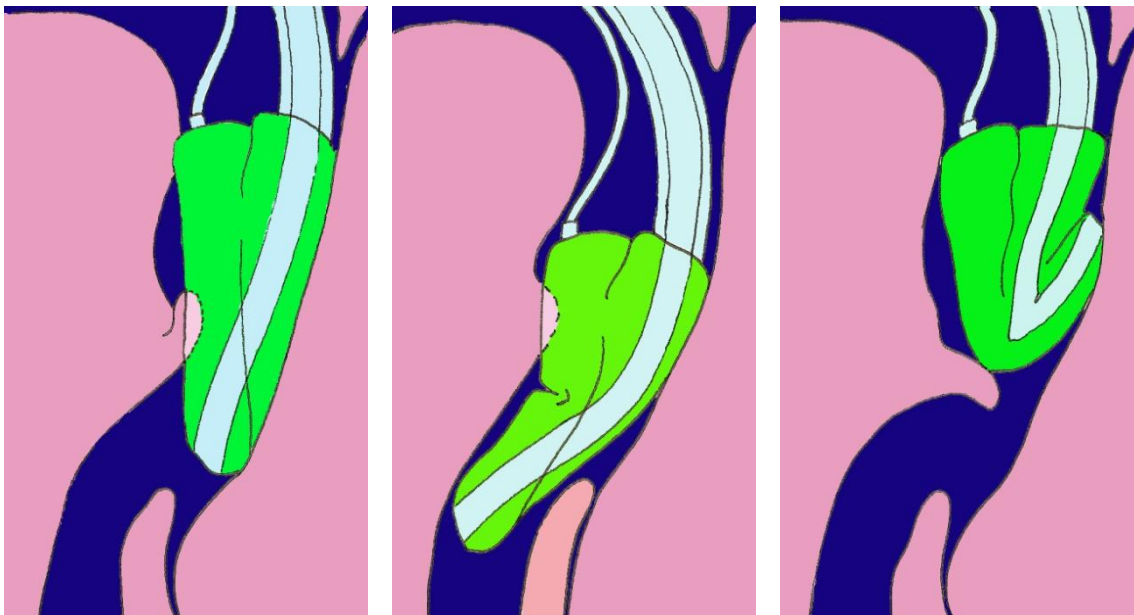


Fig. 19. Dispositivo colocado en una posición demasiado alta

Fig. 20. Dispositivo colocado con la punta en el vestíbulo laríngeo

Fig. 21. Dispositivo doblado sobre sí mismo

La ML-ProSeal puede utilizarse tanto para intervenciones programadas como para procedimientos urgentes. Aunque se puede emplear en pacientes en ventilación espontánea, el dispositivo se diseñó específicamente para que se pudiera utilizar al aplicar una ventilación controlada con presión positiva, ya fuese con o sin relajación neuromuscular (58). En este caso, el volumen corriente no debe exceder de 8 mL/Kg y la presión inspiratoria máxima debe mantenerse en la presión máxima de sellado de la VA, que para la ML-ProSeal se ha establecido en torno a 30 cm H₂O.

Poco a poco, su ámbito de aplicación se ha ido ampliando a usos cada vez más especializados: pacientes obesos, cirugía laparoscópica, algunas cirugías abdominales abiertas, cirugías en posición de decúbito prono, pacientes previsiblemente difíciles de intubar, método de rescate tras una IT fallida, pacientes en PCR... Su aplicación en tales supuestos exige valorar detenidamente el balance riesgo/beneficio que este dispositivo puede aportar para estas situaciones.

En cuanto a las contraindicaciones que presenta este dispositivo cabe mencionar pacientes no urgentes que presenten alguna de las siguientes características: no cumplir con los tiempos de ayunas, obesidad mórbida, embarazo a partir de la semana 14, lesiones torácicas o abdominales agudas, patología concomitante que implique un enlentecimiento del vaciado gástrico o tratamiento con opiáceos previo al inicio del ayuno (58).

3.5. Mascarilla laríngea Supreme (Fig. 22)

La ML-Supreme, disponible en el mercado desde 2.007, fue diseñada por Brain como un innovador DSG para un solo uso que aúna en un mismo modelo las ventajas de la ML-Fastrach en cuanto a la facilidad para la inserción con los avances de la ML-ProSeal, incluyendo el incremento en la presión de sellado, el bloqueador de mordida y el acceso gástrico (59). Está fabricada con PVC medicalizado, por lo que es un dispositivo libre de látex. El dispositivo está disponible en siete tamaños distintos (nº 1 - nº 5).

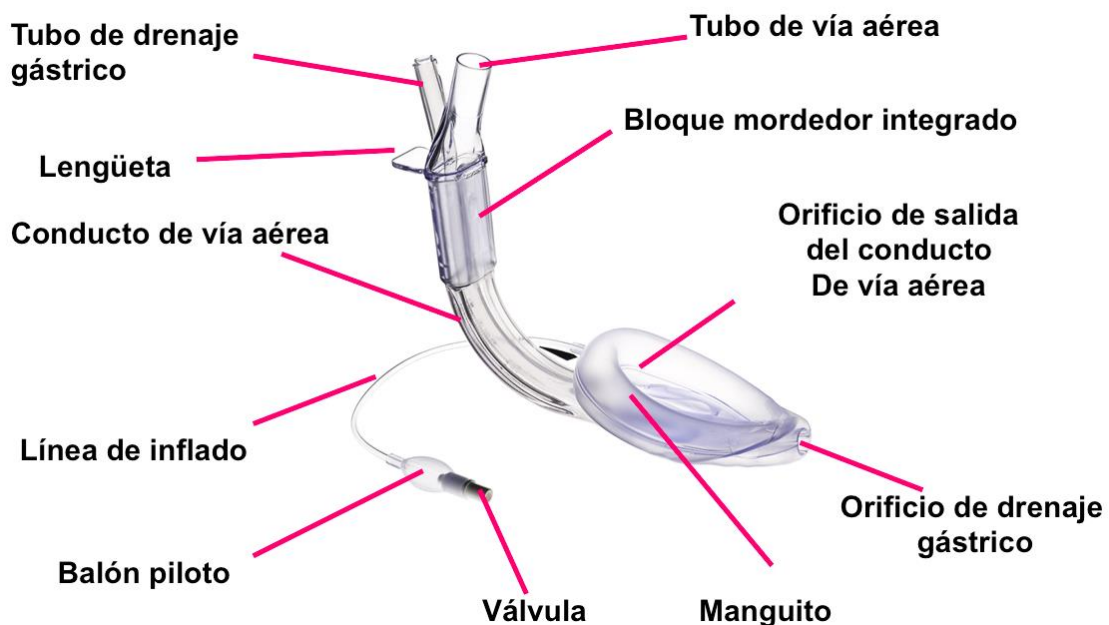


Fig. 22. Mascarilla laríngea Supreme

La ML-Supreme consiste en un tubo aéreo semirrígido y anatómicamente curvado, que acaba en un conector universal de 15 mm y que contiene en su interior un canal de drenaje independiente. Así pues, el tubo aéreo está a su vez dividido en dos canales de 5 mm cada uno. Esta peculiaridad del diseño puede suponer un inconveniente que dificulte la realización de IT a su través.

El tubo aéreo tiene una forma elíptica en sentido transversal para facilitar su inserción en pacientes con un espacio interdental reducido sin necesidad de introducir los dedos en la boca del paciente. Es más firme que el tubo aéreo de la ML-ProSeal, aunque no es completamente rígido como el tubo aéreo de la ML-Fastrach, lo que hace que pueda doblarse con los movimientos de cabeza y cuello sin perder su posición correcta. Además, para evitar que se acode u ocluya con dichos movimientos, presenta dos ranuras en ambos laterales del tubo aéreo.

El manguito inflable está diseñado para adaptarse al contorno de la hipofaringe (primer sello). El canal de drenaje corre a lo largo de la superficie anterior de la copa del manguito y atraviesa su extremo distal para comunicar distalmente con el EES (segundo sello). De este modo, la ML-Supreme ofrece una separación funcional del aparato respiratorio y digestivo.

La ML-Supreme posibilita una inserción sencilla sin necesidad de una guía digital o de un introductor. Previo a la inserción de la ML-Supreme, se recomienda desinflar el dispositivo mientras se aplana su punta y lubricarlo con un gel hidrosoluble sin bloquear la salida del tubo aéreo. La inserción se realiza con el paciente en posición de semi-olfateo, no siendo necesaria una extensión cervical completa para ello (59,60), si bien también puede colocarse con facilidad desde otras posiciones (decúbito lateral y decúbito prono) (Fig. 23).



Fig. 23. ML-Supreme insertada en un paciente en decúbito prono

Para evitar problemas durante la colocación, este dispositivo incluye dos mejoras importantes. Primero, la punta distal del manguito está reforzada para que no se doble sobre sí misma. Segundo, este dispositivo cuenta con unas aletas en el extremo distal del tubo aéreo para evitar que la epiglotis lo ocluya. Seet et al. llevaron a cabo un estudio en el que concluyeron que la tasa de inserción con éxito al primer intento es mayor para la ML-Supreme que para la ML-ProSeal (61), lo que podría convertir a este dispositivo en una opción más adecuada para el rescate de la VA (53).

Una vez que ya está introducida, el manguito se hincha hasta alcanzar una presión máxima de 60 cm H₂O, adoptando las mismas precauciones sobre la presión dentro del manguito que para la ML-ProSeal. La ML-Supreme incorpora en su diseño una lengüeta de fijación que facilita la sujeción del dispositivo e informa de que está colocado a la profundidad adecuada. Dicha lengüeta debe quedar idealmente a 1-2 cm del labio superior del paciente. Este sistema de fijación mejora el sellado del dispositivo con el EES, reduciendo así el riesgo de broncoaspiración accidental (62).

La colocación correcta de la ML-Supreme debe generar un sello sin fugas contra la glotis, con la punta de la mascarilla en el EES y el bloqueador de mordida entre los dientes. Las modificaciones de la forma de su manguito y una superficie de contacto mayor permiten que el dispositivo se adapte mejor a la anatomía de la zona, lo que hace que se alcancen unas presiones de sellado glótico mayores que con la ML-Clásica (53). Las presiones de sellado glótico no se corresponden directamente con las presiones que se alcanzan en el interior del manguito puesto que la complianza del dispositivo también depende de los materiales empleados para su fabricación así como del volumen y la elasticidad de la anatomía orofaríngea.

En cuanto a las presiones de sellado orofaríngeo, se han publicado resultados controvertidos. En el estudio llevado a cabo por Eschertzhuber et al. (60) se concluyó que las presiones de sellado orofaríngeo son menores para la ML-Supreme que para la ML-ProSeal, debido probablemente a la menor elasticidad del PVC. Sin embargo, otros trabajos no han demostrado diferencias significativas para los valores de la presión de sellado entre la ML-Supreme y la ML-ProSeal (59,63), aunque algunos resultados podrían estar distorsionados por el empleo de relajantes neuromusculares en algunos pacientes (63).

Las indicaciones de la ML-Supreme son las mismas que las de la ML-ProSeal. Se utiliza para la obtención y el mantenimiento de una VA segura durante procedimientos anestésicos de rutina y de emergencia en pacientes en ayunas con ventilación espontánea o por presión positiva (62), pero recordando que se trata de un dispositivo pensado especialmente para la aplicación de ventilación mecánica controlada. Existen ya evidencias que demuestran que es un dispositivo seguro en una amplia variedad de circunstancias: intervenciones de CMA (61), cirugías en decúbito prono (64,65), mecanismo de rescate de una VAD conocida o inesperada (1) o pacientes en PCR (1), entre otras.

La ML-Supreme está relativamente contraindicada en el caso de pacientes que hayan recibido radioterapia en el cuello que involucre a la

hipofaringe. Tampoco debe emplearse ante cirugías urgentes en pacientes que estén en situación de riesgo de reflujo masivo. Otras circunstancias que contraindican el uso de este dispositivo serían una apertura bucal inadecuada para permitir su inserción, la presencia de reflejo nauseoso intacto, la ingesta previa de sustancias cáusticas o las cirugías de cabeza y cuello en las que el dispositivo impida obtener un acceso quirúrgico adecuado (62).

4. SELLADO DE LA MASCARILLA LARÍNGEA CON EL APARATO RESPIRATORIO Y CON EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Las ML forman dos uniones término-terminales. En primer lugar, un sellado con los tejidos periglóticos, estableciéndose así una conexión con el aparato respiratorio que posibilita el intercambio gaseoso y que protege la VA. En segundo lugar, un sellado con los tejidos hipofaríngeos, formando un enlace con el aparato digestivo para evitar el paso de gases y fluidos entre el esófago y la faringe.

4.1. Sellado con el aparato respiratorio

El mecanismo de sellado de la ML-ProSeal con el aparato respiratorio depende de la semejanza entre la morfología del manguito con la región proximal de la faringe y de la relación entre las fuerzas que mantienen estas estructuras unidas (presión de la mucosa y presión de fuga orofaríngea). Si el manguito de la mascarilla se llena con poco volumen, el principal mecanismo de sellado es la adaptación del mismo a la faringe; cuando el manguito de la mascarilla se llena con mucho volumen, la faringe se adapta al manguito y, además, la presión de la mucosa también entraría en juego. Este patrón de cambio en el mecanismo de sellado en función del volumen del manguito sigue una curva exponencial hasta los dos tercios del máximo volumen recomendado y, a partir de entonces, la curva se aplana (66–68).

La ML-ProSeal forma un sellado más efectivo con el aparato respiratorio que la ML-Clásica por cuatro motivos:

- La zona proximal del manguito, más ancho y con forma de cuña, que se adapta mejor a la faringe proximal.
- La presión que el manguito dorsal ejerce sobre el manguito ventral (los tamaños pediátricos de ML-ProSeal, aún careciendo del manguito dorsal, también presentan un mejor sellado que la ML-Clásica).
- La configuración de doble tubo en paralelo que permite que la base de la lengua se acomode mejor a la zona proximal del manguito.
- La zona distal del manguito, con forma cónica, que se adapta mejor a la faringe distal.

El sellado con el aparato respiratorio de la ML-ProSeal es mejor en mujeres, en pacientes obesos y en pacientes relajados. La colocación de una sonda gástrica no altera este sellado (68).

4.2. Sellado con el aparato digestivo

El mecanismo de sellado de la ML-ProSeal con el aparato digestivo es, en cierto modo, bastante similar al mecanismo de sellado de la ML-ProSeal con el aparato respiratorio. Este sellado depende de la similitud entre la forma del manguito con la forma de la faringe distal y de la relación entre las fuerzas que evitan que estas estructuras se separen (presión de la mucosa y presión de fuga hipofaríngea). La presión de fuga hipofaríngea está compuesta, a su vez, por tres elementos: la presión de fuga esofágica, que corresponde a la presión en VA a la cual el aire fuga hacia el esófago; la presión de fuga gástrica, que es la presión en VA a la cual el aire entra al estómago; y la presión de fuga del canal de drenaje, que equivale a la presión en VA a la que el aire se escapa por el tubo de drenaje. Paralelamente al sellado con el aparato respiratorio, el mecanismo

de sellado con el aparato digestivo también sigue un patrón variable en función del volumen de inflado del manguito.

Tanto la zona distal del manguito como la hipofaringe tienen una forma cónica, lo que permite una alineación casi perfecta entre el canal de drenaje y el esófago. Este sellado que forma la ML-ProSeal con el aparato digestivo, si bien en un principio puede parecer sencillo, en realidad es un proceso dinámico y poco conocido:

- El área de sellado es muy pequeña. Pequeños movimientos, incluso de tan sólo 5 mm, pueden disminuir discretamente el sellado. Movimientos más amplios, de hasta 2 cm, pueden hacer que el extremo distal del manguito se desplace proximalmente, lo que resultaría en una pérdida completa del sellado.
- El tono muscular de la hipofaringe que rodea la zona distal del manguito es variable.
- El manguito probablemente alcanza la zona proximal del EES, cuyo tono muscular es aún más cambiante.
- Las fosas piriformes pueden abrirse durante la aplicación de ventilación mecánica con presión positiva y la mucosa esofágica puede despegarse de la apertura distal durante la ventilación espontánea.
- El esófago proximal, al estar abierto a la atmósfera, neutraliza cualquier posible componente de succión secundario a la presión intratorácica negativa.
- El canal de drenaje y el esófago puede quedar no alineados del todo.

Existen evidencias de que para la ML-ProSeal este sellado es eficaz para evitar la aparición de fugas esofágicas de aire hasta los 27-29 cm H₂O (68) y para evitar la aparición de fugas faríngeas de fluido hasta los 19-73 cm H₂O (69). La incidencia de insuflación gástrica es de 0,1% y, además, durante la aplicación de ventilación mecánica controlada con presiones altas en VA hay menor riesgo de insuflación gástrica con la ML-ProSeal que con la ML-Clásica (70).

5. VALORACIÓN PREOPERATORIA Y MEDIDAS ANTES DE LA INSERCIÓN DE LA MASCARILLA LARÍNGEA

5.1. Valoración preoperatoria

El principal objetivo de la valoración preoperatoria de un paciente reside en determinar la idoneidad del mismo para ser anestesiado, en función de lo cual se decide si el paciente necesita o no ser optimizado. Además, durante esta valoración preoperatoria, los pacientes reciben la información que demanden acerca del manejo perioperatorio y de los riesgos que implica el someterse a una anestesia.

En la valoración preoperatoria se realiza una aproximación al manejo anestésico que se adoptará con cada paciente. Si dicho plan anestésico incluye la utilización de un DSG, algunos aspectos de la historia médica del paciente y de su exploración física cobran especial relevancia (27):

- Riesgo de broncoaspiración del paciente → Es condición indispensable interrogar a los pacientes acerca de enfermedades del aparato digestivo alto, consumo de medicación que pueda enlentecer el vaciado gástrico y tiempos de ayunas. También es importante considerar la posición quirúrgica así como la duración estimada de la misma.
- Patología de las vías respiratoria → La patología extraglottica que puede dificultar la colocación de las ML y/o interferir con su funcionamiento es muy amplia (limitaciones para la apertura bucal, paladar ojival, torus palatinos, hipertrofia lingual o amigdalas, traumatismos o tumoraciones orofaríngeas, osteofitos cervicales, rigidez o inestabilidad de la columna cervical, anomalías congénitas...). La patología subglótica, aunque no impide la correcta inserción de las ML, sí que puede alterar su función (laringomalacia, estenosis o tumores subglóticos, fibrosis pulmonar, asma, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumotórax a tensión...).

La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no suele impedir el funcionamiento adecuado del dispositivo (27).

- Exploración física → Debe realizarse un examen exhaustivo de la VA que incluya la apertura bucal, la topografía de la cavidad oral, el estado de dentición y la movilidad cervical. También deben realizarse pruebas que permitan predecir una posible IT difícil, como la clasificación de Mallampati (71), el movimiento atlanto-occipital (72) o la distancia tiromentoniana. De igual modo, las pruebas para predecir una posible ventilación con mascarilla facial difícil también son útiles (73).

En la valoración preoperatoria también se define si el paciente se beneficiaría de recibir premedicación. Aunque la medicación ansiolítica no es estrictamente necesaria cuando se emplean DSG, bien es cierto que permite disminuir la dosis requerida de agentes anestésicos inductores para la inserción del dispositivo. Existen datos que indican que el midazolam (74,75) y la clonidina (76,77) mejoran las condiciones de inserción de los DSG.

Dadas las distintas opciones de ML disponibles en la actualidad, el anestesiólogo debe decidir qué modelo es el más indicado para cada paciente. Inicialmente el DSG estándar era la ML-Clásica; sin embargo, con el paso de los años, la ML-ProSeal ha ido poco a poco ocupando este lugar, aunque es posible que la ML-Supreme acabe por arrebatárselo si se confirma su superioridad.

5.2. Medidas antes de la inserción de las mascarillas laríngeas

Es necesario estar familiarizado con estos dispositivos y conocer las precauciones que se deben adoptar antes de hacer uso de ellos. Tal y como se refiere en el manual de instrucciones del fabricante (58,62), estas precauciones consisten en:

- Los dispositivos se deben almacenar en un entorno fresco y oscuro, evitando la luz solar directa o las temperaturas extremas.

Revisión bibliográfica

- Los dispositivos dañados o cuyo envase estuviese abierto no se deben emplear.
- Los dispositivos no se deben sumergir en líquido ni ser humedecidos antes de su utilización.
- Se deben emplear exclusivamente las maniobras de uso recomendadas para cada dispositivo.
- Se deben llevar guantes durante su preparación y su inserción para reducir al mínimo la contaminación de la VA.
- Se debe aplicar lubricante inmediatamente antes de la inserción para evitar que éste se seque. El lubricante se aplica únicamente en la superficie posterior del manguito desinflado para evitar que bloquee la apertura de la VA o que sea aspirado por el paciente. No es necesario extender el lubricante sobre la superficie de la mascarilla.
- No se debe intentar introducir un dispositivo cuyo manguito no esté desinflado por completo.
- Se debe emplear únicamente jeringa con punta cónica luer estándar para inflar/desinflar las mascarillas.
- Se deben retirar todas las dentaduras postizas extraíbles antes de insertar cualquier dispositivo.
- No se debe usar una fuerza excesiva al insertarlos para evitar posibles traumatismos.
- La inserción incorrecta de estos dispositivos puede provocar una VA poco fiable u obstruida.
- No se debe inflar el manguito por encima de 60 cm H₂O para evitar una posición incorrecta de la ML y una posible morbilidad faringo-laríngea (irritación de garganta, disfagia, isquemia mucosa y lesión nerviosa).
- Pueden producirse laringoespasmos en pacientes anestesiados de forma demasiado ligera durante la estimulación quirúrgica o si las secreciones bronquiales irritan las cuerdas vocales. Se debe buscar y tratar la causa

subyacente, siendo recomendable retirar la mascarilla exclusivamente si los reflejos protectores de la VA son competentes.

- Si no se resuelve el problema con la VA o no es apropiada la ventilación, se debe retirar el dispositivo y establecer la VA por otros medios.
- No se debe tirar ni emplear una fuerza excesiva al manipular la línea de inflado. No se debe intentar extraer el dispositivo tirando de la línea de inflado.
- Los dispositivos se deben manipular con sumo cuidado pues, excepto la ML-Supreme, están fabricados con materiales que pueden desgarrarse o perforarse por lo que se deben evitar los objetos punzocortantes.
- Se debe seguir un proceso de manipulación y eliminación según las indicaciones para productos que suponen un riesgo biológico, de acuerdo con todas las normativas locales y nacionales.

Antes de utilizar cualquier ML, se debe someter a unas pruebas de funcionamiento, durante las cuales se evitará en todo momento una posible contaminación del mismo. Superar todas estas pruebas de funcionamiento es condición indispensable para que la ML pueda usarse en condiciones de seguridad (58,62).

En primer lugar, se debe realizar una minuciosa inspección visual de todos los componentes de la ML. Se debe examinar tanto la superficie exterior como el interior del tubo aéreo y del tubo de drenaje, en busca de posibles desperfectos (cortes, desgarros, arañazos, acodamientos...). Se debe valorar la transparencia de los tubos y retirar toda partícula suelta, por pequeña que sea, que pueda bloquearlos. Se debe confirmar que el conector universal de 15 mm se acopla adecuadamente al extremo proximal del tubo aéreo.

En segundo lugar, se deben llevar a cabo unas pruebas de rendimiento del dispositivo. Se debe desinflar por completo el manguito y confirmar que no se vuelve a inflar espontáneamente. Posteriormente, se debe inflar el manguito con un volumen de aire que supere en un 50% el máximo volumen de inflado

recomendado para corroborar su simetría y descartar la presencia de fugas. En el caso de ML con canal de drenaje, se debe examinar el interior del canal de drenaje mientras el dispositivo está sobre-inflado en un 50% para descartar así que el tubo se colapse o esté perforado.

5.3. Medidas antes de la inserción de la mascarilla laríngea ProSeal

La ML-ProSeal se considera de elección frente a la ML-Clásica cuando se busca un mejor sellado, una mayor protección de la VA y un acceso al aparato digestivo. Antes de hacer uso de este dispositivo, es preciso conocer una serie de advertencias asociadas a su utilización, tal como señala el fabricante en su manual de instrucciones (58):

- La ML-ProSeal no protege de los efectos de la regurgitación y la broncoaspiración.
- La colocación de una sonda gástrica no descarta la posibilidad de regurgitación e incluso puede aumentarla ya que puede anular la función del EEI.
- En pacientes en ayunas con riesgo elevado de retención del contenido gástrico, es preciso adoptar medidas profilácticas para vaciar el contenido estomacal y administrar tratamiento antiácido.
- En pacientes con traumatismos orofaríngeos graves, la ML-ProSeal sólo debe utilizarse si todas las demás alternativas para establecer una VA han fracasado.
- El dispositivo interacciona con los campos magnéticos, por lo que no se aconseja su uso en el entorno de la resonancia magnética.

Cada dispositivo de ML-ProSeal se suministra con una tarjeta de registro de usos, en la que se apuntan el número y la fecha de utilización. La cumplimentación de esta tarjeta de registro valida la garantía del dispositivo hasta los 40 usos. Entre una y otra aplicación, se debe limpiar el dispositivo

evitando utilizar agentes germicidas, desinfectantes o productos químicos que puedan ser absorbidos por el material con el que está fabricado la ML-ProSeal. Dicha exposición podría dar lugar a su deterioro precoz así como a la aparición de graves quemaduras tisulares en los pacientes. Tras la limpieza, se debe esterilizar la ML-ProSeal en autoclave de vapor.

Antes de introducir una ML-ProSeal, es necesario comprobar que el tamaño del dispositivo se adecúa al paciente. El juicio clínico es imprescindible para una correcta selección del tamaño apropiado. El fabricante recomienda seleccionar el tamaño basándose en el peso del paciente (< 5 kg emplear nº 1, entre 5-10 kg emplear nº 1^{1/2}, entre 10-20 kg emplear nº 2, entre 20-30 kg emplear nº 2^{1/2}, entre 30-50 kg emplear nº 3, entre 50-70 kg emplear nº 4, entre 70-100 kg emplear nº 5), aunque en la mayoría de trabajos publicados el tamaño se escoge en función del sexo del paciente (en mujeres se usa el nº 4 y en hombres se emplea el nº 5). Además, es importante disponer de otra ML-ProSeal de repuesto preparada para su uso inmediato y, siempre que sea posible, de otra ML de otro modelo de tamaño diferente.

La ML-ProSeal puede introducirse empleando la técnica estándar de inserción (primer o segundo dedo en función del acceso al paciente), con ayuda del dispositivo introductor (preferible para los dispositivos de tamaño nº 1 a nº 2^{1/2}) o guiada sobre una sonda elástica. En cualquier caso, la técnica de inserción de la ML-ProSeal tiene el propósito de evitar que el extremo distal del manguito penetre en la vallécula o en la apertura glótica o que quede atrapado contra la epiglotis o contra los cartílagos aritenoides. Para conseguir tal fin, es necesario que el manguito adopte una forma de cuña con el desinflado y que se mantenga presionado contra la pared posterior de la faringe, presionando el tubo en dirección craneal durante toda la maniobra de inserción del dispositivo.

Se han detectado algunas imperfecciones en relación a la utilización de la ML-ProSeal. Algunas publicaciones muestran que la epiglotis ocupa la cazoleta del DSG con más frecuencia con la ML-ProSeal en relación a la ML-Clásica,

aunque este hecho no parece que dificulte una adecuada ventilación pues tanto la incidencia de obstrucción de la VA (66,68,78) como el intercambio gaseoso (78) son similares para ambos dispositivos. Así mismo, los estudios publicados también concluyen que la activación de los reflejos protectores de la VA es más frecuente con la ML-ProSeal que con la ML-Clásica (78,79).

También existen evidencias de que el manguito distal de la ML-ProSeal queda colocado en la hipofaringe en el 96% de las ocasiones, aunque en un 2%-9% de los pacientes el EES queda abierto (67,68,78,79), si bien la importancia clínica de este hallazgo es desconocida. Las presiones máximas en VA mantenidas en el tiempo y/o las presiones negativas intraabdominales pueden influenciar la relación anatómica que se establece entre la hipofaringe y el manguito distal.

5.4. Medidas antes de la inserción de la mascarilla laríngea Supreme

La ML-Supreme es un dispositivo que, a pesar de llevar tan sólo 10 años en el mercado, se ha visto que es seguro y eficaz como DSG independiente, aunque la relevancia clínica de las ventajas que pueda aportar sobre la ML-ProSeal todavía no está del todo establecida. Previo a la utilización de este dispositivo, se deben conocer las advertencias asociadas a su uso que señala el fabricante en su manual de instrucciones (62):

- No se sabe si la ML-Supreme protege siempre de la broncoaspiración, aún estando bien fijada, a pesar de que existen casos clínicos con resultados positivos.
- La colocación de una sonda gástrica no descarta que se produzca broncoaspiración si el dispositivo no está bien colocado.
- La ML-Supreme puede no ser eficaz en pacientes con disminución de la distensibilidad pulmonar, pues la presión positiva necesaria en VA podría superar la presión de sellado.

- No se debe introducir una sonda gástrica a través del canal de drenaje en caso de patología esofágica conocida o sospechada.
- Existe un riesgo teórico de provocar edema o hematoma si se succiona directamente desde el extremo del tubo de drenaje.

La ML-Supreme se suministra estéril para un único uso, tras el cual debe desecharse. Este dispositivo no está concebido para limpiarse, desinfectarse o reesterilizarse, y tampoco cuenta con métodos validados para tal fin. Su reutilización indebida puede disminuir su rendimiento con pérdida de su funcionalidad y, además, también puede ocasionar una exposición del paciente a patógenos víricos, bacterianos, micóticos o priónicos que den lugar a una infección cruzada.

Antes de la inserción de la ML-Supreme, hay que seleccionar un tamaño del dispositivo apropiado para el paciente. Al igual que con la ML-ProSeal, en el caso de la ML-Supreme el fabricante también recomienda elegir el tamaño según el peso del paciente (< 5 kg emplear nº 1, entre 5-10 kg emplear nº 1^{1/2}, entre 10-20 kg emplear nº 2, entre 20-30 kg emplear nº 2^{1/2}, entre 30-50 kg emplear nº 3, entre 50-70 kg emplear nº 4, entre 70-100 kg emplear nº 5). A modo de normal general, se puede decir que el dispositivo de primera opción en mujeres es el nº 4 y en hombres es el nº 5.

La ML-Supreme se introduce presionando su punta distal contra el paladar duro. El dispositivo se debe deslizar hacia dentro con una trayectoria ligeramente diagonal, realizando un giro con la mano que se traduzca en un movimiento circular del dispositivo para poder seguir la curvatura detrás de la lengua. Se debe encontrar resistencia cuando el extremo distal del dispositivo alcance el EES.

Una vez colocada y fijada la ML-Supreme e inflado su manguito hasta la presión recomendada, hay que fijarse en la distancia que queda entre la lengüeta de fijación y el labio superior del paciente (Fig. 24). Si dicha distancia es menor de 0,5 cm, el tamaño del dispositivo sería demasiado pequeño para el

Revisión bibliográfica

paciente por lo que se debería cambiar por un dispositivo de tamaño superior. Si dicha distancia supera los 2,5 cm, el tamaño apropiado del dispositivo para el paciente sería un número inferior. Determinar el tamaño apropiado de la ML-Supreme de esta forma implica la disponibilidad de dispositivos de los tres tamaños antes de la inducción anestésica.



Fig. 24. La lengüeta de fijación de la ML-Supreme debe quedar a 1-2 cm del labio superior del paciente.

La decisión de cambiar a un dispositivo de otro tamaño depende de la calidad de la VA, la estabilidad del dispositivo y la presión de sellado alcanzada, aunque en general los resultados obtenidos con el dispositivo del nº 4 son buenos siempre y cuando no se supere una presión de 60 cm H₂O dentro del manguito. El volumen de aire necesario para alcanzar dicha presión se relaciona directamente con el tamaño corporal del paciente. Aún así, en caso de que se tengan dudas, se puede realizar una aproximación al tamaño idóneo de la ML-Supreme sujetando el dispositivo contra el lateral de la cara del paciente en la posición correspondiente.

Si bien la ML-Supreme puede presentar ventajas frente a la ML-ProSeal en cuanto a la facilidad para su inserción y a la aparición de complicaciones, se

ha visto que la presión de fuga orofaríngea es inferior para la ML-Supreme que para la ML-ProSeal (80,81), aunque todavía no está clara la trascendencia clínica de este hallazgo puesto que ambos dispositivos se han empleado con seguridad en intervenciones de cirugía laparoscópica (82–84). Estudios previos muestran que la ML-Supreme causa menos lesiones faringo-laríngeas que la ML-ProSeal en pacientes pediátricos (85).

La ML-Supreme contiene di(2-etilhexil)ftalato. Los productos que contienen ftalatos únicamente se deben utilizar de forma temporal en recién nacidos, lactantes, mujeres embarazadas y mujeres en período de lactancia ya que se trata de compuestos que podrían resultar tóxicos para la función reproductora. En el estado actual del conocimiento científico, no es posible excluir riesgos para bebés prematuros de sexo masculino en caso de exposición o aplicación prolongadas (62).

5.5. Mascarillas reutilizables vs. mascarillas desechables

En la elección del tipo de mascarilla se debe considerar así mismo si el dispositivo será reutilizado o desechado. Los defensores de los dispositivos reutilizables hablan de aspectos de coste-efectividad. Así, en el caso de los DSG reutilizables como la ML-ProSeal, los autores recomiendan que el proceso de limpieza y desinfección se realice de manera sistematizada, tanto en la fase de limpieza manual como en la fase de esterilización en el autoclave. Se debe seguir una sistemática que, además de evitar sustancias químicas irritantes para la piel y las mucosas, asegure la trazabilidad del dispositivo y el número de ciclos de autoclave. Los fabricantes recomiendan un máximo de 40 usos, aunque se ha mostrado que el dispositivo puede funcionar correctamente y puede ser seguro hasta en 80-100 usos. Autores como Brimacombe sugieren que un dispositivo reutilizable deberá ser desechado siempre que falle en las comprobaciones previas a su uso, si en la fase de limpieza ha sido expuesto a

irritantes químicos o si ha sido empleado en pacientes con enfermedades por priones (27). En este sentido, ninguna de estas precauciones tiene lugar en el caso de la ML-Supreme debido a su carácter desechable.

6. TÉCNICAS ANESTÉSICAS PARA LA INSERCIÓN DE LAS MASCARILLAS LARÍNGEAS

El fármaco ideal para realizar una inducción anestésica que permita alcanzar las condiciones óptimas para la colocación de las ML sería aquel agente que posibilite la pérdida de la conciencia, la relajación mandibular y la abolición de los reflejos de la VA superior en un período corto de tiempo y sin provocar un importante compromiso cardiorrespiratorio (27). Idealmente, dicho agente inductor debería interferir lo menos posible con la fiabilidad de los métodos de monitorización de la profundidad anestésica (10).

Si bien el agente perfecto todavía no existe, los fármacos inductores que se emplean con mayor frecuencia son el propofol como representante de los agentes intravenosos y el sevoflurano como representante de los agentes inhalatorios (27). Al revisar la bibliografía acerca de la inducción anestésica para la correcta colocación de los DSG, se puede concluir que con ambos fármacos se consiguen unas condiciones de inserción similares en un período de tiempo equiparable (11–15), e incluso en algunos estudios se sugiere que el sevoflurano probablemente proporcione mayor estabilidad hemodinámica (14,16,17).

Muchos autores, con el fin de disminuir las dosis del agente inductor principal para minimizar sus posibles efectos adversos y a la vez mejorar las condiciones de inserción, asocian otros fármacos co-inductores como los opiáceos.

6.1. Inducción inhalatoria para la inserción de las mascarillas laríngeas

6.1.1. Agentes anestésicos inhalatorios

Los agentes anestésicos inhalatorios son sustancias que, administradas por vía pulmonar, son capaces de inducir o mantener un estado de anestesia general. Los anestésicos inhalatorios que se utilizan a día de hoy pueden ser agentes gaseosos como el óxido nitroso o líquidos volátiles como el sevoflurano y el desflurano. Entre ellos, el mejor agente inhalatorio para realizar una inducción anestésica es el sevoflurano (27). La anestesia inhalatoria tiene como fin el transporte del gas anestésico desde el vaporizador hasta la VA del paciente, para que desde allí pueda entrar al torrente sanguíneo y así ser distribuido por todos los tejidos del organismo, incluido el cerebro ya que es el órgano diana de estos agentes (Fig. 25).

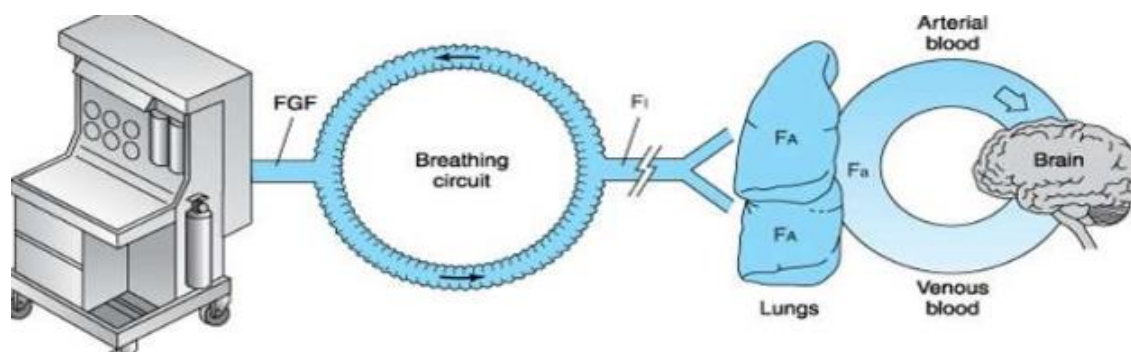


Fig. 25. Anestesia inhalatoria

Para que el gas anestésico pueda moverse de un compartimento a otro, es necesaria la existencia de un gradiente en la presión parcial (P_p) del gas entre dos fases distintas. Tal gradiente determina la dirección en que difunde el gas. Así, el gas difundirá desde el compartimento en el que la P_p sea mayor hacia el compartimento en el que la P_p sea menor. Cuando la P_p del gas sea igual en ambas fases, no existirá paso del gas entre una y otra. Se habla entonces de que el gas ha alcanzado su estado de equilibrio entre las dos fases.

El movimiento de los gases anestésicos de un compartimento a otro durante la inducción inhalatoria sigue el modelo de cisternas de Mapleson (Fig.

Revisión bibliográfica

26). En todo este proceso de transporte gaseoso hay que considerar diversos factores que pueden afectar a la fracción inspiratoria (FI), a la fracción alveolar (FA) y a la fracción arterial (Fa) de agente anestésico, ejerciendo una gran influencia sobre la velocidad a la que tiene lugar la inducción inhalatoria de la anestesia.

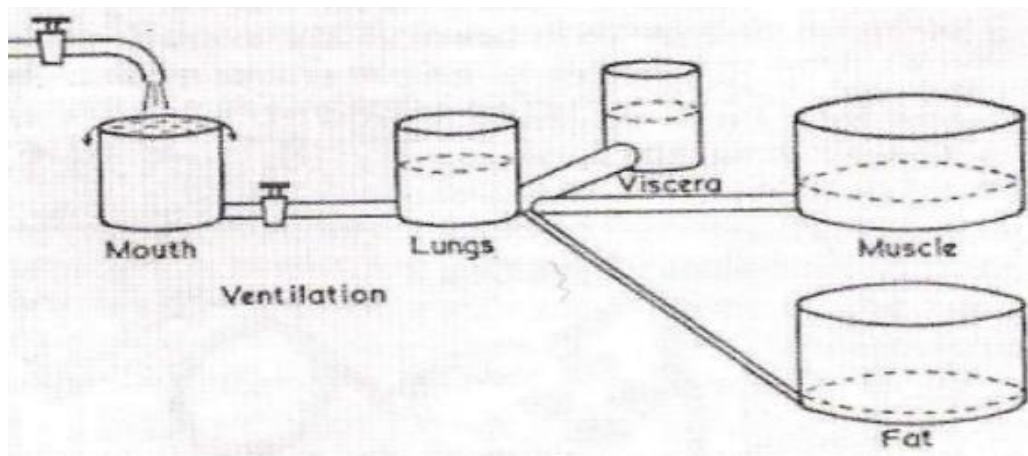


Fig. 26. Modelo hidráulico de Mapleson

En primer lugar, la FI de un agente anestésico puede aumentarse si se incrementa su dosificación abriendo el dial del vaporizador y/o aumentando el flujo de gas fresco. Se crea así un gradiente en la Pp del agente inhalatorio entre la mascarilla facial y la VA que va a favorecer la entrada del gas anestésico. Este concepto puede trasladarse a la práctica diaria con la oclusión del circuito anestésico que se realiza mediante una válvula, la palma de la mano o alguna superficie para cebar el circuito con el agente anestésico, consiguiéndose así un efecto de sobre-presión que disminuye los tiempos de inducción inhalatoria (86). Otros factores que pueden afectar a la FI de agente anestésico serían su posible absorción por parte de alguno de los componentes del respirador y el volumen del circuito de ventilación.

En segundo lugar, los factores que determinan la FA de agente anestésico pueden agruparse en tres categorías:

- Ventilación alveolar (V_A). La V_A es el principal factor determinante de la velocidad a la que el agente anestésico pasa desde la VA hasta los

alvéolos y constituye el mecanismo responsable del reemplazamiento de la parte de agente anestésico que se vaya absorbiendo. La V_A se define como la diferencia entre la ventilación pulmonar y la ventilación del espacio muerto. Los cambios en la V_A provocan cambios en el mismo sentido de la concentración alveolar del agente anestésico y, por consiguiente, hacen que varíe también en el mismo sentido la velocidad de la inducción inhalatoria. Así, la hiperventilación alveolar da lugar a un incremento de la concentración alveolar del gas inductor, de modo que se consigue así que la inducción inhalatoria sea más rápida.

- Captación. La captación de un agente inhalatorio se define como su paso desde los alvéolos hasta la sangre. Cuanto menor sea la captación de un agente inhalatorio, mayor será su P_p alveolar. La P_p en el alvéolo es directamente proporcional a la P_p en la sangre y, en última instancia, en el cerebro. Por tanto, cuanto menor sea la captación de un agente inhalatorio, mayor será su P_p en el cerebro, por lo que la velocidad de la inducción inhalatoria será mayor.

En condiciones normales, los agentes inhalatorios no muestran limitación alguna para atravesar la membrana alvéolo-capilar. Por ello, la velocidad a la que ocurre la captación de los gases anestésicos depende de su solubilidad en sangre, del gradiente de P_p entre el alvéolo y la sangre venosa pulmonar, y del flujo sanguíneo pulmonar.

- SOLUBILIDAD. Una vez que se alcanza el estado de equilibrio entre dos fases, no existe diferencia entre las P_p del gas aunque puede haber discrepancias entre las concentraciones del gas en cada fase. Así pues, la solubilidad se define como la relación entre las concentraciones del gas anestésico en dos fases en estado de equilibrio. La solubilidad se expresa mediante los coeficientes de partición, pues este método permite expresar la afinidad relativa del agente anestésico por cada fase. De este modo, el coeficiente

de partición sangre/gas se define como la proporción de anestésico inhalatorio que se encuentra en la fase sanguínea cuando se administra el agente anestésico a 1 atmósfera de presión y a 37 °C de temperatura en la fase gaseosa.

En el caso del sevoflurano, el coeficiente de partición sangre/gas es de 0,65 lo que significa que, cuando se alcance el equilibrio entre ambas fases, la concentración del sevoflurano en sangre será 0,65 veces la concentración del sevoflurano en el alvéolo, o dicho de otro modo, la sangre contendrá el 65% del sevoflurano que el alvéolo. Al ser un gas poco soluble, habrá una mínima cantidad de sevoflurano disuelta en sangre cuando las Pp de alvéolo y sangre se igualen.

Cuanto menos soluble en sangre sea un agente anestésico, menor será su coeficiente de partición sangre/gas, menor será su concentración en sangre respecto al alvéolo en equilibrio y menor será su captación, lo que permitirá una inducción inhalatoria más rápida.

- GRADIENTE DE Pp VENO-ALVEOLAR. Con el inicio de la administración de un agente anestésico, se va a generar un gradiente entre su Pp en el alvéolo y su Pp en la sangre venosa pulmonar que va a favorecer la difusión del agente anestésico a través de la membrana alvéolo-capilar desde el alvéolo hacia la sangre, la cual lo va a transportar hasta los tejidos corporales.

El paso del agente anestésico desde la sangre hacia los tejidos corporales depende de la solubilidad del gas en el tejido (coeficiente de partición tejido/sangre), del gradiente de Pp entre la sangre arterial y los tejidos, y del flujo sanguíneo tisular. En función de ello, los tejidos se clasifican en cuatro grupos: tejidos muy perfundidos (cerebro, corazón, riñón, lecho esplácnico,

hígado y órganos endocrinos), son órganos de pequeño volumen, con una solubilidad moderada y que reciben mucho flujo sanguíneo; tejidos moderadamente perfundidos (músculos y piel), son órganos de mayor volumen pero que reciben menos aporte sanguíneo; tejidos poco perfundidos (grasa), reciben aún menos perfusión; tejidos pobremente perfundidos (huesos, ligamentos y cartílagos), tiene una captación muy reducida. El estado de equilibrio se alcanza con rapidez en el grupo de tejidos muy perfundidos. Los músculos y la piel tardan algo más en saturarse y van a constituir el principal lugar de almacenamiento del agente inhalatorio.

La sangre venosa que retorna al corazón procedente de todos tejidos atraviesa nuevamente la circulación pulmonar, pero en esta ocasión lo hace con cierta cantidad de agente anestésico, lo que va a provocar que el gradiente de Pp veno-alveolar disminuya.

Con el paso de los ciclos cardíacos, a medida que el gradiente de Pp veno-alveolar se reduce, la velocidad de difusión del agente anestésico desde el alvéolo hacia la sangre venosa pulmonar también disminuye. Cuanto menor sea la diferencia de Pp veno-alveolar, menor será su captación y más rápida será la inducción inhalatoria.

- FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR. Descensos del flujo de sangre pulmonar dificultan la captación de los agentes anestésicos, por lo que aceleran la velocidad de la inducción inhalatoria.
- Concentración. Según el “efecto de concentración”, al aumentar el aporte del agente inhalatorio que se está administrando al paciente, su concentración alveolar aumenta más de lo que cabría esperar. Para explicarlo, pongamos como ejemplo un agente inhalatorio con una absorción del 50% de su contenido alveolar. Al administrar dicho agente

inhalatorio al paciente con una FI del 40%, su concentración alveolar tras haberse absorbido la mitad será de 20 partes de agente inhalatorio en 80 partes de gas (25%). Cuando la concentración inspiratoria de dicho agente inhalatorio se duplica (FI del 80%), su concentración alveolar tras haberse absorbido la mitad será de 40 partes de agente inhalatorio en 60 partes de gas (67%). Este efecto concentrador se hace más evidente cuando se emplean grandes dosis de gases anestésicos.

Existe otro fenómeno que, si bien parece ser menos relevante, también aumenta la concentración alveolar del agente inhalatorio y que se conoce como “efecto de segundo gas”. El fundamento de este efecto es el hecho de que el flujo de gas que pasa de los alvéolos a la circulación pulmonar durante la inducción es superior al flujo de gas en sentido inverso. Debido a ello, el volumen pulmonar disminuye proporcionalmente, lo que hace que los gases que contiene en su interior se concentren. Este fenómeno es pasajero y cesa cuando se alcanza el estado de equilibrio.

Ya sea consecuencia de uno u otro fenómeno, aumentar la concentración alveolar de agente anestésico va a posibilitar acelerar la velocidad de la inducción inhalatoria.

Por último, los factores que determinan la Fa de agente anestésico serían todas aquellas situaciones que puedan alterar la relación ventilación/perfusión ya que se acompañan de una captación del agente inhalatorio menor de lo esperable.

El comportamiento de los gases anestésicos durante una inducción inhalatoria puede expresarse mediante la relación entre la FA y la FI (FA/FI). Tal comportamiento queda reflejado en una gráfica cuyo eje X simbolice el tiempo y cuyo eje Y signifique el valor de la Pp del agente inhalatorio en diversos tejidos (Fig. 27), dando lugar a una curva en la que pueden distinguirse tres integrantes principales (87,88). La primera fase se corresponde con la llegada del agente inhalatorio a los alvéolos (“wash in”), dando lugar a

una curva con un ascenso rápido. La segunda fase, con aspecto de pseudomeseta, refleja la compensación que se produce entre la V_A y el gasto cardíaco, pues el uno hace que aumente la P_p alveolar del agente inhalatorio mientras que el otro hace que disminuya. La tercera fase, representada globalmente como una cola ascendente, cuenta a su vez con tres elevaciones con constantes de tiempo diferentes: la primera elevación se debe a la llegada del agente inhalatorio al grupo de tejidos muy perfundidos, cuya constante de tiempo varía entre 1,5 y 4 minutos; la segunda elevación simboliza la saturación de los músculos y la piel por el agente inhalatorio, cuya constante de tiempo oscila entre 1 y 3 horas; la última elevación representa la impregnación grasa del agente inhalatorio y su constante de tiempo es tan prolongada que prácticamente se puede considerar como un lavado infinito.

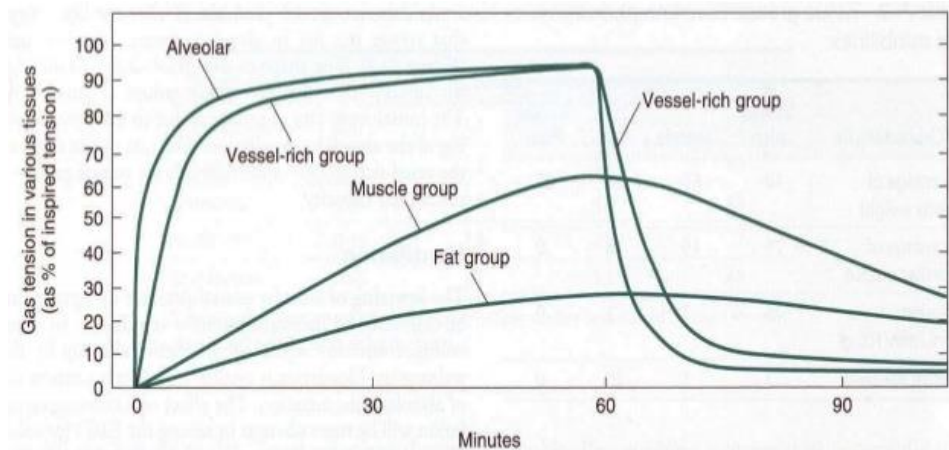


Fig. 27. Evolución de la presión parcial de gas anestésico en diferentes tejidos

6.1.2. Propiedades físico-químicas del sevoflurano (Fig. 28)

El sevoflurano es un agente inhalatorio halogenado que se fabrica como un líquido volátil, incoloro, no inflamable, no explosivo y con un olor muy característico. Es estable a temperatura ambiente y, puesto que su punto de ebullición a 760 mmHg está en 58,6 °C y su presión de vapor a 20 °C es de 157 mmHg, se puede utilizar con los vaporizadores habituales (89). Tiene un peso

molecular de 200 Da y una gravedad específica a 20 °C de 1520-1525. Carece de aditivos o estabilizadores químicos y es un compuesto no acre.

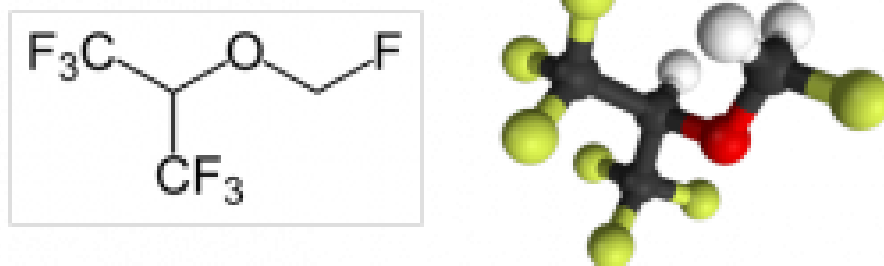


Fig. 28. Sevoflurano

El sevoflurano se degrada en presencia de las bases fuertes contenidas en los absorbentes de dióxido de carbono como la cal sodada, especialmente ante el empleo de flujos de gas fresco bajos, tiempos de anestesia prolongados, altas concentraciones de sevoflurano, altas temperaturas y absorbentes de dióxido de carbono demasiado secos. Esta degradación se produce a través de dos vías (90):

- El primer mecanismo de degradación da lugar a la formación de productos conocidos como compuesto A (pentafluoro-isopropenil-fluorometil-eter) y compuesto B (pentafluorometoxi-isopropil-fluorometil-eter). Existen evidencias de que el compuesto A es un metabolito nefrotóxico a nivel de los túbulos proximales de los riñones de las ratas (91,92). Sin embargo, los trabajos realizados en humanos no han sido capaces de demostrar dicha nefrotoxicidad, por lo que todavía no están del todo claras las implicaciones clínicas sobre la función renal que ello podría conllevar.
- La segunda ruta de degradación origina hexafluoro-isopropanol (HFIP) y formaldehído. El HFIP es un compuesto inactivo que se conjuga con el ácido glucurónico para poder ser eliminado a través de los riñones. El

formaldehído, durante su proceso de descomposición, puede favorecer la formación de monóxido de carbono y ser irritante a nivel respiratorio.

En 1.996 se vio que el sevoflurano también podía degradarse a fluoruro de hidrógeno debido a una serie de impurezas presentes durante el proceso de fabricación, pudiendo producir irritación y quemaduras en la mucosa respiratoria que en cuestión de minutos daban lugar a una hemorragia pulmonar (93). Tras retirar dichas impurezas del proceso de fabricación y, además, añadir agua al producto final (94), parece que el problema ya se ha solucionado.

El sevoflurano presenta una CAM para la incisión quirúrgica de 2,1% para un adulto de edad media (90), si bien este valor se puede alterar ante distintas circunstancias. La CAM disminuye un 6% por cada década de edad (95) y un 50% cuando se asocia óxido nitroso al 65% a la mezcla de gases inspirados (96). Otras situaciones que disminuyen el valor de la CAM son el embarazo, la hipotermia, la hiponatremia, la hipoxemia, la hipotensión o el abuso de alcohol. En cambio, la CAM no se modifica con el sexo o el peso del paciente, así como tampoco se ve afectada por el tiempo de anestesia, alteraciones del potasio o alteraciones tiroideas.

El sevoflurano presenta un coeficiente de partición sangre/gas de 0,63-0,69. Esto significa que para que se equilibren sus Pp a nivel alveolar y arterial hace falta que se disuelva una escasa cantidad de sevoflurano en la sangre, lo que hace posible un rápido ascenso en la relación FA/FI. Gracias a esta baja solubilidad en sangre, a su agradable olor y a su bajo efecto irritante sobre el aparato respiratorio, el sevoflurano es un buen fármaco para la inducción anestésica inhalatoria (27,89), tanto en adultos como en pacientes infantiles. La baja solubilidad en sangre del sevoflurano es también responsable de la rápida eliminación del gas a través de los pulmones, pero parece que esta habilidad para conseguir educciones rápidas podría asociarse con una mayor incidencia

Revisión bibliográfica

de delirio, lo que podría minimizarse con el uso de dexmedetomidina o de fentanilo (97).

Se desconoce la unión a proteínas plasmáticas del sevoflurano, aunque los estudios realizados con pacientes en tratamiento con fármacos que tienen una alta unión a proteínas, como la fenitoína, no han mostrado resultados inapropiados (90). La gran mayoría del sevoflurano es eliminado a través de los pulmones (95%-98%), pero una pequeña parte puede ser metabolizada por el hígado a través de la isoforma 2E1 del citocromo P-450, dando lugar a la formación de fluoruros inorgánicos y de metabolitos orgánicos como el HFIP. La exposición crónica a etanol induce la expresión de la isoforma 2E1 del citocromo P-450 (90).

Aunque hasta un 3,5% de la dosis de sevoflurano puede ser eliminada a través de la orina, la mayoría de trabajos publicados no han podido demostrar una asociación entre la utilización de sevoflurano y la aparición de efectos nefrotóxicos. Sin embargo, la descripción de algún caso aislado de desarrollo de insuficiencia renal leve tras el uso de sevoflurano (98) ha motivado a la organización americana Food and Drug Administration (FDA) a recomendar la adopción de algunas precauciones al utilizar sevoflurano, sobre todo en pacientes con patología renal previa (emplear un flujo de gas fresco de al menos 1 L/min para exposiciones de hasta 1 hora y de al menos 2 L/min para exposiciones que superen dicho tiempo).

Las propiedades farmacodinámicas del sevoflurano permiten que, tras modificar su concentración inspiratoria, rápidamente aparezcan cambios en la profundidad anestésica (90). De este modo, se puede llevar a cabo una inducción anestésica con un mínimo de movimientos de excitación o de signos de irritación de la VA superior y sin evidencias de una estimulación excesiva del SNC o de secreciones en el árbol traqueobronquial. No se han descrito indicaciones ni contraindicaciones específicas sobre la premedicación que debe o no debe asociarse al sevoflurano (90), sino que tal decisión queda a discreción

del anestesista. Durante la fase de inducción anestésica, la tasa de aparición de eventos adversos es $> 1\%$. Los eventos adversos “posibles o probables” a la utilización del sevoflurano durante la fase de inducción anestésica y su incidencia según la edad del paciente son (90):

- Población adulta:
 - Sistema respiratorio: laringoespasma 8%, obstrucción aérea 8%, tos 5%, respiración mantenida 5%
 - Sistema nervioso: agitación 7%
 - Sistema cardiovascular: bradicardia 5%, hipotensión 4%, taquicardia 2%
- Población pediátrica:
 - Sistema nervioso: agitación 15%
 - Sistema cardiovascular: taquicardia 6%, hipotensión 4%
 - Sistema respiratorio: tos 5%, respiración mantenida 5%, laringoespasma 3%, apnea 2%
 - Sistema digestivo: incremento de la salivación 2%

Desde el punto de vista anestésico, el sevoflurano está indicado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, tanto en pacientes adultos como en niños y ya sea para cirugías con ingreso o en régimen de CMA. Entre sus contraindicaciones se incluyen la hipertensión intracraneal, la hipovolemia grave y la hipertermia maligna. Sus efectos sobre los sistemas vitales son mayormente depresores:

- A nivel respiratorio, disminuye la ventilación hasta acabar por producir apnea a una CAM de entre 1,5%-2%. Esta depresión de la respiración se debe a la suma de la inhibición de las neuronas medulares que controlan la respiración junto a la reducción de la contractilidad diafragmática. Además, el sevoflurano tiene propiedades broncodilatadoras y atenúa la contracción de la musculatura lisa bronquial que se produce en respuesta a la histamina o a la acetilcolina. De este modo, es un fármaco seguro

para los pacientes asmáticos (99). El sevoflurano produce una inhibición dosis-dependiente de la vasoconstricción pulmonar hipóxica (99).

- A nivel cardiovascular, actúa como depresor dosis-dependiente de la contractilidad cardíaca y disminuye levemente la presión arterial como consecuencia de un descenso en las resistencias sistémicas provocado por una vasodilatación periférica. Sin embargo, no suele ser necesario aplicar ningún tratamiento puesto que el gasto cardíaco se encuentra conservado (99) debido a la reducción de la postcarga izquierda aunque apenas se produzcan cambios en la frecuencia cardíaca, al menos hasta una CAM por debajo del 2%. El sevoflurano no produce síndrome de robo coronario ni activación del sistema nervioso simpático (99). Aunque puede prolongar el intervalo QT y el intervalo QT corregido, no altera las vías de conducción cardíaca normales, de modo que puede usarse con seguridad para realizar procedimientos de electrofisiología cardíaca. El sevoflurano sensibiliza al miocardio ante los efectos arritmogénicos que la adrenalina de administración exógena puede producir.
- A nivel cerebral, actúa como vasodilatador aunque sólo produce un leve aumento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal en situaciones de normocapnia. A bajas concentraciones de sevoflurano se conserva la autorregulación cerebral, pero a grandes concentraciones se puede disminuir dicha capacidad autorregulatoria (100). La utilización de sevoflurano puede asociarse con la aparición de actividad convulsiva y de movimientos distónicos. Parece que disminuye los requerimientos cerebrales de oxígeno y glucosa, por lo que puede considerarse un fármaco neuroprotector cerebral.
- A nivel renal, disminuye el flujo sanguíneo renal y puede producir metabolitos potencialmente nefrotóxicos (compuesto A).
- A nivel digestivo, se considera un fármaco emético.

- A nivel hepático, disminuye el flujo de la vena porta y aumenta el flujo de la arteria hepática, con lo que el flujo sanguíneo global al hígado no se ve afectado así como tampoco su aporte de oxígeno. Puede administrarse en pacientes con un deterioro leve-moderado de la función hepática.
- A nivel neuromuscular, produce la suficiente relajación muscular como para permitir él solo la IT en niños. Por otra parte, potencia la intensidad y la duración de la relajación que producen los relajantes musculares no despolarizantes, posibilitando una disminución de sus dosis durante el mantenimiento de la anestesia, no así durante la fase de inducción. No existen estudios acerca del efecto que el sevoflurano puede ejercer sobre la duración de la relajación muscular producida por la succinilcolina.

6.1.3. Técnicas anestésicas para la inducción inhalatoria e inserción de las mascarillas laríngeas

Desde un punto de vista histórico, la anestesia era en sus inicios únicamente inhalada, perdió popularidad hace varias décadas en favor de los agentes intravenosos pero, actualmente, ha vuelto a resurgir de sus cenizas a raíz del desarrollo de agentes inhalatorios que permiten la práctica de una técnica rápida, efectiva y segura. La técnica anestésica conocida como Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia (VIMA) se refiere a la práctica de un tipo de anestesia general en la que el único agente anestésico utilizado en todas las fases de la misma (inducción, mantenimiento y educación) sea un anestésico inhalatorio. Las ventajas que aporta la VIMA son la reducción de la medicación adyuvante, con la consecuente disminución de sus posibles efectos adversos, el mejor control sobre la profundidad anestésica y la mejor recuperación de la misma, tanto en tiempo como en calidad. Esta nueva práctica es posible sobre todo gracias al sevoflurano ya que, como se ha referido previamente, por sus

características farmacológicas es el mejor agente inhalatorio para llevar a cabo inducciones inhalatorias de calidad.

Previo a la realización de una inducción inhalatoria, se recomienda realizar una buena pre-oxigenación del paciente mediante la administración de oxígeno al 100% a través de una mascarilla facial durante al menos dos minutos. De este modo se consigue un buen nivel de desnitrogenización y se acumula una gran cantidad de oxígeno en el organismo, como mecanismo de reserva en caso de necesidad. Tras ello, se puede proceder a la inducción anestésica en sí, para lo cual existen varios métodos:

- **TÉCNICA A VOLUMEN CORRIENTE.** El paciente respira a volumen corriente a través de la mascarilla facial. A su vez, puede realizarse de dos formas:
 - Se pueden ir haciendo aumentos progresivos cada dos o tres ciclos respiratorios de la FI de sevoflurano a razón de 0,5%. Es una técnica de inducción inhalatoria poco efectiva, muy prolongada y asociada a movimientos de excitación y tos hasta en el 30% de los pacientes.
 - Se puede emplear una concentración alta de sevoflurano desde el principio (entre 6%-8%), asociado o no a óxido nitroso. Una vez que el paciente haya experimentado la pérdida de la conciencia, se disminuye la concentración de sevoflurano.
- **TÉCNICA A TRES CAPACIDADES VITALES.** El paciente realiza varias maniobras de capacidad vital seguidas, habitualmente tres, usándose concentraciones altas de anestésico desde el inicio. En esta técnica no se realiza la saturación previa del circuito anestésico.
- **TÉCNICA A CAPACIDAD VITAL ÚNICA FORZADA.** El paciente realiza una espiración máxima hasta que en sus pulmones sólo quede el volumen residual e, inmediatamente tras ello, se aplica una mascarilla facial conectada a un circuito previamente cebado con el anestésico. El

paciente realiza entonces una inspiración máxima, manteniendo la mezcla gaseosa inhalada el mayor tiempo posible con el objetivo de aumentar la presión alveolar teleinspiratoria del agente anestésico para facilitar su difusión desde el alveolo hacia la sangre. En este tipo de inducción, el sevoflurano se debe emplear a una concentración del 6%, salvo en pacientes de edad avanzada en los que se aconseja usarlo a concentraciones del 4% para mantener la estabilidad hemodinámica. El 60% de los pacientes experimentan una pérdida de la conciencia con una única inspiración máxima; si esto no ocurriese, se debe repetir la maniobra de inspiración profunda. Es, por tanto, el método de inducción inhalatoria más rápido (tiempo de inducción menor a 1 min), más eficaz y con menor tasa de complicaciones asociadas pues también permite disminuir los movimientos de excitación. A partir de los 2-3 minutos el paciente estará en un plano anestésico adecuado que permitirá la colocación de un DSG sin necesidad de relajantes neuromusculares. La curva de aprendizaje de la técnica de inducción inhalatoria a capacidad vital forzada es mayor que la de volumen corriente (101).

Se han desarrollado dispositivos para facilitar la realización técnica de la inducción inhalatoria y, más específicamente, la técnica a capacidad vital única forzada. Entre ellos destaca el Single Breath Induction (SiBI), que básicamente consiste en un conector con accesorios que permiten pre-oxigenar al paciente simultáneamente a la realización del cebado del circuito anestésico (102) (Fig. 29 y Fig. 30). Cuenta con una fuente de oxígeno externa, una bolsa reservorio, una válvula de seguridad, un conector con la pieza en Y del circuito anestésico y una toma para el analizador de gases. Con la utilización del SiBI se evita tener que levantar la mascarilla facial o cambiar el circuito, lo que permite reducir las fugas del agente anestésico. Además, se trata de un dispositivo reutilizable.



Fig. 29. Conector SiBI



Fig. 30. Conector SiBI en condiciones de utilización

Las ventajas que aporta la inducción inhalatoria con sevoflurano son una reducción significativa del consumo anestésico, la eliminación del empleo de relajantes neuromusculares, incluso para realizar la IT, y una mayor estabilidad hemodinámica (14,16,17). Es una técnica rápida, segura y que permite una pronta recuperación de las funciones sensoriales y motoras en caso de que sea necesario interrumpir el procedimiento. Además, puede ser costo-efectiva dependiendo del tipo de cirugía, sobre todo en el ámbito de la CMA.

Los inconvenientes que tiene la inducción inhalatoria son la sensación de agobio que se puede producir en determinados pacientes al fijar la mascarilla facial a la cara del paciente junto a una mayor contaminación ambiental. Sin embargo, actualmente se dispone de diversos métodos de eficacia probada que permiten reducir la contaminación ambiental a niveles muy por debajo de los límites establecidos, entre los que se incluyen el mantenimiento periódico de las máquinas de anestesia, la derivación al exterior de los residuos de los gases

contaminantes, los sistemas de aireación adecuada de los quirófanos, el empleo de flujos de gas fresco bajos o la utilización del conector SiBI.

Aunque puede emplearse en múltiples escenarios, una de las principales aplicaciones de la inducción inhalatoria reside en los pacientes con VAD conocida o sospechada, ya que es una técnica que minimiza la irritación de la VA y la depresión respiratoria al tiempo que permite una rápida reversión de la misma. Ante tales situaciones, se puede aumentar el margen de seguridad para los pacientes empleando la técnica a volumen corriente con oxígeno al 100% e incremento progresivo de la concentración de sevoflurano.

Se ha propuesto la asociación de opioides para mejorar las condiciones de la inducción anestésica. Las concentraciones ideales de los opioides y el momento para su administración dependen del objetivo clínico. El objetivo teórico consiste en reducir la CAM del agente halogenado y, a la vez, acelerar la velocidad de la inducción inhalatoria conservando la estabilidad hemodinámica y consiguiendo una ventilación eficaz. La asociación de opioides no acelera el tiempo de pérdida de consciencia. Los opioides permiten disminuir la CAM del sevoflurano pero, de forma paralela, la acción sinérgica sobre la respiración de los opioides y los agentes halogenados provoca episodios de apnea en algunos pacientes, incluso a pequeñas dosis de opioides. Con concentraciones bajas, los opioides tienen la ventaja de lograr una estabilidad hemodinámica superior y evitar la elevación de la frecuencia cardíaca inducida por la técnica o por la instrumentación de la VA. Cuando las concentraciones de opioides son más elevadas, en un 30% de los pacientes se observa una caída de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Por último, la incidencia de apnea o incluso de cierre de la glotis con altas concentraciones de opioides hace que esta técnica difiera poco de la inducción por vía intravenosa y puede resultar necesario el uso de un relajante neuromuscular.

De la misma manera que se ha referido con anterioridad la existencia de diferentes CAM para objetivos farmacodinámicos específicos como la CAM “for

blunting adrenergic response" (CAM_{BAR}), la CAM de intubación o la CAM de despertar, entre otros, así mismo existe una CAM específica para la inserción de diferentes ML. En este sentido, autores como Kodaka et al. compararon la concentración de sevoflurano necesaria para insertar la ML-Clásica vs. la ML-ProSeal y obtuvieron una concentración tele-espíroria de sevoflurano de 2,36(0,22)% vs. 2,82(0,45)%, respectivamente (21). Un estudio reciente realizado por Zaballos et al. observó que la concentración tele-espíroria de sevoflurano requerida para la inserción de la ML-Supreme en adultos, sin empleo de relajantes neuromusculares, fue de 3,03(0,75)% (23). Aunque hubiera sido esperable que la concentración necesaria para la inserción de la ML-ProSeal y de la ML-Supreme hubiese sido similar, los autores proponen que la pequeña diferencia hallada entre la concentración tele-espíroria de sevoflurano con ambos dispositivos pudiera atribuirse a varios factores, como la selección exclusiva de mujeres, el empleo de una dosis mayor de midazolam y la utilización de ML del nº 3 en el estudio de Kodaka et al. frente a la participación tanto de varones como de mujeres y el empleo de ML de los nº 4 y 5 en el estudio de Zaballos et al.

6.2. Remifentanilo (Fig. 31)

6.2.1. Farmacología básica

El remifentanilo es un derivado morfínico que se comercializa como un polvo blanquecino, libre de endotoxinas y conservantes, cuyo peso molecular es de 412,9 Da. Se descompone a 205 °C y no debe emplearse para la realización de anestias locorreionales (intradural y epidural) porque la presencia de glicina en su composición podría provocar agitación, dolor e incoordinación de los miembros inferiores. Sin embargo, este hallazgo no se ha observado cuando el remifentanilo se administra por vía intravenosa.

El remifentanilo es soluble en agua, aunque para su preparación también se puede emplear glucosa al 5%, cloruro sódico al 0,9% o cloruro sódico al 0,45%. No debe mezclarse con la solución inyectable de Ringer lactato. En primer lugar, se debe obtener una solución reconstituida con el remifentanilo cuya concentración sea de 1 mg/ml. Esta solución reconstituida es estable física y químicamente a temperatura ambiente durante 24 horas. En segundo lugar, tras la reconstitución del fármaco, se debe diluir nuevamente hasta conseguir una concentración de 20-50 µg/ml. La estabilidad físico-química de la solución diluida es de 4 horas a 25 °C.

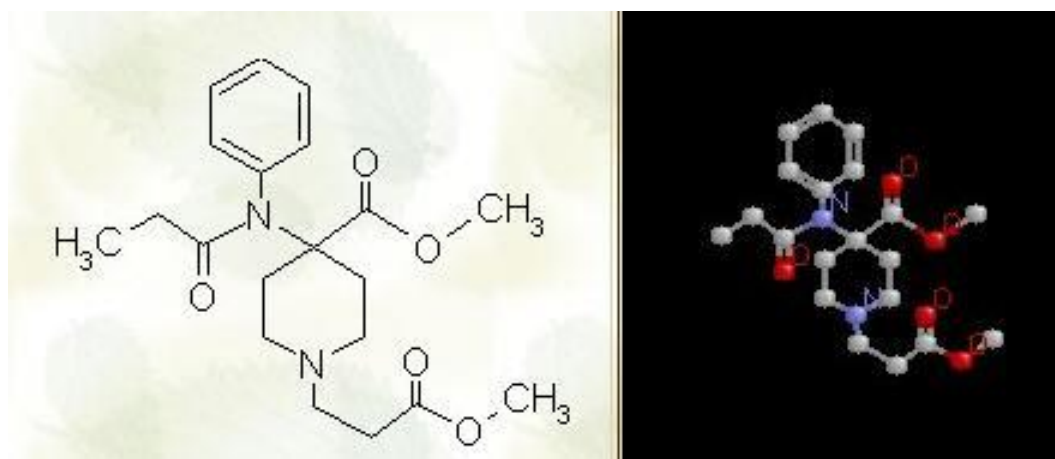


Fig. 31. Remifentanilo

6.2.2. Farmacocinética

El remifentanilo sigue una farmacocinética lineal de acuerdo con un modelo multicompartimental. Este modelo explica la cinética que siguen los fármacos que se distribuyen por todos los tejidos corporales, aunque de un modo heterogéneo entre unos y otros tejidos. De acuerdo con este modelo, existe un compartimento central, representado por la circulación sanguínea, y diversos compartimentos periféricos, representados por los diferentes tejidos en los que se distribuye el fármaco. El número de compartimentos periféricos varía según el riego sanguíneo y las propiedades físico-químicas de los tejidos. Se ha

Revisión bibliográfica

descrito que el remifentanilo se distribuye siguiendo un modelo bi (103,104) o tricompartmental (104–106).

El remifentanilo presenta una rápida cinética de acción, tanto para el inicio como para la finalización de su efecto, siendo mínima la diferencia que pueda existir entre sus concentraciones en el plasma y en el SNC. La constante de transferencia del remifentanilo entre la sangre y su lugar de acción es de 1,1/min (103), por lo que el remifentanilo difunde con gran rapidez al SNC, alcanzándose el pico de concentración en dicho compartimento tan sólo 1-2 minutos después de la administración del bolo intravenoso de remifentanilo a 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en pacientes de 20 años (105). De igual modo, su efecto se desvanece en apenas 10-15 minutos (104,106) debido al rápido metabolismo que sufre el fármaco una vez que se interrumpe su administración. Este fármaco apenas sufre redistribución por el organismo.

Tanto el volumen de distribución como la tasa de depuración del remifentanilo son independientes de las dosis de fármaco que se administren, ya sea en bolos (107) o en perfusión continua (105). En adultos jóvenes y sanos, el volumen de distribución en el compartimento central es de 100 ml/kg, el volumen de distribución en estado de equilibrio es de 350 ml/kg y el aclaramiento promedio es de 40 ml/min/kg. Así, en comparación con otros derivados opiáceos, el remifentanilo presenta un volumen de distribución pequeño y una tasa de aclaramiento elevada, lo que se traduce en que las concentraciones plasmáticas de remifentanilo disminuyen rápidamente una vez ha cesado su administración intravenosa, sin que exista cabida para la aparición de efecto de rebote. Tal ausencia de efecto de rebote se refleja en su rápida vida media sensible al contexto.

La vida media sensible al contexto es un parámetro que valora el riesgo de acumulación de un fármaco y se define como el tiempo en que la concentración plasmática del fármaco disminuye al 50% una vez que se interrumpe su administración como perfusión continua. En el caso del

120

remifentanilo, independientemente del tiempo de duración de la perfusión, su vida media sensible al contexto es de 3 minutos (105,107,108). Sin embargo, con el resto de derivados morfínicos la vida media sensible al contexto aumenta a mayor tiempo de duración de la perfusión continua. Por tanto, el remifentanilo es el único morfíno sin riesgo de efecto acumulativo.

El remifentanilo presenta una unión a proteínas plasmáticas que llega a rondar el 70%. Tal unión ocurre sobre todo con proteínas ácidas como la α 1-glicoproteína ácida. Esta alta unión a proteínas plasmáticas no impide que el remifentanilo atraviese la membrana placentaria y llegue al feto, sin embargo, no se han demostrado efectos adversos neonatales pues el remifentanilo se metaboliza rápidamente en el feto (109).

El remifentanilo es metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas, pero existen pruebas de que la colinesterasa plasmática no es capaz de hidrolizarlo (110–112). No se recomienda administrar el remifentanilo por la misma vía intravenosa que los productos hemoderivados (sangre, suero o plasma), ya que la presencia de esterasas no específicas en éstos podría hidrolizar el remifentanilo. Dado que el metabolismo del remifentanilo sigue mecanismos extrahepáticos, no se ve afectado ni por la edad (106) ni por las alteraciones de la función hepática (113) o renal (114) que padezcan los pacientes, aunque puede verse influenciado por el empleo de circulación extracorpórea con hipotermia de entre 28 °C y 30 °C (115). Por cada °C que se reduce la temperatura corporal, el metabolismo del remifentanilo disminuye hasta un 3%.

Como consecuencia del metabolismo del remifentanilo, se origina un metabolito ácido carboxílico con una potencia de acción 4.600 veces menor que la del compuesto original (116) y que se elimina a través de la orina con una semivida de eliminación de dos horas en adultos sanos. En pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, aunque se acumule este metabolito, no se ha demostrado que ejerza efectos clínicamente relevantes.

Revisión bibliográfica

Aproximadamente el 1,5% del remifentanilo se excreta por la orina sin ser metabolizado (117).

Los parámetros farmacocinéticos del remifentanilo no se relacionan con el peso total de los pacientes, sino que la dosificación de este fármaco debe ajustarse al peso corporal ideal (104,107). Si las dosis de remifentanilo se calculasen en base al peso total, se obtendrían concentraciones plasmáticas excesivas del fármaco, lo que resultaría en una sobredosificación de los pacientes. Así mismo, la farmacocinética del remifentanilo también puede verse afectada por la edad (106,118):

- El volumen del compartimento central y la depuración a partir de este compartimento disminuyen con la edad.
- La constante de equilibrio en el SNC aumenta con la edad, alcanzándose el pico de concentración en dicho compartimento a los 2-3 minutos de la administración del bolo intravenoso en pacientes de 80 años.
- La sensibilidad aumenta con la edad, de modo que es necesario reducir la concentración eficaz del fármaco al 50% en pacientes añosos. Esto implica que, en comparación con pacientes de 20 años, en el caso de pacientes de 80 años es preciso disminuir la dosis de carga un 50% y la dosis de mantenimiento un 66%.

Considerando en conjunto las propiedades farmacocinéticas previamente referidas, el remifentanilo puede considerarse un fármaco ideal para conseguir una rápida adecuación de su concentración en el SNC a los requerimientos que los diferentes tipos de cirugías precisen en cada momento puntual con tan sólo realizar pequeños ajustes en el ritmo de la perfusión continua.

6.2.3. Farmacodinámica

De acuerdo con los resultados obtenidos en varios experimentos in vitro, el remifentanilo es un agonista potente selectivo para los receptores opioideos μ

cuyo efecto puede ser completamente revertido con la administración de antagonistas narcóticos como la naloxona (119). Además, también se ha visto que el remifentanilo no ejerce efecto alguno sobre otros tipos de receptores morfínicos (delta o kappa) (119). Los efectos que ejerce el remifentanilo son equiparables a los de cualquier otro derivado morfínico cuando se emplean dosis equipotentes e, incluso, experimentos en perros han concluido que puede llegar a ser ocho veces más potente que el alfentanilo (116).

A nivel del SNC, el remifentanilo es un analgésico potente cuya concentración plasmática eficaz varía entre 2-17 ng/ml de acuerdo con la intensidad del estímulo doloroso. Según los parámetros farmacocinéticos del trabajo llevado a cabo por Minto et al. (106,118), en 30 minutos se puede conseguir una concentración cerebral de 4 ng/ml cuando el ritmo de la perfusión continua de remifentanilo es de 0,17 µg/kg/min. Sin embargo, puesto que la acción analgésica del remifentanilo se desvanece pocos minutos después de haber suspendido su administración, es necesario emplear otros analgésicos para el control del dolor postoperatorio en cirugías en las que se anticipe la existencia del mismo. El remifentanilo disminuye la CAM de los agentes inhalatorios y los requerimientos de los agentes intravenosos, aunque no actúa por sí mismo como agente hipnótico ni proporciona amnesia. Si bien con las concentraciones que habitualmente se emplean en la práctica clínica apenas se altera la monitorización mediante el BIS, el remifentanilo a altas concentraciones podría enlentecer el registro electroencefalográfico (103). En situaciones de normocapnia no se producen cambios en el flujo sanguíneo cerebral ni en la presión intracraneal con la utilización de este morfíno, que ha sido usado con éxito en pacientes neuroquirúrgicos (120). El remifentanilo no se considera un fármaco proconvulsivante.

A nivel respiratorio, actúa como depresor de la ventilación espontánea y puede llegar a producir apnea. Además, aumenta la resistencia de la VA y puede originar una importante rigidez muscular y torácica. La rigidez que

produce el remifentanilo está mediada por receptores opioides localizados en el tronco encefálico y en los ganglios basales, y puede revertirse por completo con la administración de naloxona (121). Además, la incidencia de tal efecto puede disminuirse administrando el remifentanilo después de un agente hipnótico. De cualquier modo, la aparición de la rigidez varía en función de la concentración plasmática que alcance el remifentanilo (105), por eso, es imprescindible una administración lenta y fraccionada de este fármaco en pacientes sin relajación neuromuscular, en quienes los bolos intravenosos de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se deben de administrar en al menos 30 segundos. La depresión respiratoria del remifentanilo dura como mucho 10 minutos, de modo que no prolonga el tiempo de despertar de los pacientes ni retrasa su extubación precoz (112), incluso cuando se hayan usado perfusiones continuas durante el intraoperatorio a altas dosis y durante varias horas. Además, en la literatura no existen referencias sobre posibles apneas postoperatorias secundarias a la utilización de este fármaco, independientemente de cuál haya sido la dosis y/o el tiempo de perfusión empleados.

A nivel cardiovascular, el remifentanilo no provoca liberación de histamina (122), incluso aunque se emplee a altas dosis. Sus efectos a nivel hemodinámico son principalmente depresores, dando lugar a una bradicardia vagal y a una disminución de la presión arterial del 15%-20%. En situaciones de hipovolemia o en caso de utilización de altas dosis de remifentanilo asociadas a otros anestésicos generales, puede aparecer una hipotensión arterial mayor de lo esperado, sobre todo en pacientes añosos y/o en aquellos con afectación cardiovascular previa. Puesto que la repercusión hemodinámica parece ser dosis dependiente, para evitar su aparición se debe administrar la dosis de carga en al menos 30 segundos y, si fuera necesario, disminuirla de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. En muy raras ocasiones la administración de remifentanilo conduce a la aparición de una asistolia.

A nivel digestivo, se considera un fármaco emético al igual que otros mórficos. Sin embargo, puede que el remifentanilo provoque náuseas y vómitos de manera más precoz pero también más corta.

6.3. Sistemas Target-Controlled Infusion

Los avances tecnológicos de los últimos años junto con el desarrollo de los modelos multicompartimentales han permitido la aparición de los sistemas de infusión controlada por objetivos o, como se conocen en inglés, los sistemas Target-Controlled Infusion (TCI). Pueden definirse como aquellos métodos de administración de agentes anestésicos por vía intravenosa para la inducción y el mantenimiento de un estado de anestesia general de acuerdo con un modelo farmacocinético concreto y asistido por un programa informático que permite realizar un cálculo matemático continuo y en tiempo real de la concentración plasmática del fármaco. Esta modalidad anestésica facilita la práctica de una anestesia intravenosa más segura y más eficiente; aún así, los sistemas TCI no deben considerarse como un método que permita realizar por completo un control automático de la anestesia ya que el anestesiólogo es el responsable de establecer la concentración farmacológica en el órgano diana, que en la mayoría de los agentes anestésicos es el SNC, que mejor se adecúe a cada momento preciso del período perioperatorio.

El objetivo fundamental de la relación que se establece entre la cinética y la dinámica de un fármaco consiste en permitir una rápida adaptación de su concentración plasmática, y en consecuencia de su concentración en el SNC, al nivel de profundidad anestésica requerido según la intensidad del estímulo quirúrgico. La infradosificación farmacológica motiva la aparición de hipertensión arterial, taquicardia y movimientos o despertares intraoperatorios; la sobredosificación farmacológica se asocia a la presencia de hipotensión arterial y depresión respiratoria. Para evitar ambos fenómenos, que al fin y al

Revisión bibliográfica

cabo se deben a una dosificación incorrecta de los agentes anestésicos, la concentración de un fármaco debe mantenerse dentro de su ventana terapéutica. Los sistemas TCI simplifican la administración de los agentes anestésicos, facilitando que su concentración se encuentre dentro del rango terapéutico y permitiendo una titulación muy precisa de su efecto clínico (123) de acuerdo con las características del paciente y los requerimientos de la cirugía en cada momento puntual.

La primera administración de un fármaco según los principios que rigen la TCI tuvo lugar en 1.980 (124). Al año siguiente se publicó un método general para la dosificación de fármacos que siguiesen una cinética lineal (125) y tres años después se desarrolló el sistema conocido como “computer assisted total intravenous anaesthesia” (CATIA). Según el sistema CATIA, los niveles en sangre de un fármaco se mantienen estables en el tiempo utilizando el esquema de infusión conocido como “bolus elimination transfer”(BET) (126), que consiste en la administración de un bolo del fármaco para alcanzar la concentración objetivo a nivel plasmático de manera instantánea tras lo cual se inicia una perfusión continua de mantenimiento para contrarrestar la eliminación del fármaco. El sistema CATIA se diseñó inicialmente para ser aplicado con el alfentanilo y el etomidato, pero poco después se perfeccionó para que también pudiera usarse con el propofol. Si bien el cálculo del ritmo de una perfusión continua con el esquema BET no resulta fidedigno al 100% ya que se diseñó como modelo bicompartimental, obviando por tanto la acumulación del fármaco en los tejidos periféricos, el sistema CATIA consigue buenos resultados a nivel clínico durante el intraoperatorio y el postoperatorio inmediato, aunque presenta dos grandes inconvenientes: sólo permite controlar concentraciones objetivo a nivel del plasma y sólo se puede aplicar en ausencia de una administración previa del fármaco.

En los siguientes años, diferentes grupos de trabajo fueron poco a poco diseñando sus propios modelos de sistemas TCI, entre los que cabe mencionar

“titration of IV agents by computer” para el alfentanilo (127) y “computer-assisted continuous infusion” para el sufentanilo y el fentanilo (128). Tras las mejoras que introdujeron Kenny y White en 1.990 (129), el primer sistema TCI se lanzó al mercado comercial en 1.992 y se conoce como Diprifusor (Fig. 32). Sus principales elementos integrantes son el sistema de infusión, el software, la superficie para el usuario y el dispositivo que reconoce automáticamente el agente anestésico que se emplea. Las mayores limitaciones del sistema Diprifusor radican en que exclusivamente puede utilizarse con jeringas precargadas con el propofol de la marca Diprivan, en que su software admite un único modelo farmacocinético cuyos parámetros se obtuvieron a partir de pacientes adultos con clasificación ASA de I-III y, fundamentalmente, en que no permite controlar la concentración del fármaco que se alcanza en el órgano diana.



Fig. 32. Diprifusor

Gracias al avance de las nociones sobre farmacología y al desarrollo de los nuevos sistemas TCI abiertos, a partir del congreso mundial de anestesia celebrado en Sidney en 1.996 este régimen anestésico se ha ido expandiendo alrededor de todo el mundo para su aplicación en la práctica clínica diaria. El software de los sistemas TCI abiertos incluye varios modelos farmacocinéticos, lo que permite su uso con cualquier marca de propofol así como con varios derivados morfínicos como el remifentanilo, el alfentanilo o el sufentanilo.

Revisión bibliográfica

Actualmente, los fabricantes de los equipos médicos proponen básicamente dos sistemas de infusión: Alaris® PK (Fig. 33) y Base Primea (Fig. 34). Ambos sistemas de infusión proporcionan unos resultados clínicos similares ya que utilizan los mismos modelos farmacocinéticos.



Fig. 33. Alaris® PK



Fig. 34. Base Primea

Los modelos farmacocinéticos que utilizan los sistemas TCI permiten representar matemáticamente la distribución y la eliminación que siguen los fármacos en el organismo. Se diseñaron a partir de los resultados obtenidos con varias mediciones clínicas entre las que se incluye la edad, el sexo, la talla y el peso del paciente (130). Se han desarrollado modelos farmacocinéticos para prácticamente cualquier agente intravenoso (131–133), pero los principales modelos farmacocinéticos disponibles en la actualidad para su utilización con el sistema TCI son los modelos de Marsh (134) y Schnider (135) para el propofol, el modelo de Minto (106,118) para el remifentanilo y el modelo de Gepts (136) para el sufentanilo. Estos modelos tienen en cuenta el tiempo de acción de los fármacos, que se define como la cantidad de tiempo necesaria para alcanzar las concentraciones deseadas a nivel del SNC tras la administración de un fármaco en forma de bolo. El retraso en el inicio de la acción farmacológica se representa matemáticamente por la constante de equilibrio del órgano diana (K_{e0}). Cuanto mayor sea el valor de la K_{e0} , más rápido será el fármaco en alcanzar el órgano diana, aunque también lo abandonará con mayor rapidez. Esto condiciona el orden en que se deben administrar los agentes anestésicos: el propofol, cuyo tiempo de acción es de 100 segundos, debe administrarse antes que el

remifentanilo (tiempo de acción menor de 90 segundos) pero bastante después que el sufentanilo (tiempo de acción de 6 minutos).

Para la utilización del sistema TCI, el anestesiólogo tiene que introducir los parámetros biométricos del paciente y seleccionar el modelo farmacocinético que prefiera emplear de entre los disponibles en el listado que ofrece el programa informático. El sistema TCI integra los datos del paciente con la información del modelo farmacocinético correspondiente para predecir la concentración plasmática del fármaco que conlleva la administración de una cierta cantidad del mismo. El anestesiólogo es el encargado de fijar la concentración del fármaco que se desea alcanzar en el SNC para la inducción y el mantenimiento de una anestesia general. Aunque pueden estar sujetas a variaciones concretas, puede decirse que en general las concentraciones diana asociadas a los distintos modelos farmacocinéticos son conocidas. De este modo, la concentración objetivo con el modelo de Schnider es de 3 $\mu\text{g/ml}$, con el modelo de Minto es de 4 ng/ml y con el modelo de Gepts es de 0,4 ng/ml . Una vez que se introduce en el programa informático la concentración diana que se persigue alcanzar, el sistema TCI realiza una simulación para calcular tanto la dosis de carga necesaria para alcanzar la concentración diana establecida como el ritmo de infusión preciso para mantener dicha concentración constante en el tiempo. Para evitar ascensos o descensos de la concentración diana, el sistema TCI calcula en cada momento la transferencia de fármaco entre los distintos compartimentos del organismo. Dicha transferencia es un proceso dinámico ya que, a la vez que se está administrando fármaco al paciente, también se está produciendo su distribución y eliminación del organismo.

Como se ha dicho previamente, el sistema TCI utiliza un programa informático para calcular la concentración plasmática del fármaco empleando para ello un modelo matemático ajustado para cada fármaco. Debido a esto, puede que la concentración calculada por el sistema TCI no corresponda exactamente con la concentración real del fármaco a nivel del plasma, aunque

va a servir como una muy buena aproximación a la misma. Esta diferencia en las concentraciones del fármaco se puede expresar de varias formas. Gráficamente, se representa mediante un eje de coordenadas X-Y en el que se enfrenta la concentración calculada vs. la concentración medida del fármaco en la sangre. Numéricamente, la relación entre ambas concentraciones se describe con el error de ejecución y sus derivados (137):

- El error de ejecución de los sistemas TCI se define como la diferencia entre la concentración medida y la concentración calculada expresada como porcentaje de la concentración calculada (138). Se calcula como $(C_M - C_{CALC})/C_{CALC} \times 100\%$, donde C_M es la concentración del fármaco medida en sangre y C_{CALC} representa la concentración del fármaco calculada a partir de un modelo farmacocinético concreto.
- El error medio de ejecución o “median performance error” (MDPE) corresponde al valor medio del error de ejecución para una población y representa la dirección que lleva el error de ejecución, es decir, si la concentración calculada sobreestima o infraestima la concentración medida en función de si el valor del MDPE es positivo o negativo, respectivamente. Aunque es poco probable que todos los errores de ejecución para una población sean de cero, sí que sería deseable que al menos los errores positivos y los errores negativos se anulasen entre sí de modo que el MDPE ideal fuese de 0%. Sin embargo, se aceptan MDPE de hasta 10%-20%.
- El error medio absoluto de ejecución o “median absolute performance error” (MDAPE) corresponde a la media de los valores absolutos de todos los errores de ejecución y representa el tamaño del error de ejecución, es decir, la magnitud de la inexactitud de los dispositivos automatizados para la administración de fármacos (138). Un MDAPE de 20% indica que la mitad de las concentraciones plasmáticas se encontrarán dentro del 20% de la concentración objetivo y que la otra

mitad estarán fuera de dicho rango. Se considera que un sistema funciona a la perfección cuando su MDAPE es de 0%, aunque se admiten valores de hasta 30%.

Los sistemas TCI no sólo ayudan en la inducción y el mantenimiento de la anestesia, sino que también son útiles para la fase de educación. El tiempo de descenso se define como la cantidad de tiempo necesaria para recuperar la ventilación espontánea una vez cesa la administración de un fármaco en forma de perfusión continua. En función del modelo farmacocinético seleccionado, el software del sistema TCI predice la evolución temporal que seguirá la concentración del fármaco y calcula, en tiempo real, cual es su tiempo de descenso de acuerdo con la concentración diana establecida. De este modo, los sistemas TCI sirven como guía para hacer una estimación aproximada del tiempo necesario para recuperarse del efecto farmacológico una vez finaliza la administración del fármaco.

Los sistemas TCI están indicados para la realización de sedaciones preoperatorias, el mantenimiento de la ventilación espontánea durante los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos y la rápida recuperación postanestésica, sobre todo en el caso de pacientes intervenidos en régimen de CMA o en pacientes neuroquirúrgicos. Las contraindicaciones de los sistemas TCI son la inducción de secuencia rápida, las situaciones de shock hemorrágico, los pacientes en edad infantil y, probablemente, los pacientes con obesidad mórbida.

Como se ha explicado anteriormente, la principal ventaja que aportan los sistemas TCI reside en que permiten conseguir una inducción anestésica suave y posteriormente garantizan unas condiciones anestésicas intraoperatorias óptimas, con una mayor estabilidad hemodinámica durante todo el acto anestésico. Para ello, es preciso que la concentración del fármaco en el SNC sea estable lo que, a su vez, implica que la concentración plasmática del fármaco también sea mantenida en el tiempo. Con los sistemas de infusión controlados

manualmente no se puede garantizar una concentración plasmática exacta dada la compleja farmacocinética de los agentes anestésicos, lo que a menudo resulta en la infra- o la sobredosificación de los pacientes. Sin embargo, el sistema TCI tiene un algoritmo matemático integrado en su software que permite calcular la concentración plasmática del fármaco continuamente y, de este modo, predecir su concentración diana en tiempo real con un margen de error aceptable. Esto permite que se puedan realizar ajustes muy precisos en la tasa de infusión de los fármacos para que sus concentraciones permanezcan estables. La evaluación de la concentración alcanzada a nivel del SNC por distintos medios (signos clínicos, BIS, potenciales evocados auditivos...) permite obtener, a dosis equivalentes, una acción farmacológica más rápida y sin riesgo de infra- o sobredosificación de los pacientes durante las intervenciones quirúrgicas. Por lo tanto, basándose en un modelo informático, los sistemas TCI posibilitan un control ininterrumpido de la concentración de los agentes anestésicos en sangre, lo que permite realizar un ajuste muy fino de su concentración a nivel del SNC y facilita un mejor control de la profundidad anestésica, posibilitando así la práctica de un manejo anestésico más seguro para los pacientes. En conjunto, la utilización de los sistemas TCI disminuye la incidencia de depresión respiratoria, somnolencia, confusión postoperatoria y agitación al despertar.

Las perspectivas de futuro de los sistemas TCI pasan por una mejor selección y una optimización de los modelos farmacocinéticos que permitan su aplicación a una población más amplia, incluyendo los pacientes obesos, los niños y los recién nacidos, ya que a día de hoy los resultados obtenidos en los diversos estudios realizados no son extrapolables a este tipo de pacientes. Así mismo, los sistemas TCI deberán ampliar sus modelos farmacocinéticos para que también puedan utilizarse con agentes anestésicos como la ketamina, la dexmedetomidina o diversas benzodiazepinas.

7. DETERMINACIÓN DE LA DOSIS DE AGENTE ANESTÉSICO INHALATORIO NECESARIA PARA LA INSERCIÓN DE LA MASCARILLA LARÍNGEA

El agente anestésico más comúnmente empleado para la realización de inducciones inhalatorias es el sevoflurano (27) ya que ofrece unas condiciones anestésicas adecuadas para la inserción de las ML en un corto espacio de tiempo. La dosis de sevoflurano necesaria para tal fin depende de la potencia de este fármaco, propiedad que se valora a través de la CAM.

La CAM de los anestésicos inhalatorios se define como la concentración alveolar de un determinado agente inhalatorio necesaria para eliminar el movimiento en respuesta a un determinado estímulo en el 50% de los pacientes. Esta definición implica que, cuando se administra un anestésico inhalatorio a una CAM de 1, existe la posibilidad de que la mitad de los individuos presente algún tipo de movimiento ante un estímulo nocivo. Aunque clásicamente el evento nocivo que se tenía en cuenta para definir la CAM de un agente inhalatorio era la incisión quirúrgica, lo cierto es que existen otros tipos de CAM en función del estímulo que se esté evaluando; así, entre otras, existe una CAM para la IT, una CAM para la inserción de una ML, una CAM para mitigar la respuesta adrenérgica tras la incisión quirúrgica (CAM_{BAR}) o una CAM para el despertar anestésico. Tradicionalmente, la CAM se ha utilizado como una medida para comparar la potencia de los agentes anestésicos inhalatorios y para guiar su dosificación. En la práctica habitual, el concepto de la CAM es equivalente a la CE-50.

La CE-50 de un fármaco se define como la concentración plasmática del fármaco a la que existe una respuesta ante un determinado estímulo en el 50% de la población a la que se administra. Para llegar a conocer la CE-50 de un fármaco es preciso realizar un estudio experimental en el que varios pacientes se expongan a distintas concentraciones del fármaco. En dicho experimento, se estudia una muestra de individuos y se analiza la frecuencia de respuesta a

diferentes concentraciones. Por lo tanto, la CE-50 es un parámetro que describe a una población y no a un paciente en particular. Gráficamente, la CE-50 se representa mediante la curva concentración-respuesta, en la cual las concentraciones del fármaco se sitúan en el eje X y el porcentaje de respuesta que muestra la población aparece en el eje Y.

A la hora de diseñar un estudio para calcular la CE-50 de un fármaco, se debe minimizar la aparición de sesgos y de variabilidad. El sesgo se define como la diferencia entre el verdadero valor de la CE-50 y el valor obtenido con el experimento. La variabilidad, también conocida como varianza, se define como el cuadrado de las desviaciones de los valores de la muestra observada respecto a la CE-50 estimada. Para disminuir la aparición de ambos fenómenos, se puede aumentar el tamaño muestral o aplicar un diseño secuencial para la realización del estudio como, por ejemplo, la metodología secuencial “up and down” de Dixon.

8. METODOLOGÍA SECUENCIAL “UP AND DOWN” DE DIXON

Dixon propuso el “diseño en escalera” para los experimentos en los que el nivel de estímulo que se aplicase para el siguiente sujeto se basase en la respuesta del paciente previo (139,140). Este tipo de diseño se utiliza habitualmente cuando se está investigando una determinada respuesta que no puede ser medida directamente. Cada observación es una respuesta del tipo todo-o-nada a un test específico (en nuestro experimento, el test será la inserción de la ML-Supreme y de la ML-ProSeal) que se aplica con diferentes niveles de estímulo (en nuestro caso, será con diferentes concentraciones de sevoflurano en co-administración con remifentanilo). La principal ventaja de este modelo radica en que permite concentrar los niveles a estimular alrededor de un determinado valor umbral. Al probar con dos o más niveles de estimulación diferentes, rápidamente se puede intuir alrededor de qué valor se sitúa el umbral que se esté considerando, lo que evita estar probando niveles de

134

estimulación alejados de dicho valor umbral. De este modo, disminuye considerablemente el número de intentos que se debe hacer para llegar a determinar con precisión el nivel de estimulación.

El diseño en escalera que se utiliza con mayor frecuencia es la metodología secuencial “up and down” de Dixon, según la cual el nivel de la estimulación para un paciente se disminuye o se aumenta en función de si la respuesta del sujeto previo supera o no alcanza un determinado valor umbral, respectivamente (139,140). Esta metodología es apropiada para estimar el umbral medio de experimentos donde se evalúe una respuesta que se pueda observar pero que difícilmente se pueda cuantificar (respuesta de todo-o-nada). El umbral medio para una respuesta de este tipo se define como el punto por encima del cual la mitad de los sujetos responden al estímulo y por debajo del cual la mitad de los sujetos no responden al mismo o, dicho de otro modo, con esta metodología se llega a conocer la concentración a la que se obtiene un 50% de respuestas.

La metodología secuencial “up and down” de Dixon se ha usado en los trabajos de investigación anestésica para estimar la CE-50 de diferentes agentes anestésicos a lo largo de una curva concentración-respuesta. Esta metodología aumenta la precisión con la que se estima la CE-50, pero no es un método adecuado para estimar otros porcentajes de respuestas (139), como la concentración efectiva 95 (CE-95) o la concentración efectiva 99 (CE-99). Se suele asumir que las curvas concentración-respuesta presentan una morfología simétrica, aunque esto no siempre se cumple y puede resultar en un incremento del riesgo de sesgos para los valores más extremos de la investigación (CE-95 y CE-99).

La principal ventaja de la metodología “up and down” de Dixon es que permite reducir considerablemente el número de sujetos necesarios para llevar a cabo la investigación. En comparación con otros diseños más tradicionales, para emplear esta metodología hace falta reclutar un 80% menos de

participantes. Si bien no existe una regla matemática exacta que permita calcular el tamaño muestral necesario para estimar la CE-50 con precisión, la mayoría de estudios de simulación sugieren que con incluir entre 20 y 40 pacientes se consiguen unos buenos resultados en la mayoría de escenarios.

Los inconvenientes de la metodología “up and down” de Dixon son consecuencias derivadas de su diseño. La concentración del fármaco que se administra a un sujeto depende de la respuesta que muestre el sujeto previo, lo que implica que se debe experimentar con cada sujeto por separado, no pudiendo llevarse a cabo experimentos en grupo. Además, independientemente de que se produzca o no se produzca la respuesta, no se puede repetir la prueba en un mismo sujeto puesto que se asume las pruebas posteriores en los mismos sujetos no serían comparables (140). Así mismo, se debe estimar la desviación estándar de la CE-50 de antemano, para que así la diferencia entre las concentraciones administradas a dos participantes consecutivos sea muy similar a la desviación estándar. Para poder realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos, es condición indispensable que la variable a estudio tenga una distribución normal. Muchos de los trabajos que siguen esta metodología presentan un análisis de regresión logística o análisis Probit.

Los resultados que se obtienen con la metodología “up and down” de Dixon se representan en una gráfica que, simultáneamente, muestra las concentraciones de fármaco que se administran, la secuencia de administración y la respuesta positiva o negativa que experimenta cada participante del estudio. Puesto que esta gráfica muestra todos los datos experimentales, es fácil llevar a cabo un re-análisis de los mismos.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

1.1. Disposiciones legales vigentes

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de la declaración de Helsinki, revisión de Escocia (Edimburgo, Octubre 2.000), para la investigación con seres humanos y de acuerdo con lo estipulado en el Real Decreto 223/2004 del 6 de Febrero. Excepto en ciertos casos específicos, los proyectos de este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio fue sometido a la evaluación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

1.2. Aprobación ética

Previo a su inicio, este estudio fue sometido a la consideración del CEIC del HGUGM para la obtención de su conformidad. Se recibió una copia por escrito de la aprobación del Protocolo y del Consentimiento Informado antes de comenzar con el reclutamiento de los participantes para el estudio, la cual lleva la firma del Doctor Fernando Díaz Otero, secretario del CEIC del HGUGM, a fecha de 12 de Junio de 2.013 (anexo 1). Así mismo, este estudio también fue evaluado por la AEMPS para la obtención de su aprobación (anexo 2).

1.3. Consentimiento del paciente

El investigador informó al paciente para que éste tuviera conocimiento de los distintos aspectos del proyecto. Además, antes de su inclusión, se solicitó al paciente que leyese y firmase el Consentimiento Informado para la participación en el estudio y para la utilización de los datos de su Historia Clínica (anexo 3). Se utilizaron dos copias de dicho Consentimiento, una se le entregó al paciente y otra se guardó en un lugar seguro por el investigador.

1.4. Confidencialidad de los datos

El estudio se llevó a cabo en el marco y de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD, Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal) y su posterior reglamentación.

Los investigadores se comprometieron a guardar la máxima reserva y confidencialidad respecto a la información a la que tuviesen acceso, a hacer uso de la misma única y exclusivamente en lo necesario para la realización de este estudio, y a aplicar las medidas de seguridad recogidas en el artículo 9 de la LOPD. Las obligaciones de confidencialidad que se establecieron fueron también de obligado cumplimiento para los colaboradores que intervinieron en alguna fase de la realización del estudio.

Las obligaciones de confidencialidad de datos tienen una validez indefinida y se mantienen en vigor incluso tras la finalización del estudio contratado. La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no se desveló ni se divulgó. Los datos de los pacientes recopilados en el cuaderno de recogida de datos (CRD) durante el estudio se documentaron de manera anónima y disociada, vinculándose a un código numérico, de modo que sólo el investigador podía asociarlo a una persona identificada o identificable. La base de datos que el estudio generó no contenía identificación alguna del paciente más que un código numérico por el que no era posible desvelar su identidad, sólo conocida por el médico que trató al paciente.

Se elaboró un informe final que contenía todos los resultados del estudio una vez finalizado el mismo. Todo informe obtenido a partir del presente estudio fue considerado como confidencial, al menos hasta que se realizó la revisión y el análisis por el responsable del estudio. Los datos globales se utilizarán en publicaciones generales en las que siempre se hará referencia al estudio.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fue financiado mediante una beca concedida por una entidad farmacéutica (anexo 4) y registrado en la base de datos de ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov con número de registro NCT03003377).

2.1. Tipo de estudio

Estudio monocéntrico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego para evaluar la CE-50 de sevoflurano asociada a remifentanilo necesaria para la inserción de la ML-Supreme vs. la ML-ProSeal.

2.2. Criterios de inclusión

Los participantes incluidos en el estudio debían cumplir todos los criterios indicados a continuación:

- Sujetos de ambos sexos.
- Edad comprendida entre 18 - 60 años.
- Clasificación del riesgo anestésico como ASA I o II.
 - ASA I: paciente sano sin ningún tipo de afectación fisiológica, bioquímica, orgánica o psiquiátrica asociada.
 - ASA II: paciente con afectación sistémica leve bien controlada.
- Intervenciones de cirugía ambulatoria que se realizan habitualmente con ML (procedimientos menores de cirugía vascular, abdominal, plástica, urológica y de cirugía ortopédica menor).

2.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes que presentasen al menos una de las siguientes condiciones:

- Antecedentes personales de VAD.
- Parámetros a la exploración física de VAD:

- Clasificación de Mallampati, Samsoon y Young (Fig. 35). Este test, que debe realizarse con el paciente sentado con la espalda recta y el cuello en posición neutra, consiste en pedirle que abra la boca al máximo y que saque la lengua para valorar la visibilidad de las estructuras orofaríngeas, lo cual se correlaciona con el grado de dificultad para el manejo de la VA. En 1.985 Mallampati describió tres grados de dificultad (71), a los que posteriormente Samsoon y Young añadieron un cuarto grado (141). Se excluyeron del estudio aquellos sujetos con clasificación de Mallampati III o IV.
 - Grado I: Visualización de paladar blando, úvula, fauces y pilares faríngeos.
 - Grado II: Visualización de paladar blando y, aunque con cierta dificultad, de úvula y fauces.
 - Grado III: Visualización de paladar blando y base de la úvula.
 - Grado IV: Sólo se visualiza el paladar duro.

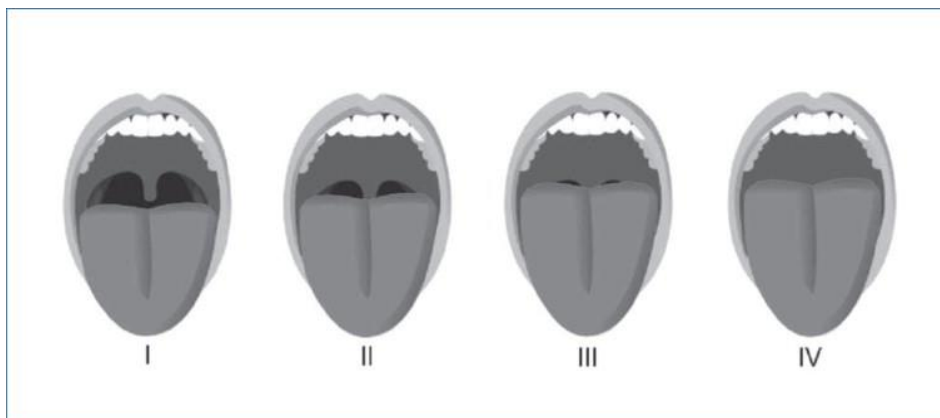


Fig. 35. Clasificación de Mallampati, Samsoon y Young

- Distancia tiromentoniana (Fig. 36). Esta medición debe realizarse con el paciente sentado con la espalda recta, el cuello en hiperextensión y la boca cerrada, lo que permite valorar la distancia entre la sínfisis mandibular y la escotadura tiroidea

superior. Se excluyeron del estudio aquellos sujetos con distancia tiromentoniana menor de 6 cm.

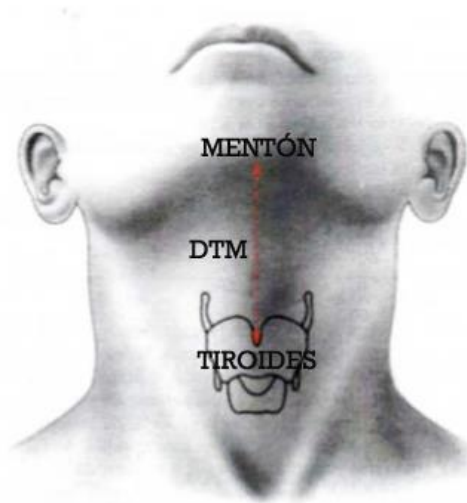


Fig. 36. Distancia tiromentoniana

- Apertura bucal (Fig. 37). Esta medición se realiza con el paciente sentado con la espalda recta, el cuello ligeramente extendido y la boca abierta al máximo. Debe medirse la distancia interincisiva en línea media (en pacientes edéntulos, se mide la distancia entre el borde de oclusión de las encías). Los sujetos cuya apertura bucal fuese menor de 3 cm no se incluyeron en el estudio.

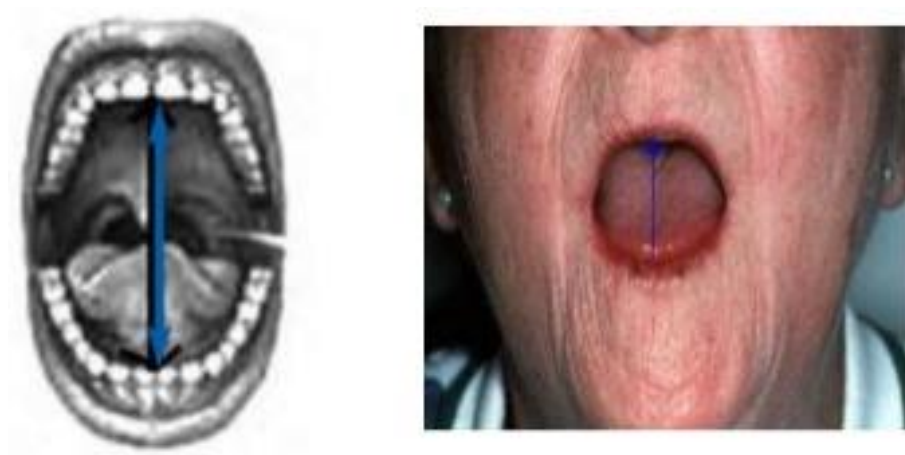


Fig. 37. Apertura bucal

- Extensión de la columna cervical (Fig. 38). Con el paciente sentado, la espalda recta y la mirada al frente, se le solicita que

abra la boca, observando que en esta posición la arcada dentaria superior está en posición horizontal; entonces, se le pide que extienda la cabeza y el cuello en la medida de lo posible, estimando el arco que forma la arcada dentaria superior con la horizontal. Los sujetos cuya extensión de la columna cervical fuese menor de 35° no se incluyeron en el estudio.

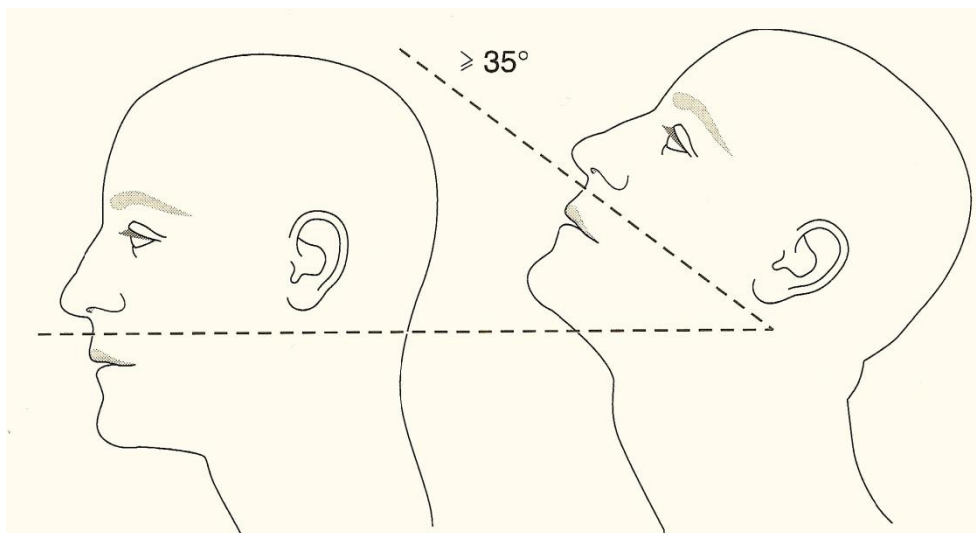


Fig. 38. Extensión cervical

- Factores de riesgo de aspiración de contenido gástrico como, por ejemplo, la presencia de hernia de hiato con síntomas frecuentes (diarios o semanales) o de reflujo gastro-esofágico.
- Antecedentes de infección respiratoria reciente, VA reactiva o síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Embarazo y lactancia.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

2.4. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio (Fig. 39)

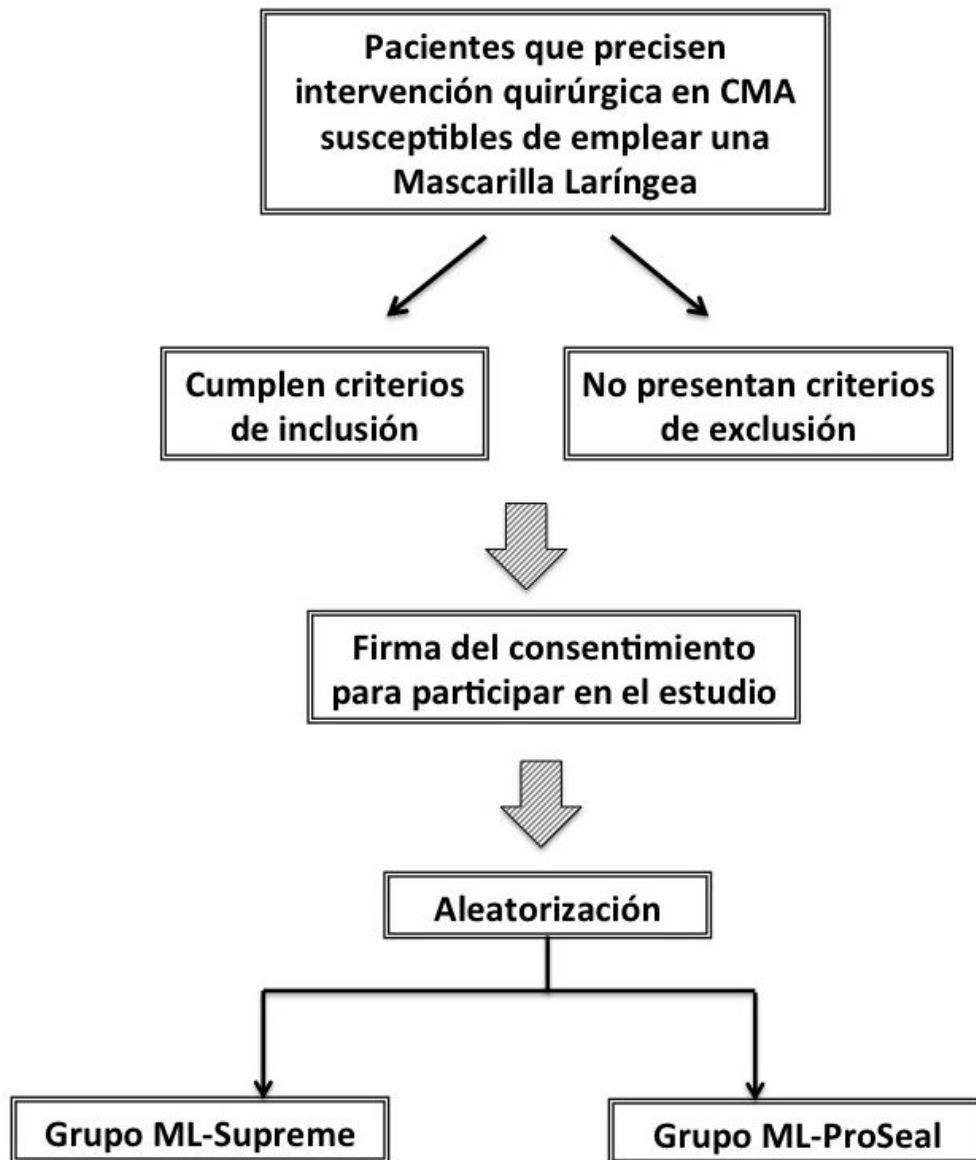


Fig. 39. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio

3. DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO

3.1. Metodología del estudio

A la llegada del participante a la unidad de CMA, se procedió a la canalización de una vía venosa periférica y a la administración de 1 mg de midazolam intravenoso. Tras ello, el paciente se trasladó al quirófano donde se procedió a realizar la monitorización estándar habitual, incluyendo electrocardiograma de tres derivaciones, presión arterial no invasiva

Material y Métodos

programada cada 3 minutos y saturación periférica de oxígeno, registrados todos ellos con el monitor Datex-Ohmeda Cardiocap™/5, Louisville, CO, USA. Además, la profundidad anestésica se monitorizó mediante la utilización del monitor de análisis del BIS (BIS VISTA™ Monitoring System, Aspect Medical Systems, Inc. USA).

Para el análisis de estos parámetros (hemodinámicos y valores del BIS) y con el objetivo de realizar las comparaciones entre ambos dispositivos, se realizaron registros en periodos prefijados de interés para el estudio. Dichos periodos fueron: basal, inmediatamente antes de la inserción de la ML, al primer minuto de su inserción y a los 6 minutos de la misma. Así mismo, se definieron los efectos adversos hemodinámicos durante la inserción de ambos DSG, considerándose como hipotensión que precisaba tratamiento con efedrina la presencia de una presión arterial media menor de 50 mmHg y como bradicardia que precisaba de la administración de atropina la disminución de la frecuencia cardíaca a cifras inferiores a 45 lpm.

Una vez completada la monitorización, se procedió a la pre-oxigenación del sujeto mediante la administración de oxígeno al 100% a través de una mascarilla facial mientras el paciente respiraba con normalidad a “volumen corriente”. A continuación, el anestesiólogo responsable abrió el sobre correspondiente que permitía asignar al sujeto a uno de los dos grupos de estudio, grupo de la ML-Supreme vs. grupo de la ML-ProSeal, determinándose así el tipo de ML que debía recibir cada participante del estudio durante la intervención quirúrgica (Fig. 39).

La administración de sevoflurano se realizó mediante la mascarilla facial, junto a la administración de oxígeno, con un flujo de gas fresco de 6 litros/min y una concentración inicial de sevoflurano del 5% en el vaporizador hasta que se produjo la pérdida de la conciencia, tras lo cual se asistió la ventilación con mascarilla facial con oxígeno al 100% en aquellos sujetos que lo precisaron. La pérdida de la conciencia se determinó por la ausencia de respuesta del paciente

a la llamada, la falta de reflejo palpebral y el descenso en el valor del BIS. Durante la inducción inhalatoria, se aseguró que el paciente presentaba una onda cuadrada de CO₂ espirado y una adecuada ventilación. La concentración de sevoflurano y de CO₂ espirado se evaluó en cada ventilación del paciente mediante el analizador de gases (monitor Datex-Ohmeda Cardiocap™/5, Louisville, CO, USA). La fiabilidad de las medidas espiradas de sevoflurano se aseguró confirmando el retorno del trazo de CO₂ espirado a la línea de cero. Simultáneamente al comienzo de la administración de sevoflurano, se inició la administración de remifentanilo mediante sistema TCI (Alaris® PK, Cardinal Health, 1.180 Rolle, Switzerland), empleándose el modelo farmacocinético de Minto para alcanzar una concentración efecto diana de 4 ng/ml (106,118).

La concentración predeterminada de sevoflurano se mantuvo constante durante al menos 10 minutos, de modo que se pudiera alcanzar el equilibrio entre las concentraciones en los distintos compartimentos (alveolo, sangre y cerebro). Una vez que se consiguió dicho equilibrio, el anestesiólogo insertó la ML asignada siguiendo las instrucciones del fabricante y sin utilizar relajantes neuromusculares. La preparación de las mascarillas antes de la inserción fue similar. Se deshinchó por completo el manguito de la ML, se lubricó la superficie posterior de la misma con gel hidrosoluble (SULKY® Gel lubricante hidrosoluble, Laboratorio BOHM, SA, Madrid) y se comprimió la punta para conseguir una superficie plana que facilitase su inserción.

La ML-ProSeal se introdujo utilizando la técnica de inserción digital, totalmente desinflada y previa aplicación de lubricante en el dorso de la misma. Tras su introducción en la cavidad oral, la ML-ProSeal se presionaba contra la curva palatofaríngea y se avanzaba hacia la orofaringe y la pared faríngea posterior, dirigiéndola con el segundo dedo. La presión con el segundo dedo se mantenía constante para guiar a la ML-ProSeal a su posición final, hasta que se apreciaba una resistencia que indicaba que la punta de la ML estaba localizada en la hipofaringe (Fig. 40A). Por su parte, la ML-Supreme se insertó mediante la

Material y Métodos

técnica rotacional. Así, tras introducir el extremo distal de la ML-Supreme en la cavidad oral, se presionaba la misma contra el paladar duro al tiempo que el tubo aéreo se aproximaba a la barbilla y a continuación se rotaba hacia dentro, avanzándola hacia la hipofaringe con un movimiento circular hasta encontrar resistencia (Fig. 40B). Es posible que la presión ejercida manualmente con el segundo dedo durante la inserción de la ML-ProSeal fuese más intensa que la presión ejercida al insertar la ML-Supreme, la cual está anatómicamente preformada con una forma curva que facilita su inserción y, posiblemente, ejerce una menor presión en las estructuras faríngeas, precisando por tanto una menor dosis de agentes anestésicos.

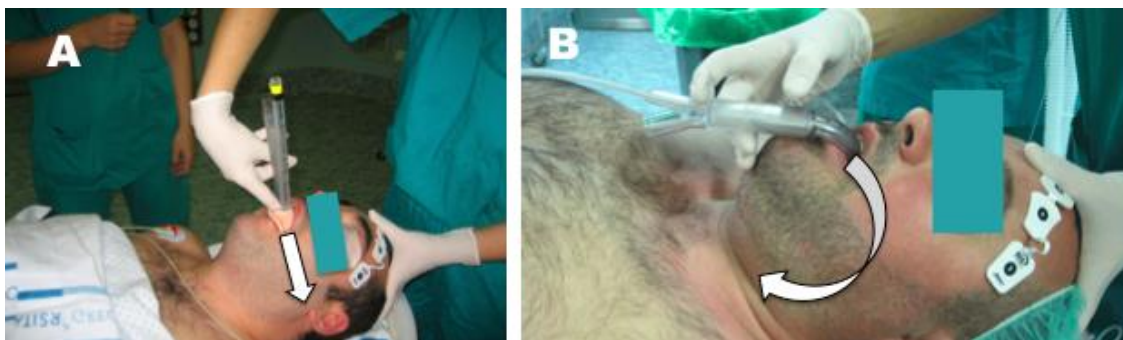


Fig. 40. Detalle de la técnica de inserción de los dispositivos objeto de estudio. A: ML-ProSeal: se observa la posición del segundo dedo ejerciendo presión hacia la región de la orofaringe. B: ML-Supreme: se observa la posición de la mano sujetando la mascarilla proximalmente muy cerca de la barbilla del paciente para avanzarla en un movimiento rotacional hasta su posicional final.

La inserción de las mascarillas se realizó por un único operador con una amplia experiencia (más de 200 inserciones de DSG). Se empleó una ML del nº 4 en mujeres y del nº 5 en varones, si bien en aquellos pacientes con un peso ≤ 50 Kg se insertó una ML de tamaño del nº 3. Tras la colocación del dispositivo correspondiente, se infló el manguito con aire hasta alcanzar una presión de 60 cm H₂O en su interior, ajustándose con un manómetro digital (Mallinckrodt™, Anesthesia, Tyco Healthcare, USA) (Fig. 41).



Fig. 41. Ajuste de la presión en el manguito a 60 cm H₂O con manómetro digital

Se confirmó un adecuado funcionamiento de la ML por la ausencia de fugas, la presencia de correctos movimientos ventilatorios del tórax y la normalidad de la curva de CO₂ espirado. Cuando la ventilación era ineficaz, el anestesiólogo reposicionó el dispositivo con las maniobras habituales de cabeza, cuello o mandíbula.

Tras conseguir una ventilación estable con una mezcla de oxígeno y aire, se midió la presión de sellado de cada ML. Para ello, manteniendo un flujo de gas fresco de 3 litros/min, se cerró la válvula espiratoria de presión y se fue aumentando la presión del sistema hasta alcanzar el equilibrio, estableciéndose un límite para la válvula de presión en 40 cm H₂O (Fig. 42). La presión a la que se llegó al equilibrio se consideró la presión de fuga orofaríngea.



Fig. 42. Determinación de la presión de sellado

Material y Métodos

Tras finalizar la medición de la presión de fuga orofaríngea, se continuó con la ventilación del paciente, ajustándose el volumen y la frecuencia respiratoria para mantener unos parámetros de oxigenación y de CO₂ espirado adecuados, tal y como se realiza habitualmente en la práctica clínica rutinaria (máquina de anestesia Datex-Ohmeda Aestiva).

Para el estudio de la CE-50 de sevoflurano asociada a remifentanilo requerida para la inserción de la ML-Supreme y la ML-ProSeal se siguió la metodología secuencial “up and down” de Dixon modificada (140), según la cual la concentración efecto de sevoflurano que se administró a cada paciente dependía de la respuesta exhibida por el paciente evaluado previamente. Este sistema permite disminuir el número de sujetos en los estudios donde se evalúan respuestas de todo-o-nada, de modo que se puede valorar la CE-50 de sevoflurano utilizando una quinta parte de los participantes necesarios en un diseño más tradicional. Esta metodología ha sido utilizada en estudios similares de farmacología en anestesia en los que un estímulo evoca una respuesta que no se puede medir directamente pero sí se puede observar como, por ejemplo, la presencia o la ausencia de movimiento en el paciente ante la colocación de un dispositivo en la VA.

Siguiendo la metodología secuencial “up and down” de Dixon, se evaluó la concentración de sevoflurano en pacientes aleatorizados consecutivamente hasta que se obtuvo un tamaño muestral que permitió la obtención de seis puntos de cruce o “crossovers” desde la respuesta “movimiento” ante la inserción del dispositivo hasta la respuesta “no movimiento” a la inserción del dispositivo. La CE-50 de sevoflurano se determinó calculando la media de la concentración de los puntos medios de todos los pares independientes de pacientes que manifestaron el cruce desde la respuesta “movimiento” hasta la respuesta “no movimiento”.

- “Movimiento” ante la inserción de cualquiera de los dos dispositivos se definió como la aparición de tos, mordida, laringoespasma o

movimientos de los miembros intencionados de retirada, tanto durante la maniobra de colocación de la ML como hasta un minuto post-inserción. La ausencia de pérdida de contacto verbal, la presencia de reflejo palpebral y la resistencia a la apertura de la boca también se consideraron como “movimiento”. En aquellos sujetos que exhibieron la aparición de “movimiento” tras la inserción de la ML y para garantizar su confort, se administró una dosis de propofol de 1-2 mg/Kg en forma de bolo intravenoso.

- “No movimiento” ante la inserción de cualquiera de los dos dispositivos se definió por la ausencia de aparición de cualquiera de los signos mencionados previamente junto con una apertura bucal sin resistencia. La aparición de movimientos menores, como movimiento fino en los dedos o hipo, se consideraron como “no movimiento”.

Basándose en datos previos de estimación de la CE-50 de sevoflurano necesaria para la inserción de DSG (21–23), el primer paciente incluido en el estudio recibió una concentración inspirada de sevoflurano de 2,5%. Cuando la respuesta a la inserción de la ML era de “movimiento”, el siguiente sujeto recibía un incremento en la concentración de 0,5% para la inserción de la ML; por el contrario, si la respuesta ante la inserción de la ML era de “no movimiento”, el participante siguiente recibía un descenso en la concentración de 0,5% para la inserción de la ML. Sin embargo, cuando la concentración de sevoflurano llegó al límite inferior de 0,5% y con la intención de aumentar la precisión de la concentración de sevoflurano requerida para la correcta inserción de estos DSG, los sucesivos pacientes recibieron incrementos o decrementos del 0,1% en la concentración de sevoflurano.

La valoración de la respuesta “movimiento” o “no movimiento” que experimentó cada participante del estudio fue realizada por el personal de quirófano (cirujano/a y enfermero/a), quienes desconocían tanto el grupo al que había sido aleatorizado el sujeto como la concentración de sevoflurano que se le

había administrado. En todo momento, los participantes desconocieron a qué grupo de estudio habían sido asignados. Ambos representan el elemento ciego. Se obtuvo una única medida por cada paciente incluido en el estudio.

3.2. Selección de la muestra

Los pacientes fueron reclutados a partir de la fecha de inicio del estudio de manera consecutiva, siempre que cumpliesen los criterios de inclusión y no presentasen los criterios de exclusión. En todos los participantes incluidos en el estudio se requirió la firma del Consentimiento Informado (anexo 3).

3.3. Aleatorización y enmascaramiento

Utilizando el programa electrónico "Research Randomizer", se generó un listado de pacientes que incluía a 25 participantes en cada grupo con una aleatorización en un solo bloque (1:1). A modo de ejemplo: 1, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 1, 2, 2, 2, 1, 2, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 2, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 2, 1, 1, 2, 1, 1, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1; siendo grupo 1= ML-Supreme y grupo 2= ML-ProSeal.

Esta secuencia se guardó en sobres opacos por uno de los investigadores y se abrió justo en el momento previo a la inducción de la anestesia general. Así, el paciente fue asignado al grupo ML-Supreme o al grupo ML-ProSeal.

3.4. Trazabilidad

La trazabilidad de los fármacos utilizados fue responsabilidad del investigador principal. Se registraron el nombre del medicamento, el titular de la autorización de comercialización, el número de lote y la fecha de dispensación. Todos estos datos fueron adjuntados junto a la recogida de los datos del estudio, identificándose con el número de caso correspondiente.

3.5. Finalización del estudio

El estudio finalizaba cuando el paciente era dado de alta de la unidad de CMA, bien a su domicilio particular o bien para ingreso hospitalario en caso de que el sujeto no cumpliera los criterios de alta establecidos en la unidad, habitualmente transcurridas unas 3-5 horas desde su ingreso en la unidad. En la misma, se registraban posibles efectos adversos reportados por el paciente así como la evaluación de recuerdo intraoperatorio.

3.6. Retirada de sujetos

Si durante la realización del estudio aparecía algún efecto no previsto no relacionado con la técnica anestésica que se estaba evaluando (cambio de procedimiento quirúrgico, indicación o no de hospitalización, suspensión de la cirugía...), el paciente era retirado del estudio.

Esta circunstancia era poco esperable ya que los pacientes que se intervienen en la unidad de CMA precisan de una selección muy estricta para su inclusión como paciente en régimen ambulatorio.

3.7. Seguridad

El objetivo primario de seguridad que se estableció para la realización del estudio fue el control de reacciones adversas del tipo alergia, alteraciones hemodinámicas (hipotensión, hipertensión, bradicardia y taquicardia) y problemas respiratorios (depresión respiratoria, oxigenación, laringoespasma y/o broncoespasmo). La práctica habitual de la anestesia general lleva implícita la realización de todos estos objetivos primarios de seguridad.

El objetivo secundario de seguridad que se estableció para la realización del estudio fue el control de molestias leves en relación a la administración de sevoflurano con la mascarilla facial por presión en su contacto facial, tos ocasionalmente relacionada con la administración de remifentanilo y molestias

leves de garganta al finalizar la intervención como consecuencia de la inserción de los DSG.

3.8. Tratamientos concomitantes

Se siguieron las normas establecidas, manteniéndose así las precauciones referidas en las fichas técnicas correspondientes, para los fármacos de este estudio: sevoflurano y remifentanilo.

4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Se diseñó un CRD específico para este estudio, el cual fue cumplimentado utilizando tanto datos contenidos en el historial clínico de los pacientes como con la documentación recogida durante la inserción de la ML-Supreme y de la ML-ProSeal que contenía los parámetros de interés. En dicho CRD se incluyeron las siguientes variables de estudio:

- Paciente
 - Variables demográficas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal.
 - Variables clínicas: clasificación ASA.
 - Enfermedades concomitantes: enfermedades cardiovasculares, patología respiratoria, insuficiencia hepática o renal, y otras.
 - Parámetros a la exploración física de VAD:
 - Test de Mallampati
 - Distancia tiromentoniana
 - Apertura bucal
 - Movilidad cervical
- Cirugía realizada
- Técnica anestésica empleada

- Variables obtenidas al realizar el estudio
 - Concentración de sevoflurano a la cual se realiza la inserción de la ML-Supreme y la ML-ProSeal.
 - Presencia de “movimiento” o “no movimiento” ante la inserción de la ML correspondiente.
 - Parámetros hemodinámicos (presión arterial sistólica/diastólica y frecuencia cardíaca) medidos de forma basal, antes de la inserción de la ML, al primer minuto tras su inserción y a los 6 minutos tras ella.
 - Resistencia a la apertura de la boca según la clasificación de Muzi (142).
 - Muzi 1: Boca totalmente relajada.
 - Muzi 2: Resistencia leve a la apertura de la boca.
 - Muzi 3: Resistencia moderada pero puede abrirse la boca.
 - Muzi 4: Resistencia importante, no puede abrirse la boca y requiere un bolo de propofol para abrirse.
 - Parámetros de ventilación y oxigenación basales, antes de la inserción de la ML, al primer minuto tras su inserción y a los 6 minutos tras ella.
 - Valores del BIS basales, antes de la inserción de la ML, al primer minuto tras su inserción y a los 6 minutos tras ella.
 - Presión de fuga orofaríngea (en cm H₂O) de cada dispositivo.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los resultados se realizó usando el programa informático SPSS base 22.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL USA). Previo al análisis de los datos, se definieron las variables que fueron revisadas en cada uno de los CRD a fin de resolver el mayor número posible de valores perdidos,

Material y Métodos

fuera de rango o inconsistentes. El tratamiento de los mismos se hizo de acuerdo a los requerimientos de los diferentes métodos estadísticos.

Se desarrolló un plan de análisis estadístico detallado, que tuvo una naturaleza tanto descriptiva como comparativa entre las diferentes variables descritas en el protocolo del estudio.

El análisis descriptivo de los datos recogidos se realizó mediante la elaboración de tablas de frecuencias en el caso de variables de tipo nominal, mientras que para variables continuas se emplearon medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se estimaron los intervalos de confianza al 95% (IC al 95%) en el caso de estas últimas. Se hizo un análisis descriptivo de los pacientes incluidos según las variables socio-demográficas recogidas con el fin de obtener información relevante.

Previo al análisis comparativo de los datos obtenidos en ambos grupos, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov a cada una de las variables clínicas incluidas en el estudio con objeto de comprobar su normalidad. La normalidad de las variables era condición indispensable para poder aplicar posteriormente el test de la t de Student para datos independientes o el test de ANOVA de medidas repetidas. Cuando la variable no seguía una distribución normal se aplicó el test de la U de Mann-Whitney.

Se construyeron las tablas de contingencia necesarias para realizar un análisis cruzado de los datos y los contrastes de hipótesis paramétricos y no paramétricos en dependencia de los resultados encontrados.

La CE-50 de sevoflurano asociada a remifentanilo requerida para la inserción de la ML-Supreme y de la ML-ProSeal se determinó calculando la media de la concentración de los puntos medios de todos los pares independientes de pacientes que manifestaron el cruce desde “movimiento” hasta “no movimiento”. Los IC al 95% para la CE-50 y para la CE-95 de sevoflurano se determinaron mediante una curva de regresión logística. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Estimación del tamaño muestral

La metodología secuencial “up and down” de Dixon sugiere que el experimento debe continuar hasta lograr al menos 4 puntos de cruce o “crossovers”. En relación a ello, estudios previos en el ámbito anestésico que evalúan la CE-50 de sevoflurano necesaria para la inserción de los DSG y con la aplicación de la metodología “up and down” de Dixon modificada, los puntos de cruce varían entre 6 y 8, siendo 6 puntos de cruce el objetivo más común. Así pues, se consideró que la obtención de 6 puntos de cruce desde “movimiento” hasta “no movimiento” en cada grupo serían suficientes.

IX. RESULTADOS

Un total de cincuenta y cinco pacientes fueron valorados para su participación en el estudio, de los cuales diez sujetos fueron excluidos por presentar algún criterio de exclusión: seis pacientes por presentar uno o varios parámetros de VAD (Mallampati III-IV y/o distancia tiromentoniana menor de 6 cm y/o apertura bucal menor de 3 cm), tres pacientes por presentar antecedentes de reflujo gastro-esofágico con carácter semanal y un paciente por presentar dificultades de comunicación y entendimiento del estudio (Fig. 43). Finalmente, cuarenta y cinco participantes fueron aleatorizados en los dos grupos de estudio: ML-ProSeal vs. ML-Supreme.

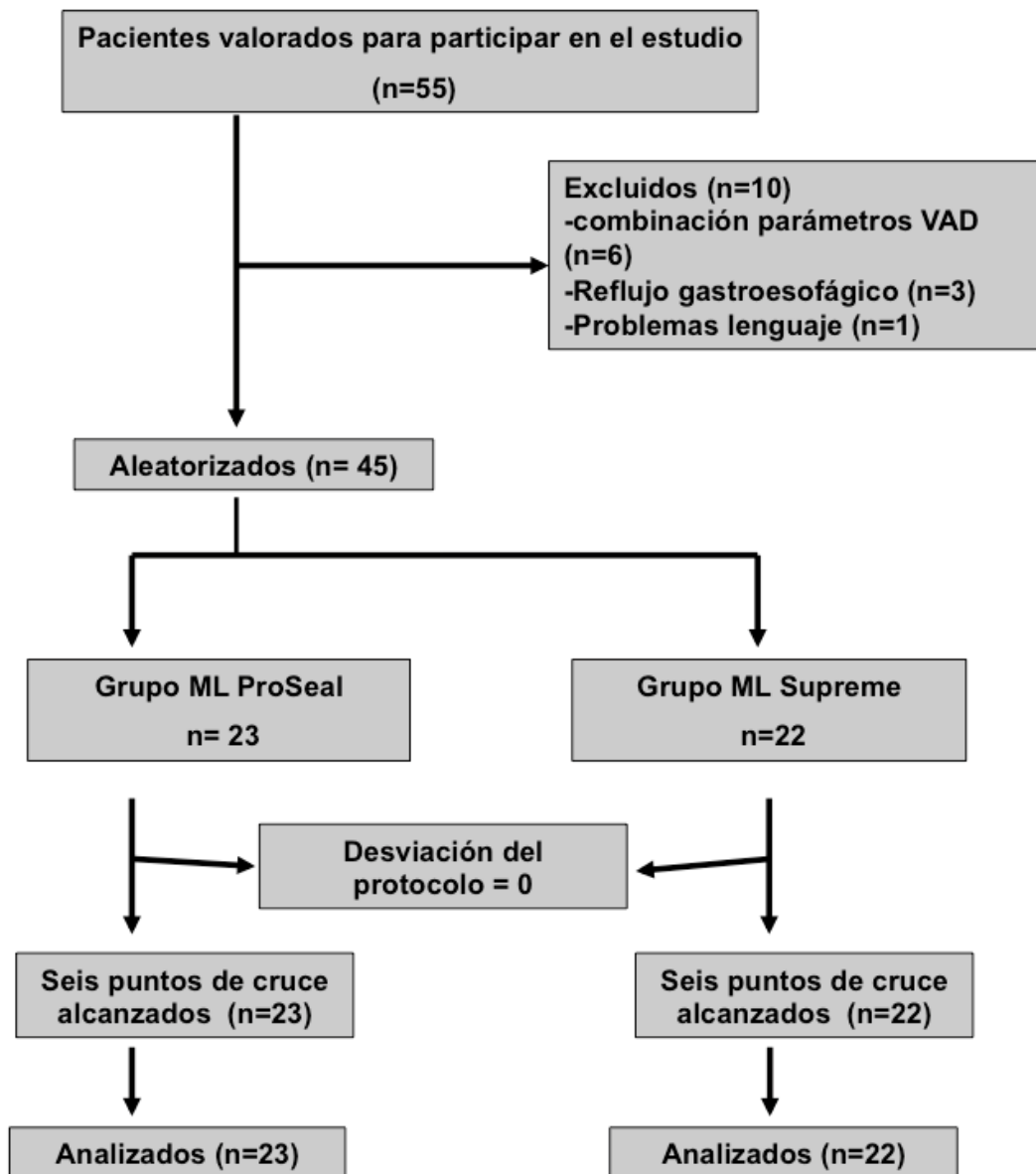


Fig. 43. Diseño del estudio

Resultados

No hubo diferencias significativas en las variables demográficas entre ambos grupos. En cuanto al tipo de cirugía al que fueron sometidos los pacientes, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo la cirugía general más común en el grupo de la ML-ProSeal y la cirugía vascular más frecuente en el grupo de la ML-Supreme (tabla 2).

Tabla 2. Datos demográficos y procedimientos quirúrgicos

	ML-ProSeal	ML-Supreme
Pacientes (n)	23	22
Edad (años)	43 (13)	46 (11)
Mujer/Hombre (n)	15/8	15/7
Peso (Kg)	72 (13)	75 (16)
Estatura (cm)	169 (8)	168 (9)
IMC (Kg/m²)	24,98 (3,61)	26,32 (4,63)
Mallampati (n)		
I	12	11
II	10	7
III	1	4
ASA I / ASA II (n)	13/10	11/11
Procedimiento quirúrgico* (n)		
Cirugía vascular (varices)	6	12
Cirugía ortopédica	3	3
Cirugía general	14	7

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o en número
IMC: índice de masa corporal; ASA: clasificación del riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiología

* p = 0,04 para tipo de cirugía

Los valores individuales de cada paciente de la relación concentración-respuesta obtenidos mediante la metodología secuencial “up and down” de Dixon se muestran en la figura 44 para el grupo de la ML-ProSeal y en la figura 45 para el grupo de la ML-Supreme.

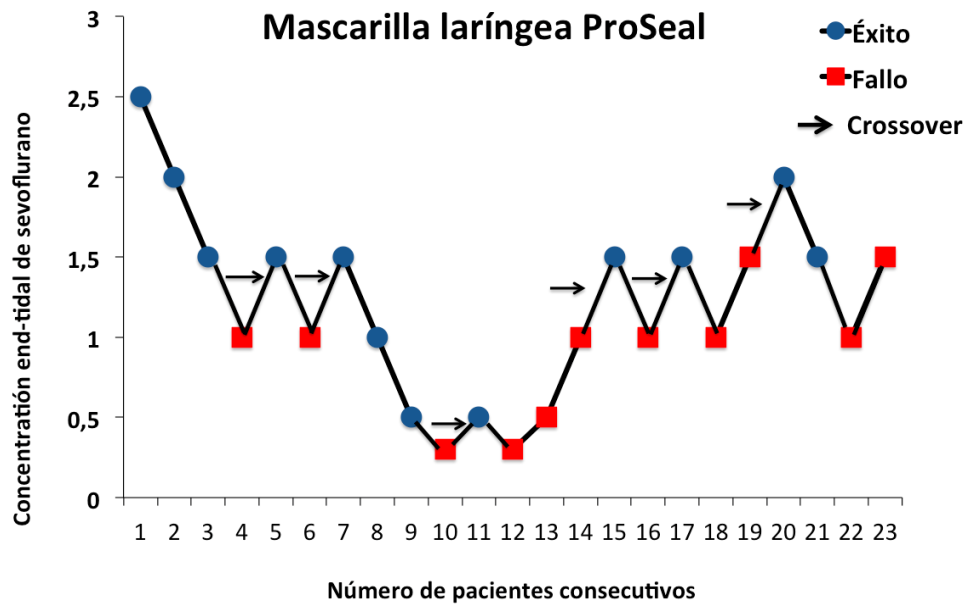


Fig. 44. Respuesta de los pacientes del grupo de la ML-ProSeal a la inserción de la mascarilla laríngea. Las flechas indican el punto medio de la concentración efecto de todos los pares independientes de pacientes que pasaron de una inserción fallida (movimiento) a una inserción exitosa (no movimiento).

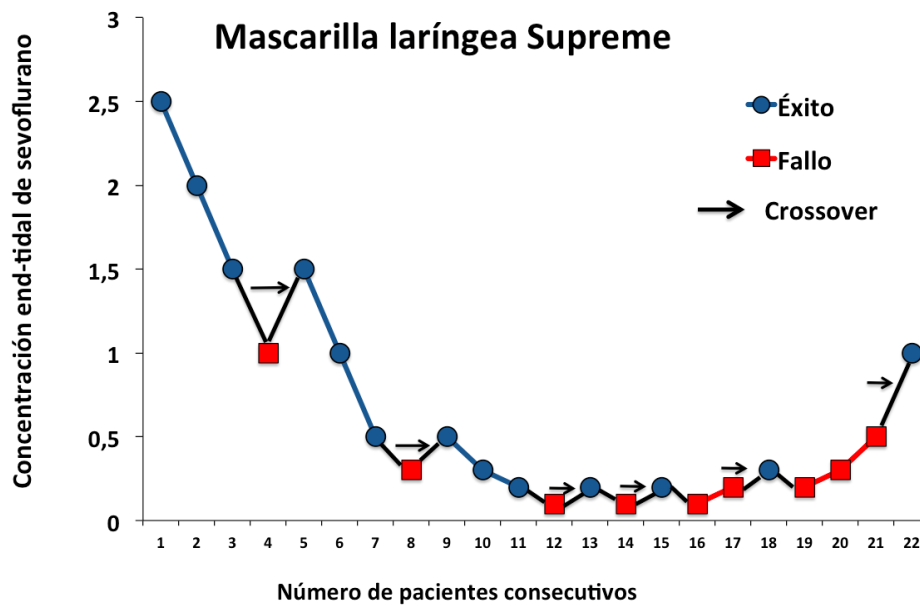


Fig. 45. Respuesta de los pacientes del grupo de la ML-Supreme a la inserción de la mascarilla laríngea. Las flechas indican el punto medio de la concentración efecto de todos los pares independientes de pacientes que pasaron de una inserción fallida (movimiento) a una inserción exitosa (no movimiento).

Como puede observarse en las figuras presentadas, se muestran los seis puntos de cruce en cada grupo de estudio. En el grupo de la ML-ProSeal, dichos

Resultados

seis puntos de cruce se alcanzaron antes (con la inclusión del sujeto número 20); sin embargo, la secuencia de inclusión de participantes continuó para mantener la aleatorización de los pacientes en cada grupo. De este modo, los siguientes casos se incluyeron en el grupo correspondiente siguiendo la secuencia de aleatorización hasta alcanzar los seis puntos de cruce en el grupo de la ML-Supreme.

La CE-50 de sevoflurano requerida para la inserción de la ML-ProSeal fue de $1,20 \pm 0,41\%$ (IC al 95% de 0,76%-1,63%) mientras que para la inserción de la ML-Supreme fue de $0,55 \pm 0,38\%$ (IC al 95% de 0,14%-0,95%), siendo dicha diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,019$).

Con el objetivo de calcular la CE-95, se realizó un análisis de regresión logística relacionando la concentración de sevoflurano con la probabilidad de “no movimiento”. Tal y como se muestra en la figura 46, se obtuvo la CE-50 y la CE-95 de sevoflurano necesaria para la inserción de la ML-ProSeal y de la ML-Supreme. En el grupo de la ML-ProSeal, la CE-50 de sevoflurano fue de 1,15% (IC al 95% de 0,57%-2,33%) y la CE-95 de sevoflurano fue de 2,43% (IC al 95% de 1,10%-5,34%). En el grupo de la ML-Supreme, la CE-50 de sevoflurano fue de 0,43% (IC al 95% de 0,02%-7,76%) y la CE-95 de sevoflurano fue de 1,50% (IC al 95% de 0,55%-4,08%).

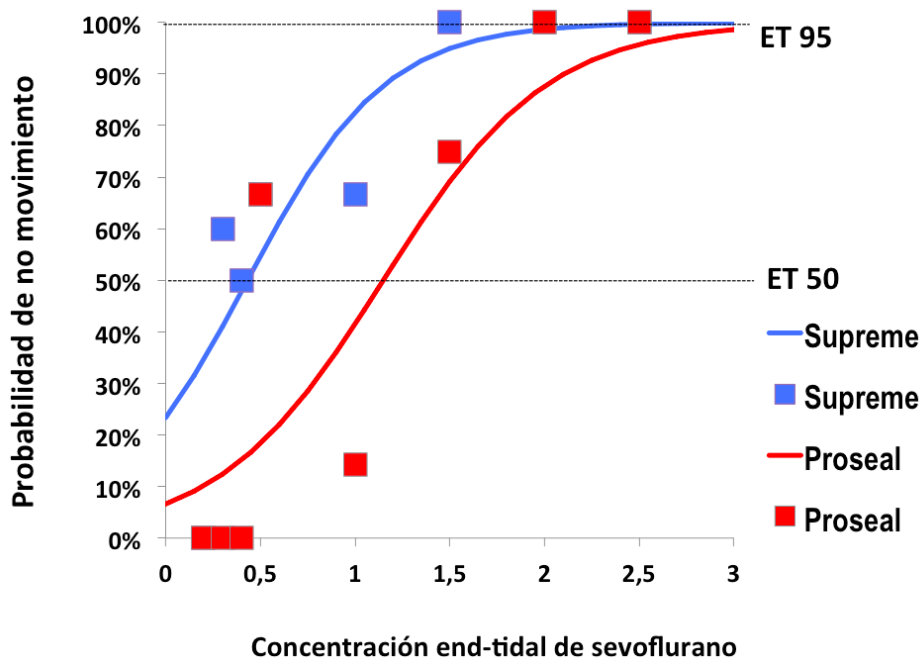


Fig. 46. CE-50 y CE-95 en los grupos de la ML-ProSeal (rojo) y de la ML-Supreme (azul) calculadas mediante análisis de regresión logística.

En la tabla 3 se muestran los valores estimados del modelo de regresión logística.

**Tabla 3. Valores estimados de los coeficientes Logit
(modelo de probabilidad lineal)**

	ML-ProSeal (n=23)	ML-Supreme (n=22)
CE-50 sevoflurano (IC al 95%)	1,15% (0,57%-2,33%)	0,43% (0,02%-7,76%)
CE-95 sevoflurano (IC al 95%)	2,43% (1,10%-5,34%)	1,50% (0,55%-4,08%)
B ₀	-2,647	-1,188
B ₁	2,304	2,749
Valor de p	0,106	0,674
Bondad de ajuste chi cuadrado	7,634	3,170

$$p/(1-p) = B_0 + B_1X$$

B₀ = intersección; B₁ = pendiente; X = concentración de sevoflurano (%)

En dos pacientes del grupo de la ML-ProSeal se cambió la mascarilla del número 4 por otra del número 3. Los pacientes presentaron “no movimiento” durante la inserción. En tres pacientes del grupo de la ML-Supreme se

Resultados

intercambió la ML-Supreme por una ML-ProSeal debido a problemas ventilatorios. Dos de los pacientes presentaron “movimiento” tras la inserción de la mascarilla. Analizándolo en su conjunto, no hubo diferencias significativas entre los pacientes que requirieron cambios de dispositivos ($p = 0,59$), que fue en un 9% de los participantes del grupo de la ML-ProSeal (cambio de tamaño) y en un 14% de los sujetos del grupo de la ML-Supreme (cambio a otro dispositivo).

En relación a la concentración de sevoflurano administrada y la respuesta observada en los pacientes destacó que, cuando la concentración de sevoflurano fue inferior o igual al 1%, en el grupo de la ML-Supreme el 50% de los pacientes presentaron “no movimiento” mientras que en el grupo de la ML-ProSeal sólo el 25% de los pacientes presentaron “no movimiento” ($p = 0,27$).

No se apreciaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a los valores hemodinámicos basales ni durante su evolución a lo largo de los tiempos del estudio. Los valores de la presión arterial sistólica y diastólica disminuyeron a lo largo del período de estudio en ambos grupos (tabla 4). Al analizar el incremento de la presión arterial sistólica desde el valor pre-inserción de los DSG hasta el valor al primer minuto de la inserción de las mascarillas, hubo un incremento significativo de la presión arterial sistólica que en el grupo de la ML-Supreme fue del 14% frente al 4% en el grupo de la ML-ProSeal ($p = 0,04$). La frecuencia cardíaca disminuyó significativamente desde los valores basales en ambos grupos (tabla 5).

**Tabla 4. Valores de presión arterial sistólica y diastólica
a lo largo del estudio en ambos grupos**

	ML-ProSeal (n=23)	ML-Supreme (n=22)
Presión arterial sistólica		
– Basal	138 (16)	135 (20)
– Antes de la inserción de las mascarillas	98 (13) [29%]	96 (15) [29%]
– Al primer minuto tras la inserción de las mascarillas*	101 (13) [27%]	108 (17) [20%]
– A los seis minutos tras la inserción de las mascarillas*	98 (13) [29%]	97 (14) [28%]
Presión arterial diastólica		
– Basal	80 (12)	79 (11)
– Antes de la inserción de las mascarillas*	56 (9) [30%]	53 (9) [33%]
– Al primer minuto tras la inserción de las mascarillas*	58 (13) [30%]	60 (12) [24%]
– A los seis minutos tras la inserción de las mascarillas*	55 (11) [31%]	57 (8) [28%]

Los valores se expresan como media (desviación estándar) [porcentaje de diferencia respecto al valor basal]

* $p < 0,05$ para diferencias significativas con respecto al valor basal (diferencias intra-grupo) con el test de ANOVA de medidas repetidas

**Tabla 5. Valores de la frecuencia cardíaca (FC)
a lo largo del estudio en ambos grupos**

	ML-ProSeal (n=23)	ML-Supreme (n=22)
FC basal	73 (17)	73 (13)
FC antes de la inserción de las mascarillas*	56 (11) [23%]	54 (9) [26%]
FC al primer minuto tras la inserción de las mascarillas*	57 (10) [22%]	59 (11) [19%]
FC a los seis minutos tras la inserción de las mascarillas*	56 (12) [23%]	60 (11) [18%]

Los valores se expresan como media (desviación estándar) [porcentaje de diferencia respecto al valor basal]

* $p < 0,05$ para diferencias significativas con respecto al valor basal (diferencias intra-grupo) con el test de ANOVA de medidas repetidas

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el número de pacientes que requirió la administración de atropina (3 pacientes en el grupo de la ML-ProSeal y 4 pacientes en el grupo de la ML-Supreme). En cuanto a la necesidad de vasopresores, un paciente de cada grupo precisó la administración de efedrina.

Al evaluar el grado de relajación mandibular según la clasificación de Muzi, no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 6).

**Tabla 6. Valoración del grado de relajación mandibular
según la escala de Muzi**

	ML-ProSeal (n = 23)	ML-Supreme (n =22)
Totalmente relajada	12	13
Resistencia moderada	2	3
Resistencia pero puede abrirse la boca	2	4
Resistencia que requiere una dosis adicional de propofol	7	2

No se registraron episodios de laringoespasma en ningún grupo. En tres pacientes se observó una desaturación de oxígeno menor del 90%, aunque

mayor del 85%, durante la inducción anestésica y la inserción de las mascarillas. Al comparar los porcentajes, tal desaturación ocurrió en un 4% para el grupo de la ML-ProSeal (un paciente) y en un 9% para el grupo de la ML-Supreme (dos pacientes) ($p = 0,52$), aunque todos ellos se recuperaron sin incidencias tras la ventilación con los dispositivos.

La presión de fuga orofaríngea fue superior en el grupo de la ML-ProSeal, con una media de 24,42 (4,90) cm H₂O, que en el grupo de la ML-Supreme, con una media de 22,55 (3,97) cm H₂O, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En relación a los valores del BIS en los diferentes momentos del estudio (tabla 7), se observó una disminución en ambos grupos en relación a los valores basales. Además, se apreciaron diferencias entre ambos grupos, siendo los valores del BIS más elevados en el grupo de la ML-Supreme. Destacar que tras la recuperación post-anestésica, ningún paciente tuvo recuerdo intraoperatorio.

**Tabla 7. Valores del índice biespectral (BIS)
a lo largo del estudio en ambos grupos**

	ML-ProSeal (n=23)	ML-Supreme (n=22)
BIS basal	95 (4)	96 (5)
BIS antes de la inserción de las mascarillas*†	60 (8) [37%]	63 (9) [35%]
BIS al primer minuto tras la inserción de las mascarillas*†	56 (13) [41%]	64 (14) [34%]
BIS a los seis minutos tras la inserción de las mascarillas*†	41 (15) [57%]	43 (16) [55%]

Los valores se expresan como media (desviación estándar) [porcentaje de diferencia respecto al valor basal]

* $p < 0,05$ para diferencias significativas con respecto al valor basal (diferencias intra-grupo)

† $p < 0,05$ para diferencias significativas entre el grupo de la ML-ProSeal y el grupo de la ML-Supreme

Test de ANOVA de medidas repetidas

X. DISCUSIÓN

1. PRINCIPALES HALLAZGOS

Desde nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que ha evaluado y comparado los requerimientos anestésicos de sevoflurano asociado a remifentanilo para insertar dos DSG de amplia utilización en la práctica clínica como son la ML-ProSeal y la ML-Supreme. El principal hallazgo de nuestro ensayo clínico ha sido que la CE-50 de sevoflurano, en co-administración con remifentanilo a una dosis efecto de 4 ng/mL, requerida para la inserción de la ML-Supreme ha sido un 54% inferior a la necesaria para la inserción de la ML-ProSeal. Utilizando la metodología secuencial “up and down” de Dixon y realizando un análisis de regresión logística, así mismo hemos determinado que la CE-95 para la inserción de la ML-Supreme fue de 1,50% (IC al 95% de 0,55%-4,08%) y la CE-95 para la inserción de la ML-ProSeal fue de 2,43% (IC al 95% de 1,10%-5,34%); es decir, la concentración de sevoflurano precisada para la inserción de la ML-Supreme en el 95% de los pacientes adultos fue un 38% inferior a la requerida para la inserción de la ML-ProSeal. La determinación de la CE-95 es un parámetro de gran utilidad clínica puesto que indica la concentración útil para su aplicación de forma generalizada en el contexto de la práctica anestésica habitual.

Las diferencias halladas en cuanto a los requerimientos anestésicos entre ambos dispositivos sugieren que las maniobras de inserción de la ML-ProSeal producen una mayor estimulación de la VA en comparación con las realizadas para la inserción de la ML-Supreme. Tal y como se refleja en la sección de Material y Métodos, ambos DSG se insertan siguiendo las recomendaciones sugeridas por los fabricantes. Así, la ML-ProSeal se introdujo utilizando la técnica de inserción digital, totalmente desinflada y previa aplicación de lubricante en el dorso de la misma. Tras su introducción en la cavidad oral, la ML-ProSeal se presionaba contra la curva palatofaríngea y se avanzaba hacia la orofaringe y la pared faríngea posterior, dirigiéndola con el segundo dedo. La presión con el segundo dedo se mantenía constante para guiar a la ML-ProSeal

Discusión

a su posición final, hasta que se apreciaba una resistencia que indicaba que la punta de la ML estaba localizada en la hipofaringe (Fig. 40A). Por su parte, la ML-Supreme se insertó mediante la técnica rotacional. Así, tras introducir el extremo distal de la ML-Supreme en la cavidad oral, se presionaba la misma contra el paladar duro al tiempo que el tubo aéreo se aproximaba a la barbilla y a continuación se rotaba hacia dentro, avanzándola hacia la hipofaringe con un movimiento circular hasta encontrar resistencia (Fig. 40B). Es posible que la presión ejercida manualmente con el segundo dedo durante la inserción de la ML-ProSeal fuese más intensa que la presión ejercida al colocar la ML-Supreme, la cual está anatómicamente preformada con una forma curva que facilita su inserción y, posiblemente, ejerce una menor presión en las estructuras faríngeas precisando, por tanto, una menor dosis de agentes anestésicos. Sin embargo, no podemos asegurar esta afirmación puesto que no se midió la presión ejercida en la orofaringe con cada dispositivo.

Dos estudios previos evaluaron las presiones ejercidas por la ML-ProSeal y la ML-Supreme en la mucosa faríngea mediante microsensores aplicados en la superficie posterior de la cazoleta de las mascarillas (66,143). Los resultados mostraron presiones en rangos similares para ambos dispositivos y siempre inferiores a una presión de 40 cm H₂O, la cual es considerada la presión de perfusión faríngea y, en caso de que se supere, se puede relacionar con una hipotética lesión isquémica de la mucosa (143). Sin embargo, estos estudios han medido la presión que ejerce el manguito de los dos dispositivos una vez ya han sido insertados en la cavidad oral, pero no determinan la presión ejercida durante la maniobra de inserción del DSG.

2. PARÁMETROS HEMODINÁMICOS, RESPIRATORIOS Y VALOR DEL BIS DURANTE LA INSERCIÓN DE LAS MASCARILLAS

En relación a la tolerancia hemodinámica, fue similar en ambos grupos, destacando que los valores se situaban dentro de cifras normales y fisiológicas. En un análisis pormenorizado vemos que, al minuto de la inserción de las mascarillas y en relación a la presión arterial sistólica inmediatamente antes de la maniobra sobre la VA, hubo un incremento significativo de la presión arterial sistólica, que en el grupo de la ML-Supreme fue del 14% frente al 4% en el grupo de la ML-ProSeal ($p = 0,04$). Si bien en una primera impresión estos hallazgos podrían sugerir una mayor estimulación simpática al insertar la ML-Supreme, se debe tener presente que la mayoría de los pacientes en el grupo de la ML-Supreme recibieron concentraciones de sevoflurano muy bajas; así, el 82% de los pacientes de este grupo recibieron una concentración de sevoflurano igual o menor al 1% mientras que en el grupo de la ML-ProSeal esta proporción fue del 52% ($p = 0,03$). Por tanto, es esperable que el incremento en la respuesta hemodinámica fuese ligeramente superior en el grupo de la ML-Supreme ante concentraciones tan bajas de sevoflurano.

Los valores de la frecuencia cardíaca mostraron que las cifras disminuyeron en ambos grupos en relación a los parámetros basales. Esto se relaciona con los conocidos efectos del remifentanilo sobre la frecuencia cardíaca que fueron ya evidenciados en un meta-análisis, en el cual, en comparación con otros opiáceos, la utilización del remifentanilo se asoció con menores cifras de frecuencia cardíaca, mayores episodios de bradicardia y mayor uso de anticolinérgicos (144). En su conjunto, un 15% de los pacientes recibió atropina, sin diferencias entre ambos grupos. Estas cifras son similares a las reportadas en estudios en los que se asoció remifentanilo en la inducción anestésica para insertar una ML y, especialmente, en aquellos en los que, al igual que nosotros, no se empleó un agente anticolinérgico en la premedicación del paciente (145). Hay que destacar que las alteraciones hemodinámicas fueron

Discusión

limitadas en su conjunto y carentes tanto de significado clínico como de consecuencias adversas en individuos sanos.

El impacto en la función respiratoria y en los parámetros de oxigenación fue, en general, excelente en ambos grupos y sin que se objetivase ningún episodio de laringoespasma en ningún paciente. En tres casos hubo un descenso en la oxigenación inferior al 90% en la saturación periférica de O₂, que se resolvió en los segundos siguientes con la ventilación a través de las mascarillas, sin diferencias significativas entre los dos grupos. Estudios previos en los que se han comparado diferentes dosis de remifentanilo para la inserción de DSG han observado que, a dosis más elevadas y próximas a las utilizadas por nosotros, las condiciones de inserción mejoran y los episodios de laringoespasma disminuyen (146). Un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación en el que se evaluó la concentración de sevoflurano, sin asociación de opiáceos, requerida para insertar la ML-Supreme mostró que dos pacientes presentaron laringoespasma que requirió de la administración de succinilcolina para su resolución (23).

Aunque no resultó estadísticamente significativo, la presión de fuga orofaríngea resultó ser mayor en el grupo de la ML-ProSeal (24,42 (4,90) cm H₂O) que en el grupo de la ML-Supreme (22,55 (3,97) cm H₂O). Estos datos son congruentes con estudios previos en los que las presiones de sellado de la ML-ProSeal son superiores a los de la ML-Supreme (60). Se ha sugerido que la calidad del sellado entre el aparato respiratorio y la ML puede verse afectada por la profundidad de la anestesia, el grado de relajación muscular, la similitud morfológica entre el manguito y la faringe proximal, el volumen del manguito y la presión que se alcanza dentro del manguito de la ML (27). En el grupo de la ML-ProSeal, los valores del BIS más bajos podrían relacionarse con un plano anestésico más profundo, lo que pudo contribuir además con un mejor sellado con el tracto respiratorio en dicho grupo de estudio. Sin embargo, no ha sido firmemente demostrado que la profundidad anestésica o incluso la relajación

muscular sean factores determinantes de la presión de fuga orofaríngea de los DSG (27).

Por su parte, los cambios en el valor del BIS reflejaron diferencias estadísticamente significativas en los valores registrados al minuto de la inserción de las mascarillas, siendo superiores en el grupo de la ML-Supreme frente al grupo de la ML-ProSeal (64 vs. 56, respectivamente, $p = 0,029$). Nuevamente, debemos relacionar estos valores con la menor concentración de sevoflurano administrada en el grupo de la ML-Supreme. Podría esperarse que con estos valores del BIS los pacientes hubiesen presentado un posible despertar intraoperatorio; sin embargo, no se registró ningún evento cuando se interrogó específicamente a los enfermos en la unidad de recuperación postoperatoria. En relación con los valores del BIS y su modificación con los agentes anestésicos, Manyam et al. analizaron los efectos del remifentanilo asociado a sevoflurano en la profundidad anestésica registrada mediante el BIS en voluntarios sanos (147). Los autores administraron diferentes combinaciones de remifentanilo-sevoflurano y observaron que, a pesar del sinergismo mostrado por ambos fármacos y de que el nivel de anestesia presentado por los pacientes aumentaba con la adición de remifentanilo, los valores del BIS eran mínimamente afectados por este fármaco. Concluyeron que con la combinación de remifentanilo-sevoflurano la presencia de valores del BIS en torno a 60 puede resultar incluso en una excesiva e innecesaria profundidad anestésica. Nuestros datos apoyan estos resultados ya que la asociación de remifentanilo a concentración efecto de 4 ng/mL con las diferentes concentraciones de sevoflurano utilizadas para la inserción de las mascarillas produjo un valor medio del BIS antes de la inserción de los dispositivos de 61 ± 9 , sin diferencias significativas entre los pacientes que presentaron “movimiento” (64 ± 8) y aquellos que presentaron “no movimiento” (60 ± 10). Este hallazgo también ha sido descrito por otros autores, sugiriendo que el valor del BIS no predice de forma cierta qué pacientes pueden presentar reacción ante un estímulo nocivo

(148). El BIS refleja el estado hipnótico y la concentración de los anestésicos, pero no se correlaciona con la inmovilidad ante un estímulo. El BIS mide la actividad cerebral pero no refleja la actividad de las estructuras subcorticales y la respuesta motora a los estímulos nocivos está mediada por estructuras subcorticales, incluyendo la médula espinal (149).

3. REQUERIMIENTOS DE SEVOFLURANO PARA LA INSERCIÓN DE DISPOSITIVOS SUPRAGLÓTICOS

Investigaciones previas han determinado, mediante una metodología similar a la nuestra, la concentración de diferentes agentes anestésicos requerida para la inserción de diversos DSG. La mayoría de estos estudios se han realizado evaluando las necesidades de anestésicos intravenosos como el propofol y, de forma menos frecuente, versan sobre los requerimientos de agentes inhalatorios como el sevoflurano. En general, cuando analizamos los DSG estudiados, observamos que muy frecuentemente se han constatado las necesidades anestésicas para la inserción de la ML-Clásica, tanto en niños como en adultos, debido a que fue la primera ML utilizada en la práctica clínica. Teniendo presente las diferencias en la CAM del sevoflurano con la edad de los pacientes, parece pertinente que se extraigan los resultados de los estudios más relevantes realizados en la población adulta.

Tanaka et al. (25) realizaron un estudio comparativo para evaluar la CE-50 de sevoflurano requerida para la inserción de un dispositivo orofaríngeo con manguito vs. de la ML-Clásica. Además, compararon si existían diferencias en la CE-50 de sevoflurano entre una población mayor o menor de 65 años. No premedicaron a los pacientes y mantuvieron la concentración de sevoflurano estable durante 20 minutos antes de realizar la inserción de los dispositivos. Los autores observaron que la CE-50 de sevoflurano para la inserción del dispositivo orofaríngeo con manguito fue inferior que para la inserción de la ML-Clásica, tanto en ancianos (1,17% vs. 2%, respectivamente) como en jóvenes

(1,33% vs. 2%, respectivamente); es decir, los requerimientos para la inserción del dispositivo orofaríngeo fueron un 42% inferiores en ancianos y un 34% inferiores en jóvenes respecto a las necesidades para la inserción de la ML-Clásica. Sin embargo, no encontraron diferencias entre los sujetos ancianos y los participantes jóvenes en la CE-50 de sevoflurano para la inserción del DSG correspondiente. Los autores relacionaron las diferencias en los requerimientos de sevoflurano con la localización de los dispositivos en la cavidad orofaríngea del paciente, siendo más superficial y en una región con un tejido de mayor complianza en el caso del dispositivo orofaríngeo con manguito mientras que en el caso de la ML-Clásica ésta ocupa una región más estrecha, que se sitúa más próxima a la glotis y con mayor reactividad refleja. En cuanto a la ausencia de diferencias en la CAM de ambos DSG entre pacientes jóvenes y ancianos, que típicamente disminuye con la edad, proponen que la sensibilidad de la hipofaringe y de la base de la lengua a la estimulación mecánica no cambia significativamente con la edad. En nuestro estudio, la CE-50 de sevoflurano fue inferior a la reportada por los autores para la ML-Clásica, tanto para la ML-ProSeal, que fue de 1,20% (es decir, un 40% inferior), como para la ML-Supreme, que arrojó un valor de 0,55% (es decir, un 72% inferior). Estas menores concentraciones de sevoflurano requeridas en nuestra investigación hay que relacionarlas tanto con la co-administración de remifentanilo como con la técnica de inserción que, si bien es similar en el caso de la ML-Clásica y de la ML-ProSeal, parece ser menos reflexógena en el caso de la ML-Supreme.

El grupo de Kodaka et al. (21) fue el primero en estudiar los requerimientos anestésicos para la inserción de una ML de segunda generación. Estos autores compararon la CE-50 del sevoflurano y la CE-50 del propofol para la inserción de la ML-Clásica y de la ML-ProSeal en 76 mujeres. Utilizaron una metodología similar a la empleada por nosotros y administraron midazolam, aunque en dosis ligeramente superior (2 mg en el trabajo de Kodaka et al. en lugar de 1 mg en nuestro estudio), y añadieron 1 mg/Kg de lidocaína antes de

Discusión

comenzar la inducción anestésica en el grupo del propofol. Estos autores observaron que las necesidades de sevoflurano para la inserción de la ML-ProSeal fueron un 20% superiores a las de la ML-Clásica (CE-50 2,82% vs. CE-50 2,36%, respectivamente). Cabe destacar que en nuestro estudio las concentraciones de sevoflurano han sido inferiores; así, si comparamos la concentración de sevoflurano con el mismo dispositivo (con la ML-ProSeal), vemos que en nuestra serie ha sido de 1,20%, lo que muestra que la administración de remifentanilo ha supuesto una disminución del 60% de la CE-50 de sevoflurano requerida para la inserción de la ML-ProSeal. No obstante, nuestra población fue diferente ya que en el mencionado estudio sólo se incluyeron a mujeres en las que sólo se utilizaron dispositivos del número 3, lo que limita en parte las comparaciones de sus resultados con nuestros datos.

En la misma línea de investigación, Ghai et al. (22) estudiaron a 44 mujeres oncológicas en las que compararon la CE-50 de sevoflurano requerida para la inserción de la ML-Clásica y de la ML-ProSeal pero, a diferencia del mencionado estudio de Kodaka et al., no recibieron premedicación. La concentración inicial de sevoflurano fue del 2,5% y los cambios en las concentraciones sucesivas fueron del 0,25%. La concentración de sevoflurano se mantuvo constante durante un mínimo de 10 minutos para alcanzar el equilibrio entre el compartimento plasmático y el compartimento cerebral antes de la colocación de los DSG. Estos autores corroboraron que la CE-50 de sevoflurano para la inserción de la ML-ProSeal (3,15%) era significativamente superior (aproximadamente un 15% superior) que para la inserción de la ML-Clásica (2,71%). Estos resultados muestran valores de CE-50 de sevoflurano ligeramente superiores a los obtenidos previamente por Kodaka et al., probablemente por la diferencia en cuanto a la premedicación con midazolam. Aún así, ambos trabajos muestran que los requerimientos son superiores para la ML-ProSeal en relación a la ML-Clásica. Estos datos sugieren, al igual que los resultados de nuestro estudio, que la inserción de la ML-ProSeal precisa

mayores requerimientos anestésicos. Además de la diferente técnica de inserción que debe emplearse con cada dispositivo, hay que considerar otros factores que pueden influir como, por ejemplo, la habilidad previa que se tenga para la inserción de una u otra ML. En este sentido, en nuestro estudio los dispositivos fueron insertados por un único operador con una gran experiencia en la utilización de DSG (más de 200 usos).

En cuanto a las necesidades de sevoflurano para la colocación de la ML-Supreme, el único trabajo que ha visto la luz fue desarrollado por Zaballos et al. (23), quienes realizaron un estudio observacional sobre 31 pacientes que habían sido premedicados con 1 mg de midazolam. Siguiendo la metodología de Dixon (con una concentración inicial de sevoflurano del 2,5% y cambios del 0,5%) y manteniendo la concentración estable durante al menos 10 minutos antes de la inserción de la ML-Supreme, se estimó que la CE-50 del sevoflurano precisada para su inserción era del $3,03 \pm 0,75\%$. Llama la atención el impacto tan importante de la asociación de remifentanilo que, con los datos actuales de la presente investigación, muestra haber disminuido hasta en un 82% los requerimientos de sevoflurano necesarios para la inserción de la ML-Supreme, en comparación con los resultados previos del estudio de Zaballos et al. sin opiáceos. Estas cifras son superiores al efecto observado con la asociación de remifentanilo en el grupo de la ML-ProSeal si comparamos nuestros datos con los obtenidos por el grupo de Kodaka et al. que también utilizaron agentes opioides. Nosotros no hemos comparado los requerimientos anestésicos de sevoflurano con o sin remifentanilo para la inserción de la ML-ProSeal, por lo tanto, no podemos extrapolar conclusiones al respecto, pero los datos pueden sugerir que la estimulación de la VA al insertar la ML-ProSeal es mayor y, por tanto, los efectos del remifentanilo son de menor magnitud en relación a los observados con la ML-Supreme. Sin lugar a duda, las menores concentraciones de sevoflurano requeridas en nuestra investigación hay que relacionarlas con la co-administración de remifentanilo.

4. EFECTO DE LA ASOCIACIÓN DE REMIFENTANILO EN LOS REQUERIMIENTOS DE SEVOFLURANO PARA LA INSERCIÓN DE DISPOSITIVOS SUPRAGLÓTICOS

Los trabajos referenciados previamente han evaluado exclusivamente los requerimientos de sevoflurano pero no han estudiado el impacto que puede suponer la adición de opiáceos, siendo más común el uso de una técnica inhalatoria asociada a opiáceos en la práctica clínica habitual.

Los opioides se han empleado ampliamente como co-adyuvantes para disminuir las necesidades anestésicas ante la inserción de diversos DSG. El remifentanilo es un potente opioide que ofrece grandes ventajas, como un inicio de acción más rápido (tiempo para alcanzar el equilibrio sangre-cerebro de 1 minuto), una finalización de su acción predecible y una ausencia de depresión respiratoria prolongada (tasa de aclaramiento elevada y vida media de eliminación menor de 10 minutos), características que lo hacen especialmente idóneo para su uso en cirugía ambulatoria.

Albertin et al. (150) evaluaron en 74 pacientes adultos el impacto de la asociación de remifentanilo a concentración efecto de 1 vs. 3 ng/mL sobre la CAM_{BAR} del sevoflurano, asociado con una mezcla de óxido nitroso y oxígeno en proporción de 60/40. Definieron como respuesta simpática el incremento, tras la incisión quirúrgica, de los valores de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca mayores del 15% en relación a los parámetros basales en los minutos previos a la incisión. Los autores observaron que la adición de remifentanilo, en comparación con un grupo control que no recibió remifentanilo, disminuyó considerablemente la CAM_{BAR} del sevoflurano, siendo un 60% inferior con la dosis de 1 ng/mL, y que se produjo un 30% de disminución adicional con la dosis de 3 ng/mL. Aunque el parámetro farmacodinámico evaluado haya sido diferente (incisión quirúrgica en el trabajo de Albertin et al. vs. inserción de las mascarillas en nuestro estudio), puede observarse que las cifras obtenidas por nosotros son coherentes con lo observado por otros investigadores, mostrando

el efecto potenciador del remifentanilo en la disminución de los requerimientos de sevoflurano. En ese sentido, aunque es posible conseguir una adecuada anestesia quirúrgica únicamente con un agente inhalatorio, la depresión hemodinámica y el prolongado tiempo de despertar limitan en la práctica clínica la utilización de un único anestésico inhalatorio como, por ejemplo, el sevoflurano. La asociación de un opiáceo es lo habitual, permitiendo utilizar dosis menores de anestésicos inhalatorios para mantener un adecuado estado hipnótico durante la intervención quirúrgica. Debido a este hecho, resulta particularmente útil para los anestesiólogos conocer la potencia de fármacos como el sevoflurano en co-administración con el remifentanilo para un determinado estímulo que pueda suceder a lo largo de la intervención quirúrgica. Al igual que en otros estudios, nosotros hemos mostrado un efecto sinérgico del remifentanilo en su asociación con el sevoflurano.

Refiriéndonos a la ML-Supreme, recientemente Zaballos et al. (151) evaluaron en 58 pacientes adultos los requerimientos de propofol con o sin remifentanilo necesarios para la inserción de la ML-Supreme. Observaron que la administración de 5 ng/mL de remifentanilo disminuyó en un 60% los requerimientos de propofol. Estos resultados muestran, al igual que estudios previos, que la asociación de remifentanilo tanto con el propofol como con el sevoflurano disminuye los requerimientos de ambos agentes hipnóticos, si bien parece observarse un efecto más intenso en la asociación del opiáceo con sevoflurano: 82% de disminución de las necesidades de sevoflurano para la inserción de la ML-Supreme en el presente estudio en comparación con el estudio previo de Zaballos et al. que mostró una disminución del 60% en los requerimientos de propofol, a pesar de haberse utilizado 5 ng/mL en lugar de 4 ng/mL de remifentanilo. Este hecho puede que se relacione con una acción más intensa ejercida por el sevoflurano en el bloqueo de la respuesta nociceptiva en relación al propofol, tal y como ha sido demostrado por otros autores (152).

Discusión

Existen limitadas investigaciones que hayan evaluado el impacto de los opiáceos acompañando a una inducción con agentes inhalatorios sobre las maniobras relacionadas con el manejo de la VA, como la IT o la colocación de DSG. La utilización de alfentanilo en una inducción inhalatoria con sevoflurano en pacientes adultos mejoró las condiciones de inserción de la ML-Clásica en comparación con la utilización de sevoflurano en solitario (153). El fentanilo administrado de forma previa a una inducción inhalatoria con sevoflurano en pacientes adultos también consiguió unas condiciones de inserción excelentes para la ML-Clásica con una gran estabilidad hemodinámica (14). De igual manera, el fentanilo en dosis bajas asociado a midazolam facilitó y acortó los tiempos de la inducción inhalatoria con sevoflurano así como mejoró las condiciones de inserción de la ML-ProSeal en una población adulta (154). En general, la mayoría de los estudios corroboran una mejoría en las condiciones de inserción cuando se utilizan agentes opiáceos asociados a los anestésicos inhalatorios para la colocación de los DSG o las maniobras sobre la VA.

En relación al remifentanilo, existen algunos trabajos que han evaluado las condiciones de IT o de inserción de los DSG en un régimen de co-inducción inhalatoria.

En el año 2.000, Cros et al. (155) evaluaron el impacto de la administración de remifentanilo en dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ seguido de una infusión de 0,25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ en la CE-50 de sevoflurano necesaria para la IT en 26 pacientes adultos. Siguiendo la metodología secuencial de Dixon, obtuvieron que la CE-50 de sevoflurano para conseguir unas condiciones aceptables de IT fue de 2,5%. Estos resultados son congruentes con nuestros hallazgos ya que, aunque la dosis de remifentanilo administrada por ellos se asocia con concentraciones efecto ligeramente superiores a la nuestra (en torno a 5 ng/mL), la CE-50 superior de sevoflurano se justifica por el mayor estímulo que supone la IT en relación con las maniobras de inserción de una ML.

Sztark et al. (156) estudiaron la CE-50 de remifentanilo en co-inducción con sevoflurano que se precisaba para la IT en 22 pacientes adultos no premedicados. Se realizó la inducción inhalatoria con sevoflurano al 8% y, tras dos minutos, se ajustó la CAM según la edad de los pacientes. La perfusión de remifentanilo se realizó mediante sistema TCI, iniciándose en una dosis de 4,5 ng/mL y, siguiendo la metodología de Dixon, se realizaron cambios de la concentración de 0,5 ng/mL en función de la respuesta del paciente previo. Este estudio mostró que la CE-50 de remifentanilo para la IT con una CAM de 1 de sevoflurano fue de 3,3 ng/mL. La IT es un estímulo potente que requiere concentraciones de sevoflurano muy elevadas, del orden de 3,55% a 4,5%. Nosotros hemos investigado un estímulo mucho menos potente como la inserción de una ML, lo cual justifica que con la dosis de 4 ng/mL el efecto en la disminución de la CE-50 de sevoflurano haya sido tan intenso.

Otros autores han estudiado así mismo la CE-50 de remifentanilo con otros objetivos de farmacodinamia en asociación a otros agentes inhalatorios como el desflurano. Lee y Jung (157) estudiaron la CE-50 de remifentanilo asociado a desflurano para suprimir la respuesta hemodinámica a la IT en 20 pacientes adultos con edades de 18 a 60 años. Se excluyeron pacientes con antecedentes de VAD y los que tenían enfermedad cardíaca, respiratoria o renal. Iniciaron la concentración de remifentanilo en 5 ng/mL y los cambios en las concentraciones sucesivas fueron de 1 ng/mL en función de la respuesta del paciente anterior. La concentración de desflurano fue de una CAM de 1 ajustada según la edad del paciente y, tras la pérdida de la conciencia, se administró rocuronio y se realizó la IT. Los autores encontraron que la CE-50 de remifentanilo que prevenía la respuesta simpática a la IT fue de 3,7 ng/mL. Nuestro estudio difiere del presentado debido a las diferencias metodológicas ya que nosotros evaluamos las necesidades de otro agente inhalatorio, el sevoflurano, y no de remifentanilo. Sin embargo, la concentración de remifentanilo utilizada en su estudio es muy próxima a la que nosotros hemos

Discusión

utilizado, de 4 ng/mL, y ha sido suficiente para controlar la respuesta simpática a un estímulo potente como la IT. Nuestros datos muestran que el remifentanilo en las dosis empleadas por nosotros ha ejercido una potencia suficiente para disminuir la CE-50 de sevoflurano para la inserción de ambos dispositivos.

Kwak et al. (158) realizaron un estudio aleatorizado con 102 pacientes de 18 a 60 años para evaluar las condiciones de inserción de la ML-Clásica con dos dosis diferentes de remifentanilo. Dividieron a los participantes en tres grupos de modo que recibiesen suero salino (grupo control), remifentanilo en dosis de 1 ng/ml (grupo 1) o remifentanilo en dosis de 2 ng/ml (grupo 2). No se empleó premedicación y se realizó una inducción inhalatoria con sevoflurano al 8% junto con oxígeno al 100% a un flujo de gas fresco de 6 L/min. Un minuto después de la inducción anestésica se inició la administración de remifentanilo mediante el sistema TCI correspondiente según el grupo de estudio al que el sujeto hubiese sido aleatorizado y, al minuto siguiente, se insertó una ML-Clásica. El tamaño de la ML-Clásica utilizada se eligió en base al peso del paciente. Los autores concluyeron que, a pesar de una mayor incidencia de episodios de apnea, la administración de remifentanilo en sistema TCI a concentración diana de 2 ng/ml mejoraba significativamente las condiciones de inserción de la ML-Clásica sin que se incrementase la inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, los autores advierten de la posibilidad de aparición de apnea y, por tanto, aconsejan utilizar dosis de 1 ng/ml si se quiere preservar la ventilación espontánea. En nuestro estudio no se pretendía mantener la ventilación espontánea y la dosis de remifentanilo que se utilizó se basó en referencias previas, asistiéndose la ventilación manualmente con la mascarilla facial durante todo el proceso de inducción anestésica (159). Debemos destacar que el estudio de Kwak et al. no versa sobre un diseño de dosis-efecto como el desarrollado en la presente investigación.

Si evaluamos las diferencias en los requerimientos de sevoflurano sin opiáceos entre la ML-Clásica y la ML-ProSeal vemos que están en torno al 15%

o al 20%, siendo superiores para la ML-ProSeal (21,25). Nuestro estudio ha mostrado que, en comparación con la ML-Supreme y asociando remifentanilo, las diferencias de requerimientos de sevoflurano entre ambos dispositivos son mucho mayores, del 55%. Nuevamente, debemos referirnos a las diferencias en los diseños de los DSG y a las técnicas de inserción. Tanto la ML-Clásica como la ML-ProSeal se insertan con la técnica digital, en la que el segundo dedo dirige la posición de las mascarillas, ejerciendo una presión hacia la región de la hipofaringe para su inserción. Sin embargo, nuestros resultados aportan datos que muestran una menor estimulación con la ML-Supreme y, por tanto, una disminución de los requerimientos de sevoflurano, tanto en comparación con la ML-ProSeal como con la ML-Clásica.

El presente ensayo clínico se diseñó con el objetivo de conocer la CE-50 de sevoflurano, en co-administración con una perfusión de remifentanilo a una concentración diana de 4 ng/mL, necesaria para la correcta inserción de la ML-Supreme y de la ML-ProSeal en pacientes adultos. Analizando los resultados obtenidos, observamos que la combinación de sevoflurano y remifentanilo proporcionó unas condiciones de inserción adecuadas para cualquiera de estos dos diseños de ML, con mínimos efectos adversos y adecuándose a la ventilación controlada en pacientes seleccionados para intervenciones de CMA.

5. LIMITACIONES

El objetivo principal del presente estudio consistía en determinar y comparar la CE-50 de sevoflurano asociada a remifentanilo que permitía la colocación de la ML-Supreme y de la ML-ProSeal bajo unas condiciones de inserción óptimas en pacientes adultos siguiendo la metodología secuencial “up and down” de Dixon. De acuerdo con esta metodología, es necesario un tiempo mínimo para que pueda asegurarse el equilibrio en las concentraciones de un fármaco entre los distintos compartimentos corporales. En la práctica clínica diaria, normalmente la concentración de sevoflurano se mantiene estable antes

Discusión

de la inserción de una ML durante un corto período de tiempo, lo cual puede resultar en uno o varios intentos de inserción de los DSG bajo condiciones que, casi con total seguridad, no son las ideales. Reconociendo que la metodología empleada no es la práctica habitual, para la realización de un estudio de investigación farmacodinámica es imprescindible establecer un tiempo mínimo que garantice que se alcance el equilibrio de la concentración de sevoflurano entre el compartimento central y el SNC, y se definió que debe de transcurrir mínimamente 10 minutos.

Para llevar a cabo nuestro estudio, se pudo reducir el tamaño muestral necesario ya que Dixon, en su descripción inicial, estableció que sólo se requieren cuatro puntos de cruce desde la respuesta negativa hasta la respuesta positiva. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados en el ámbito de la anestesia incluyen desde seis hasta ocho puntos de cruce, aunque se sugiere que aumentar el número de crossovers a más de seis reporta escasos beneficios en cuanto a la determinación de la CE-50 (160). Así por tanto, nuestro estudio es de mayor utilidad para establecer comparaciones entre nuestros hallazgos y los de otros autores porque empleamos seis crossovers.

La concentración de sevoflurano que se decidió administrar al primer sujeto del estudio se estimó a partir de los resultados de publicaciones previas de características similares, evitándose así la administración de concentraciones de sevoflurano muy alejadas de la verdadera CE-50, lo que hubiese incrementado aún más el número de sujetos del estudio. Además, en nuestro trabajo se emplearon incrementos o decrementos en la concentración de sevoflurano del 0,5% y, cuando la concentración fue inferior a 0,5%, se siguió de incrementos o decrementos del 0,1%. Los ajustes habituales para determinar la CAM de los agentes inhalatorios son de entre el 10% y el 20% de la concentración inicial. Nosotros iniciamos la secuencia con un 20% sobre la concentración inicial y, cuando la concentración de sevoflurano estuvo en 0,5%, las secuencias se hicieron de 0,1% debido al riesgo aumentado de despertar del

paciente. Sin embargo, algunos autores refieren que la metodología secuencial “up and down” de Dixon no es apropiada para calcular con exactitud la CE-95 o la CE-99 de los agentes anestésicos, pues la determinación de tales valores más extremos mediante la curva de regresión logística se puede ver afectada por la aparición de sesgos (161).

Tanto para la ML-Supreme como para la ML-ProSeal el fabricante recomienda una selección para elegir el tamaño adecuado para cada paciente basándose en su peso. Aún así, en nuestro trabajo se decidió elegir el tamaño de la ML a emplear de acuerdo, fundamentalmente, con el género del sujeto participante (nº 4 para mujeres y nº 5 para hombres), tal y como se hace a menudo en los estudios de investigación y en la práctica clínica habitual (60,162,163). Sin embargo, en aquellos pacientes con un peso ≤ 50 Kg se insertó una ML de tamaño del nº 3. Se desconoce la influencia que este hecho pudo ejercer sobre los resultados obtenidos aunque, como esta decisión se aplicó a los pacientes de ambos grupos, los resultados obtenidos deberían afectar por igual a ambos brazos del ensayo clínico.

Por último, debemos señalar que los resultados de nuestro trabajo únicamente son aplicables a sujetos sanos de edad media (18-60 años). Así, nuestros hallazgos no se pueden extrapolar a pacientes ASA III-IV, a niños o a pacientes ancianos.

XI. CONCLUSIONES

En el presente ensayo clínico hemos comparado la CE-50 de sevoflurano en co-inducción con remifentanilo necesaria para la correcta inserción de la ML-Supreme vs. la ML-ProSeal en pacientes adultos aplicando la metodología secuencial “up and down” de Dixon. Con nuestro protocolo de estudio y la metodología empleada, hemos obtenido unos resultados que podemos elevar a conclusiones y que pasamos a enumerar:

Primera

Las diferencias estructurales entre los modelos de ML evaluados junto con las peculiaridades de la técnica de inserción para cada dispositivo y la habilidad previa del operador se han traducido en una estimulación diferente de la VA, lo que a su vez ha conllevado unos requerimientos anestésicos distintos.

Segunda

La CE-50 de sevoflurano necesaria para la inserción de la ML-Supreme ha sido de $0,55 \pm 0,38\%$ (IC al 95% de 0,14%-0,95%) y para la inserción de la ML-ProSeal ha sido de $1,20 \pm 0,41\%$ (IC al 95% de 0,76%-1,63%).

Tercera

Las necesidades anestésicas de sevoflurano, en asociación con una perfusión de remifentanilo a 4 ng/ml, para la inserción de la ML-Supreme han sido un 54% inferiores que las requeridas para la inserción de la ML-ProSeal.

Cuarta

La respuesta hemodinámica en la presión arterial tras la inserción de los dispositivos ha sido moderada en ambos grupos y en rango fisiológico, mostrando la seguridad de la técnica anestésica empleada para el paciente.

Conclusiones

Quinta

La frecuencia cardíaca ha disminuido en ambos grupos desde los valores basales pero se ha mantenido en parámetros fisiológicos, corroborando la seguridad de la técnica anestésica para el paciente.

Sexta

Los parámetros respiratorios y de oxigenación han sido óptimos en ambos grupos, con un número de desaturaciones despreciable y que se resolvieron prontamente en ambos grupos. Estos hallazgos refuerzan la seguridad de la técnica anestésica para el paciente.

Séptima

La presión de fuga orofaríngea ha sido superior en el grupo de la ML-ProSeal en relación al grupo de la ML-Supreme, aunque este hallazgo no alcanzó significación estadística.

Octava

Los valores del BIS han disminuido en ambos grupos desde los valores basales durante la inducción anestésica, mostrando cifras ligeramente superiores en el grupo de la ML-Supreme. Ningún participante ha tenido recuerdo intraoperatorio alguno tras la recuperación de la anestesia.

Novena

En la elección de una ML para un determinado paciente y procedimiento se deben considerar los menores requerimientos anestésicos mostrados con la ML-Supreme y su carácter de dispositivo desechable en comparación con la ML-ProSeal, hablando en términos de seguridad para el paciente.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Calder I, Pearce A. Core topics in airway management. 2nd ed. Cambridge: University Press; 2011.
2. Verghese C, Brimacombe JR. Survey of laryngeal mask airway usage in 11.910 patients: safety and efficacy for conventional and nonconventional usage. *Anesth Analg.* 1996; 82(1): 129-33.
3. Olsson GL, Hallen B, Hambraeus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185.358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986; 30(1): 84-92.
4. Wilkins CJ, Cramp PG, Staples J, Stevens WC. Comparison of the anesthetic requirement for tolerance of laryngeal mask airway and endotracheal tube. *Anesth Analg.* 1992; 75(5): 794-7.
5. Brimacombe JR, Berry A. The incidence of aspiration associated with the laryngeal mask airway: a meta-analysis of published literature. *J Clin Anesth.* 1995; 7(4): 297-305.
6. Akbar AN, Muzi M, Lopatka CW, Ebert TJ. Neurocirculatory responses to intubation with either an endotracheal tube or laryngeal mask airway in humans. *J Clin Anesth.* 1996; 8(3): 194-7.
7. Ng A, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg.* 2001; 93(2): 494-513.
8. Bercker S, Schmidbauer W, Volk T, Bogusch G, Bubser HP, Hensel M, et al. A comparison of seal in seven supraglottic airway devices using a cadaver model of elevated esophageal pressure. *Anesth Analg.* 2008; 106(2): 445-8, table of contents.
9. Cook TM, Lee G, Nolan JP. The ProSeal laryngeal mask airway: a review of the literature. *Can J Anesth.* 2005; 52(7): 739-60.
10. Portas González M. Evaluación de la dosis efecto de propofol con o sin remifentanilo para insertar la mascarilla laríngea Supreme. Implicaciones para la seguridad del paciente. M Zaballos García, M^aJ Anadón Baselga, M^aT López Gil (Dir.) [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense

Bibliografía

de Madrid; 2016. Disponible en:

<https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do?ref=367356>

11. Wafai Y, Zaki A, Megally M, Lang DJ, Lenz RF, Salem MR. Comparison of thiopental, propofol and sevoflurane for LMA insertion. *Anesth Analg.* 1998; 86(2S): 19S.
12. Molloy ME, Buggy DJ, Scanlon P. Propofol or sevoflurane for laryngeal mask airway insertion. *Can J Anesth.* 1999; 46(4): 322-6.
13. Smith CE, Lever JS, Sawkar S, Pinchak AC, Hagen JF. Sevoflurane-N₂O versus propofol/isoflurane-N₂O during elective surgery using the laryngeal mask airway in adults. *J Clin Anesth.* 2000; 12(5): 392-6.
14. Ganatra SB, D'Mello J, Butani M, Jhamnani P. Conditions for insertion of the laryngeal mask airway: comparisons between sevoflurane and propofol using fentanyl as a co-induction agent. A pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19(5): 371-5.
15. Lopéz Gil ML, Brimacombe J, Clar B. Sevoflurane versus propofol for induction and maintenance of anaesthesia with the laryngeal mask airway in children. *Paediatr Anaesth.* 1999; 9(6): 485-90.
16. Nishiyama T, Hanaoka K. Anesthesia induction for laryngeal mask insertion - comparison among sevoflurane, isoflurane and propofol. *Masui.* 1998; 47(11): 1320-4.
17. Sukhupragarn W, Leurcharusmee P, Sotthisopha T. Cardiovascular effects of volatile induction and maintenance of anesthesia (VIMA) and total intravenous anesthesia (TIVA) for laryngeal mask airway (LMA) anesthesia: a comparison study. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98(4): 388-93.
18. Ostermayer DG, Gausche-Hill M. Supraglottic airways: the history and current state of prehospital airway adjuncts. *Prehosp Emerg Care.* 2014; 18(1): 106-15.
19. Yu SH, Beirne OR. Laryngeal mask airways have a lower risk of airway complications compared with endotracheal intubation: a systematic

- review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(10): 2359-76.
20. Timmermann A. Modern airway management - current concepts for more patient safety. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2009; 44(4): 246-55.
 21. Kodaka M, Okamoto Y, Koyama K, Miyao H. Predicted values of propofol EC50 and sevoflurane concentration for insertion of laryngeal mask Classic and ProSeal. *Br J Anaesth.* 2004; 92(2): 242-5.
 22. Ghai B, Jain K, Bansal D, Bhatia N. End-tidal sevoflurane concentration for ProSeal™ versus Classic™ laryngeal mask airway insertion in unpremedicated anaesthetised adult females. *Anaesth Intensive Care.* 2016; 44(2): 221-6.
 23. Zaballos M, Bastida E, Jiménez C, Agustí S, López-Gil MT. Predicted end-tidal sevoflurane concentration for insertion of a laryngeal mask Supreme: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(4): 170-4.
 24. Taguchi M, Watanabe S, Asakura N, Inomata S. End-tidal sevoflurane concentrations for laryngeal mask airway insertion and for tracheal intubation in children. *Anesthesiology.* 1994; 81(3): 628-31.
 25. Tanaka M, Watanabe S, Nishikawa T. Minimum alveolar sevoflurane concentrations required for insertion of the cuffed oropharyngeal airway and the laryngeal mask airway: a comparative study. *Anaesthesia.* 1999; 54(12): 1155-60.
 26. Gibbs N, Australian and New Zealand College of Anaesthetists. Safety of anaesthesia: a review of anaesthesia-related mortality reporting in Australia and New Zealand 2003-2005. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists; 2009.
 27. Brimacombe JR, Joseph R. Laryngeal mask anesthesia: principles and practice. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005.
 28. Howard B. Observations on the upper air-passages in the anaesthetic

Bibliografia

- state. *Lancet*. 1880; 115(2960): 796-8.
29. Howard B. A new and only way of raising the epiglottis. *Br Med J*. 1888; 2(1455): 1103-7.
30. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2003; 98(5): 1269-77.
31. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To err is human: building a safer health system*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
32. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on patient safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27(7): 592-7.
33. Duncum B. The development of inhalation anaesthesia in the second half of the nineteenth century. *Proc R Soc Med*. 1946; 40(2): 68-74.
34. Hewitt F. An artificial "air-way" for use during anaesthetisation. *Lancet*. 1908; 171(4407): 490-1.
35. Guedel AE. A nontraumatic pharyngeal airway. *JAMA*. 1933; 100(23): 1862.
36. Primrose WB. The "recovery principle" in gas-oxygen anaesthesia: a "closed" system. *Br Med J*. 1934; 1(3819): 478-80.
37. Leech BC. The pharyngeal bulb gasway: a new aid in cyclopropane anesthesia. *Anesth Analg*. 1937; 16(1): 22-5.
38. Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*. 1942; 3(4): 418-20.
39. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*. 1946; 52: 191-205.

40. Yamamura H, Yamamoto T, Kamiyama M. Device for blind nasal intubation. *Anesthesiology*. 1959; 20: 221-2.
41. Waters DJ. Guided blind endotracheal intubation. For patients with deformities of the upper airway. *Anaesthesia*. 1963; 18: 158-62.
42. Murphy P. A fibre-optic endoscope used for nasal intubation. *Anaesthesia*. 1967; 22(3): 489-91.
43. Brain AI. The laryngeal mask - a new concept in airway management. *Br J Anaesth*. 1983; 55(8): 801-5.
44. Baraka AS, Salem MR. Preoxygenation. In: Hagberg CA, editor. *Benumof and Hagberg's airway management*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013. 280-300 p.
45. Brain AI. The development of the Laryngeal Mask - a brief history of the invention, early clinical studies and experimental work from which the Laryngeal Mask evolved. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1991; 4: 5-17.
46. Barker P, Langton JA, Murphy PJ, Rowbotham DJ. Regurgitation of gastric contents during general anaesthesia using the laryngeal mask airway. *Br J Anaesth*. 1992; 69(3): 314-5.
47. Rabey PG, Murphy PJ, Langton JA, Barker P, Rowbotham DJ. Effect of the laryngeal mask airway on lower oesophageal sphincter pressure in patients during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1992; 69(4): 346-8.
48. Gerstein NS, Braude DA, Hung O, Sanders JC, Murphy MF. The Fastrach intubating laryngeal mask airway: an overview and update. *Can J Anaesth*. 2010; 57(6): 588-601.
49. Brain AI. The laryngeal mask airway - a possible new solution to airway problems in the emergency situation. *Arch Emerg Med*. 1984; 1(4): 229-32.
50. Brain AI, McGhee TD, McAteer EJ, Thomas A, Abu-Saad MA, Bushman JA. The laryngeal mask airway. Development and preliminary trials of a new type of airway. *Anaesthesia*. 1985; 40(4): 356-61.
51. Brain AI, Verghese C, Strube PJ. The LMA "ProSeal"- a laryngeal mask

Bibliografia

- with an oesophageal vent. *Br J Anaesth.* 2000; 84(5): 650-4.
52. Lopez-Gil M, Brimacombe J, Cebrian J, Arranz J. Laryngeal mask airway in pediatric practice: a prospective study of skill acquisition by anesthesia residents. *Anesthesiology.* 1996; 84(4): 807-11.
53. Benumof JL, Hagberg CA. Benumof and Hagberg's airway management. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013.
54. NAP4 Presentation | Difficult Airway Society [Internet] [cited 2018 May 10]. Available from: <https://www.das.uk.com/nap4/presentation>
55. Lamb K, James MF, Janicki PK. The laryngeal mask airway for intraocular surgery: effects on intraocular pressure and stress responses. *Br J Anaesth.* 1992; 69(2): 143-7.
56. Myint Y, Singh AK, Peacock JE, Padfield A. Changes in intra-ocular pressure during general anaesthesia. A comparison of spontaneous breathing through a laryngeal mask with positive pressure ventilation through a tracheal tube. *Anaesthesia.* 1995; 50(2): 126-9.
57. Ferson DZ, Rosenblatt WH, Johansen MJ, Osborn I, Ovassapian A. Use of the intubating LMA-Fastrach in 254 patients with difficult-to-manage airways. *Anesthesiology.* 2001; 95(5): 1175-81.
58. LMA ProSeal™ | Teleflex® | LMA™ Better by design [Internet] [cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.lmaco.com/products/lma%C2%AE-proseal%E2%84%A2-airway>
59. Verghese C, Ramaswamy B. LMA-Supreme - a new single-use LMA with gastric access: a report on its clinical efficacy. *Br J Anaesth.* 2008; 101(3): 405-10.
60. Eschertzhuber S, Brimacombe J, Hohlrieder M, Keller C. The laryngeal mask airway Supreme - a single use laryngeal mask airway with an oesophageal vent. A randomised, cross-over study with the laryngeal mask airway ProSeal in paralysed, anaesthetised patients. *Anaesthesia.*

- 2009; 64(1): 79-83.
61. Seet E, Rajeev S, Firoz T, Yousaf F, Wong J, Wong DT, et al. Safety and efficacy of laryngeal mask airway Supreme versus laryngeal mask airway ProSeal: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27(7): 602-7.
 62. LMA Supreme™ | Teleflex® | LMA™ Better by design [Internet] [cited 2018 May 10]. Available from:
<http://www.lmaco.com/products/lma%C2%AE-supreme%E2%84%A2-airway>
 63. Hosten T, Gurkan Y, Ozdamar D, Tekin M, Toker K, Solak M. A new supraglottic airway device: LMA-supreme, comparison with LMA-Proseal. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(7): 852-7.
 64. Sharma V, Verghese C, McKenna PJ. Prospective audit on the use of the LMA-Supreme for airway management of adult patients undergoing elective orthopaedic surgery in prone position. *Br J Anaesth.* 2010; 105(2): 228-32.
 65. López AM, Valero R, Brimacombe J. Insertion and use of the LMA Supreme in the prone position. *Anaesthesia.* 2010; 65(2): 154-7.
 66. Keller C, Brimacombe J. Mucosal pressure and oropharyngeal leak pressure with the ProSeal versus laryngeal mask airway in anaesthetized paralysed patients. *Br J Anaesth.* 2000; 85(2): 262-6.
 67. Brimacombe J, Keller C. Stability of the LMA-ProSeal and standard laryngeal mask airway in different head and neck positions: a randomized crossover study. *Eur J Anaesthesiol.* 2003; 20(1): 65-9.
 68. Brimacombe J, Keller C. The ProSeal laryngeal mask airway: a randomized, crossover study with the standard laryngeal mask airway in paralyzed, anesthetized patients. *Anesthesiology.* 2000; 93(1): 104-9.
 69. Keller C, Brimacombe J, Kleinsasser A, Loekinger A. Does the ProSeal laryngeal mask airway prevent aspiration of regurgitated fluid? *Anesth*

Bibliografia

- Analg. 2000; 91(4): 1017-20.
70. Lu PP, Brimacombe J, Yang C, Shyr M. ProSeal versus the Classic laryngeal mask airway for positive pressure ventilation during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2002; 88(6): 824-7.
 71. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985; 32(4): 429-34.
 72. Bellhouse CP, Doré C. Criteria for estimating likelihood of difficulty of endotracheal intubation with the Macintosh laryngoscope. *Anaesth Intensive Care.* 1988; 16(3): 329-37.
 73. Lanier WL. Improving anesthesia mask fit in edentulous patients. *Anesth Analg.* 1987; 66(10): 1053.
 74. Abdul-Latif MS, Putland AJ, McCluskey A, Meadows DP, Remington SA. Oral midazolam premedication for day case breast surgery, a randomised prospective double-blind placebo-controlled study. *Anaesthesia.* 2001; 56(10): 990-4.
 75. Martlew RA, Meakin G, Wadsworth R, Sharples A, Baker RD. Dose of propofol for laryngeal mask airway insertion in children: effect of premedication with midazolam. *Br J Anaesth.* 1996; 76(2): 308-9.
 76. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication reduces propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Can J Anaesth.* 2000; 47(7): 627-30.
 77. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Nitahara K, Satoh T. Oral clonidine premedication reduces the EC50 of propofol concentration for laryngeal mask airway insertion in male patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(4): 372-7.
 78. Brimacombe J, Keller C, Fullekrug B, Agrò F, Rosenblatt W, Dierdorf SF, et al. A multicenter study comparing the ProSeal and Classic laryngeal mask airway in anesthetized, nonparalyzed patients. *Anesthesiology.*

- 2002; 96(2): 289-95.
79. Cook TM, Nolan JP, Verghese C, Strube PJ, Lees M, Millar JM, et al. Randomized crossover comparison of the ProSeal with the Classic laryngeal mask airway in unparalysed anaesthetized patients. *Br J Anaesth.* 2002; 88(4): 527-33.
 80. Maitra S, Khanna P, Baidya DK. Comparison of laryngeal mask airway Supreme and laryngeal mask airway Pro-Seal for controlled ventilation during general anaesthesia in adult patients: systematic review with meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31(5): 266-73.
 81. Wong DT, Yang JJ, Jagannathan N. Brief review: the LMA Supreme™ supraglottic airway. *Can J Anesth.* 2012; 59(5): 483-93.
 82. Anand LK, Goel N, Singh M, Kapoor D. Comparison of the Supreme and the ProSeal laryngeal mask airway in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2016; 54(2): 44-50.
 83. Beleña JM, Núñez M, Anta D, Carnero M, Gracia JL, Ayala JL, et al. Comparison of laryngeal mask airway Supreme and laryngeal mask airway Proseal with respect to oropharyngeal leak pressure during laparoscopic cholecystectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(3): 119-23.
 84. Lee AK, Tey JB, Lim Y, Sia AT. Comparison of the single-use LMA supreme with the reusable ProSeal LMA for anaesthesia in gynaecological laparoscopic surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2009; 37(5): 815-9.
 85. Aydogmus MT, Eksioğlu B, Oba S, Unsal O, Türk HS, Sinikoglu SN, et al. Comparison of laryngeal mask airway supreme and laryngeal mask airway proseal for laryngopharyngeal trauma and postoperative morbidity in children. *Braz J Anesthesiol.* 2013; 63(6): 445-9.
 86. Agnor RC, Sikich N, Lerman J. Single-breath vital capacity rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane versus 5% halothane.

Bibliografia

- Anesthesiology. 1998; 89(2): 379-84.
87. Kety SS. The physiological and physical factors governing the uptake of anesthetic gases by the body. *Anesthesiology*. 1950; 11(5): 517-26.
88. Kety SS. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*. 1951; 3(1): 1-41.
89. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*. 1996; 51(4): 658-700.
90. Sevoflurane [Internet] [cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.baxtersevo.com/>
91. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. Effect of a 3-hour administration. *Anesthesiology*. 1994; 80(3): 556-65.
92. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*. 1994; 80(3): 566-73.
93. Bertolini JC. Hydrofluoric acid: a review of toxicity. *J Emerg Med*. 1992; 10(2): 163-8.
94. Kharasch ED, Subbarao GN, Cromack KR, Stephens DA, Saltarelli MD. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers. *Anesth Analg*. 2009; 108(6): 1796-802.
95. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1996; 76(2): 179-85.
96. Fragen RJ, Dunn KL. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anesth*. 1996; 8(5): 352-6.
97. Moore AD, Angheliescu DL. Emergence delirium in pediatric anesthesia. *Pediatr Drugs*. 2017; 19(1): 11-20.
98. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane

- and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1995; 82(3): 689-99.
99. Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994; 80(4): 906-22.
100. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanil or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth*. 2006; 97(3): 333-9.
101. Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47(8): 917-31.
102. Colas MJ, Tétrault JP, Dumais L, Truong P, Claprood Y, Martin R. The SiBI connector: a new medical device to facilitate preoxygenation and reduce waste anesthetic gases during inhaled induction with sevoflurane. *Anesth Analg*. 2000; 91(6): 1555-9, TOC.
103. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1996; 84(4): 821-33.
104. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*. 1998; 89(3): 562-73.
105. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993; 79(5): 881-92.
106. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997; 86(1): 10-23.

Bibliografia

107. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*. 1993; 79(5): 893-903.
108. Michelsen LG, Hug CC. The pharmacokinetics of remifentanyl. *J Clin Anesth*. 1996; 8(8): 679-82.
109. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology*. 1998; 88(6): 1467-74.
110. Djaiani G. Remifentanyl and cholinesterase. *Anaesthesia*. 1997; 52(7): 714.
111. Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia*. 1997; 52(3): 244-60.
112. Rosow C. Remifentanyl: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology*. 1993; 79(5): 875-6.
113. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michałowski P, Connors PM, Muir KT, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*. 1996; 84(4): 812-20.
114. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997; 87(3): 533-41.
115. Russell D, Royston D, Rees PH, Gupta SK, Kenny GN. Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. *Br J Anaesth*. 1997; 79(4): 456-9.
116. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 281(1): 226-32.

117. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*. 1993; 77(5): 1031-40.
118. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997; 86(1): 24-33.
119. James MK, Feldman PL, Schuster S V, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991; 259(2): 712-8.
120. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, Sawin PD, Kirchner J, Roland CL, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg*. 1996; 83(2): 348-53.
121. Bowdle TA, Rooke GA. Postoperative myoclonus and rigidity after anesthesia with opioids. *Anesth Analg*. 1994; 78(4): 783-6.
122. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg*. 1995; 80(5): 990-3.
123. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16(3): CD006059.
124. Schüttler J, Stoeckel H, Wilms M, Schwilden H, Lauen PM. [Infusion model for etomidate (author's transl)]. *Anaesthesist*. 1980; 29(12): 662-6.
125. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981; 20(5): 379-86.
126. Schüttler J, Schwilden H, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia*. 1983; 38 Suppl: 53-6.

Bibliografia

127. Ausems ME, Stanski DR, Hug CC. An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer assisted infusion of alfentanil. *Br J Anaesth.* 1985; 57(12): 1217-25.
128. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, et al. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology.* 1985; 63(1): 41-9.
129. Kenny GN, White M. A portable computerised infusion system for propofol. *Anaesthesia.* 1990; 45(8): 692-3.
130. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg.* 1995; 81(6): 1275-82.
131. Scott JC, Ponganis K V, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology.* 1985; 62(3): 234-41.
132. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology.* 1990; 73(6): 1091-102.
133. Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GN. Accuracy of the "Paedfusor" in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth.* 2003; 91(4): 507-13.
134. Marsh BJ, Morton NS, White M, Kenny GN. A computer controlled infusion of propofol for induction and maintenance of anaesthesia in children. *Can J Anaesth.* 1990; 37(4 Pt 2): S97.
135. Schnider T, Minto C. Pharmacokinetic models of propofol for TCI. *Anaesthesia.* 2008; 63(2): 206.
136. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology.* 1995; 83(6): 1194-204.

137. Miller RD. Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.
138. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992; 20(1): 63-94.
139. Dixon WJ, Mood AM. A method for obtaining and analyzing sensitivity data. *J Am Stat Assoc.* 1948; 43(241): 109-26.
140. Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991; 15(1): 47-50.
141. Samssoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia.* 1987; 42(5): 487-90.
142. Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology.* 1996; 85(3): 536-43.
143. Eschertzhuber S, Brimacombe J, Kaufmann M, Keller C, Tiefenthaler W. Directly measured mucosal pressures produced by the i-gelTM and laryngeal mask airway SupremeTM in paralysed anaesthetised patients. *Anaesthesia.* 2012; 67(4): 407-10.
144. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia.* 2007; 62(12): 1266-80.
145. Jeon WJ, Kim KH, Suh JK, Cho SY. The use of remifentanil to facilitate the insertion of the Cobra perilaryngeal airway. *Anesth Analg.* 2009; 108(5): 1505-9.
146. Bouvet L, Da-Col X, Rimmelé T, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E. Optimal remifentanil dose for laryngeal mask airway insertion when co-administered with a single standard dose of propofol. *Can J Anesth.* 2010; 57(3): 222-9.
147. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow

Bibliografia

- DR, et al. When is a bispectral index of 60 too low?: Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative-opioid ratio. *Anesthesiology*. 2007; 106(3): 472-83.
148. Kocaman Akbay B, Demiraran Y, Yalcin Sezen G, Akcali G, Somunkiran A. Use of the bispectral index to predict a positive awareness reaction to laryngeal mask airway-Fastrach insertion and intubation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(10): 1368-72.
149. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology*. 1998; 88(3): 642-50.
150. Albertin A, Casati A, Bergonzi P, Fano G, Torri G. Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/ml) of remifentanil on MAC(BAR) of sevoflurane. *Anesthesiology*. 2004; 100(2): 255-9.
151. Zaballos M, Bastida E, Agustí S, Portas M, Jiménez C, López-Gil M. Effect-site concentration of propofol required for LMA-Supreme™ insertion with and without remifentanil: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2015; 15(1): 131.
152. Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L. Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *Br J Anaesth*. 2007; 98(6): 746-55.
153. Sivalingam P, Kandasamy R, Madhavan G, Dhakshinamoorthi P. Conditions for laryngeal mask insertion. A comparison of propofol versus sevoflurane with or without alfentanil. *Anaesthesia*. 1999; 54(3): 271-6.
154. Lesage S, Drolet P, Donati F, Racine S, Fortier L-P, Audy D. Low-dose fentanyl-midazolam combination improves sevoflurane induction in adults. *Can J Anaesth*. 2009; 56(10): 733-9.
155. Cros AM, Lopez C, Kandel T, Sztark F. Determination of sevoflurane alveolar concentration for tracheal intubation with remifentanil, and no

- muscle relaxant. *Anaesthesia*. 2000; 55(10): 965-9.
156. Sztark F, Chopin F, Bonnet A, Cros AM. Concentration of remifentanil needed for tracheal intubation with sevoflurane at 1 MAC in adult patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22(12): 919-24.
157. Lee J, Jung CW. The target concentration of remifentanil to suppress the hemodynamic response to endotracheal intubation during inhalational induction with desflurane. *Korean J Anesthesiol*. 2011; 60(1): 12-8.
158. Kwak HJ, Chae YJ, Lee KC, Kim JY. Target-controlled infusion of remifentanil for laryngeal mask airway insertion during sevoflurane induction in adults. *J Int Med Res*. 2012; 40(4): 1476-82.
159. Kim SH, Choi EM, Chang CH, Kim HK, Chung MH, Choi YR. Comparison of the effect-site concentrations of remifentanil for Streamlined Liner of the Pharynx Airway (SLIPA) versus laryngeal mask airway SoftSeal™ insertion during target-controlled infusion of propofol. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(4): 611-7.
160. Paul M, Fisher DM. Are estimates of MAC reliable? *Anesthesiology*. 2001; 95(6): 1362-70.
161. Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research. *Anesthesiology*. 2007; 107(1): 144-52.
162. Asai T, Brimacombe J. Review article: cuff volume and size selection with the laryngeal mask. *Anaesthesia*. 2000; 55(12): 1179-84.
163. Timmermann A, Cremer S, Eich C, Kazmaier S, Bräuer A, Graf BM, et al. Prospective clinical and fiberoptic evaluation of the Supreme laryngeal mask airway. *Anesthesiology*. 2009; 110(2): 262-5.

XIII. ANEXOS

1. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Código FIBHGM-ECNC002-2013(CETSEVOREM)

Nº. EudraCT: 2012-004163-50

TÍTULO: "Estudio comparativo, randomizado y doble ciego de la concentración end-tidal de sevoflurano asociado remifentanilo requerida para la inserción de la Mascarilla Laríngea Supreme vs. la Mascarilla Laríngea Pro-Seal"

Protocolo versión 1.0 de 01.04.2013. **Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado** versión 2.0 de 06.05.2013.

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

y considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC actuando como comité de referencia, emite una aprobación condicionada a que el promotor presente el certificado de la póliza de seguro, y acepta que dicho ensayo sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. Matilde Zaballos García / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **27 de mayo de 2013, acta 07/2013** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC-A1, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC-A1 es la siguiente:

D. MANUEL SÁNCHEZ LUNA (Pediatria -Presidente)

D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Vicepresidente)

117/13

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hguqm@salud.madrid.org Tel. 91 586 7007 – Fax. 91 400 8156



D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología – Secretario)
D^a MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
D^a MARÍA ANTONIA BELTRÁN LÓPEZ (Enfermería)
D^a MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
D^a LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
D. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ (Aparato Digestivo)
D^a CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)
D^a MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Inmunología)
D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica)
D^a ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
D. LUIS PUENTE MAESTU (Neumología)
D^a MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Madrid, a 12 de junio de 2013

Fdo: Dr. Fernando Díaz Otero
Secretario CEIC Hospital General Universitario Gregorio Marañón

117/13

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hguqm@salud.madrid.org Tel. 91 586 7007 – Fax. 91 400 8156

2. APROBACIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

DESTINATARIO

Fundación para la Investigación Biomédica del
Hospital
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/Doctor
28007 Madrid (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO N° EUDRACT 2012-004163-50

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado **Estudio comparativo, randomizado y doble ciego de la concentración end-tidal de sevoflurano asociado a remifentanilo requerida para la inserción de la Mascarilla Laríngea Supreme vs. la Mascarilla Laríngea Pro-Seal**, N° EudraCT: 2012-004163-50.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: SYNQFL8BCE

Fecha de la firma: 29/04/2014

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

smhaem@aemps.es



Referencia: MUH/CLIN

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EUDRACT 2012-004163-50

DESTINATARIO: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/Doctor 28007 Madrid (España)

Vista la solicitud formulada por **Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital** para la realización del ensayo clínico número **2012-004163-50**, titulado **Estudio comparativo, randomizado y doble ciego de la concentración end-tidal de sevoflurano asociado a remifentanilo requerida para la inserción de la Mascarilla Laríngea Supreme vs. la Mascarilla Laríngea Pro-Seal**, código de protocolo del promotor **FIBHGM-ECNC002-2013(CETSEVOREM)**, cuyo promotor es **Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital** se emite resolución a tenor de los siguientes:

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha **06/02/2014**, solicita la autorización de este ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha **25/02/2014** se envió validación e inicio del trámite de evaluación.

A estos antecedentes de hecho les es de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO

Único.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Fecha de la firma: 29/04/2014	Localizador: SYNQFL8BCE
--	-------------------------

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2012-004163-50, con efecto desde el día 26/04/2014 por entender que se cumplen los requisitos establecidos en el artículo 22.1 del RD 223/2004.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D^a. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 29/04/2014

Localizador: SYNQFL8BCE

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

3.1. Hoja de información para el paciente

TÍTULO: Estudio comparativo, randomizado y doble ciego de la concentración end-tidal de sevoflurano asociado a remifentanilo requerida para la inserción de la Mascarilla Laríngea Supreme vs. Mascarilla Laríngea Pro-Seal

CÓDIGO DEL ESTUDIO: CETSEVOREM

PROMOTOR: Fundación para la Investigación Biomédica del HGUGM

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Matilde Zaballos García

CENTRO: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. No obstante, antes de que usted dé su consentimiento para participar en el estudio, es necesario que entienda lo que supondrá su participación. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

El médico que lleva a cabo el estudio, Dra. Matilde Zaballos, ha determinado que usted reúne los requisitos iniciales para su inclusión en el estudio. Sin embargo, su inclusión en el estudio está sujeta a los procedimientos de selección que se describen en este documento y a otros criterios de entrada.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Si usted decide retirar su consentimiento para continuar su participación en el estudio, su médico del estudio le solicitará su permiso para realizar una

evaluación final y recoger estos datos en un formulario de recogida de datos. Si no aceptase, no se incluirá ningún dato nuevo sobre usted en la base de datos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio tiene como objetivo conocer y comparar la dosis de sevoflurano (anestésico que se utiliza habitualmente para conseguir el sueño del paciente) asociado a remifentanilo (un opiáceo que se utiliza también de forma habitual para el control de los estímulos dolorosos que se producen durante la intervención) que es necesario para colocar una mascarilla laríngea, bien una mascarilla denominada Supreme o bien otra denominada ProSeal. Estas mascarillas son las que van a ser utilizada para realizar la anestesia general que usted necesita para llevar a cabo su intervención quirúrgica. Se trata de un estudio que consistirá en administrar de forma lenta mediante una mascarilla el anestésico hasta que se alcance la concentración que le hemos asignado de forma previa. Los anestésicos que utilizamos son los que empleamos normalmente en los pacientes que son intervenidos de cirugías como la suya y forman parte de la práctica habitual que realizamos en la unidad de cirugía ambulatoria.

NÚMERO APROXIMADO DE PARTICIPANTES Y DURACIÓN PREVISTA DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El número previsto de participantes es de 50 y el estudio dura el periodo de tiempo que está usted en la unidad de cirugía ambulatoria, hasta que le damos el alta a su casa.

TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO

Los aproximadamente 50 pacientes que participarán en este estudio que serán asignados al azar a los siguientes grupos de tratamiento:

- Los pacientes del grupo A se colocará la ML-Supreme

- Los pacientes del grupo B se colocará la ML-ProSeal

Usted tendrá las mismas probabilidades de recibir una mascarilla u otra. Este es un estudio doble ciego, es decir, que ni usted ni la persona que valora la calidad de la colocación de la mascarilla (la enfermera o cirujano del quirófano) sabrán cuál es la dosis de los fármacos que está recibiendo, excepto en caso de necesidad. De esta manera se garantiza una evaluación objetiva de la colocación de la mascarilla.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Este estudio utiliza los mismos fármacos y mascarillas que emplearíamos para hacer la anestesia que usted precisa para la cirugía, por tanto los beneficios y riesgos son los derivados de hacerle una anestesia general para su cirugía. Como uno de los requisitos para su inclusión es que usted sea un paciente sano y sin enfermedades asociadas, no hay riesgo añadido, como corresponde a su estado de salud. Con los resultados del presente estudio conoceremos de una forma muy precisa cuáles son las dosis necesarias para colocar la mascarilla laríngea Supreme y la mascarilla laríngea ProSeal. Con este conocimiento los anesestesiólogos podremos saber de una forma más exacta qué dosis administrar cuando queramos colocar estas mascarillas laríngeas.

SEGURO

Estará cubierto con una Póliza de Responsabilidad Civil contratada por el promotor del estudio, Fundación para la Investigación Biomédica del HGUGM, que cubre los daños y perjuicios derivados de su participación en este estudio, tal y como exige la legislación española aplicable (R.D. 223/2004, de 6 de febrero). El nombre de la compañía aseguradora es <incluirla> y el Nº de Póliza: <incluirla>.

CONFIDENCIALIDAD

Su médico del estudio recogerá información acerca de usted. Esta información, en adelante denominada datos, se registrará sin su nombre en un formulario de recogida de datos. En todos estos formularios de recogida de datos se sustituirá su nombre por un código. Todos los datos que se recojan se mantendrán confidenciales.

En ningún momento su identidad, incluyendo su nombre, será revelada en ningún trabajo, informe del estudio o publicación. Su médico del estudio mantendrá una lista confidencial que relaciona su nombre con su código y sólo personas autorizadas tendrán acceso a esta lista.

De acuerdo con la Ley vigente (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y sus reglamentos posteriores), tiene usted derecho a acceder a cualquier información inicial y actualizada sobre sus datos registrados; asimismo, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos se utilizarán para la evaluación del estudio y pueden ser utilizados en el futuro en otros estudios, relacionados o no con éste (o bien los resultados de este estudio podrían ser usados para futura investigación médica). Estos datos pueden remitirse para registro a las Autoridades Sanitarias. Representantes de las Autoridades Sanitarias, miembros de los comités éticos independientes y otras personas designadas por ley podrán revisar los datos proporcionados. Estos datos podrán utilizarse también en publicaciones sobre el medicamento en estudio.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

No está prevista compensación alguna o pago por participar en este estudio.

3.2. Documento de Consentimiento Informado del paciente

TÍTULO: Estudio comparativo, randomizado y doble ciego de la concentración end-tidal de sevoflurano asociado a remifentanilo requerida para la inserción de la Mascarilla Laríngea Supreme vs. Mascarilla Laríngea Pro-Seal

CÓDIGO DEL ESTUDIO: CETSEVOREM

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr/Dra (nombre del investigador):

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y la utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio)

SI

NO

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

4. DOCUMENTACIÓN DE LA BECA CONCEDIDA

ACUERDO DE BECA

Madrid, 07 de Junio de 2013

De una parte, D. José Antonio García Barrio, mayor de edad, con D.N.I./N.I.F. nº 390.024-J, que actúa en nombre y representación de la entidad AbbVie Farmacéutica, S.L.U., con C.I.F. nº B-86418787 y domicilio social en Madrid, Avenida de Burgos, nº 91, (C.P. 28050), en calidad de Apoderado (En adelante, ABBVIE).

De otra parte, D. Thierry Bardinet mayor de edad, con D.N.I.X-1231688-S, que interviene en nombre y representación de la entidad Fundación para la Investigación del Hospital Gregorio Marañón (en adelante, la ENTIDAD), domiciliada en Madrid, C/ Dr. Esquerdo, 46, Pabellón de Gobierno, C.P. 28007, y con C.I.F. nº G83195305, en calidad de Apoderado.

Y de otra parte, Dña. Matilde Zaballos García, mayor de edad, con D.N.I. nº 16.284.137-Z, domiciliado en Madrid, C/ Téllez, nº 52, 3ºD, C.P. 28007, que interviene en su propio nombre y representación (En adelante, el ADJUDICATARIO).

EXPONEN

- I. Que ABBVIE convocó el día 30 de Junio de 2011 la 1ª Edición de las becas de investigación en anestesia inhalatoria. Proyecto InvestigAR, cuyas bases se adjuntan como anexo I del presente contrato.
- II. Que el ADJUDICATARIO presentó el proyecto "Estudio comparativo, randomizado y doble ciego de la concentración END-TIDAL de Sevoflurano asociado a Remifentanilo requerida para la inserción de la mascarilla laríngea supreme vs. Mascarilla laríngea Pro-Seal". Este proyecto ha sido premiado con la beca "Proyecto InvestigAR" en el área de Cirugía Mayor Ambulatoria.
- III. Que la ENTIDAD, es la Fundación del Hospital Gregorio Marañón, centro sanitario en el que el ADJUDICATARIO está prestando sus servicios.
- IV. Que en cumplimiento de las Bases de la Convocatoria de la mencionada beca, las partes firman el presente Contrato para especificar los detalles referentes al desarrollo del proyecto de investigación premiado y a la entrega del importe de la beca, que se registrará por las siguientes

ESTIPULACIONES

1. OBJETO

El presente Contrato se firma con el objeto de fijar las condiciones generales aplicables a la beca concedida por ABBVIE y por la ENTIDAD al proyecto de investigación del ADJUDICATARIO el pasado día 21 de Febrero de 2013.

i

2. PLAZO PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PREMIADO

El proyecto premiado con la beca Proyecto InvestigAR en el área de Cirugía Mayor Ambulatoria para proyectos de investigación en el área de Anestesia y Reanimación deberá desarrollarse en el plazo máximo de doce meses a partir de la firma del presente Contrato.

En caso de no haber finalizado el proyecto en este plazo, ABBVIE tendrá derecho a exigir al ADJUDICATARIO la devolución del importe de la beca entregado.

3. CONDICIONES ECONÓMICAS

El importe de la beca, que asciende a VEINTE MIL Euros (20.000 €) brutos, se hará efectivo de la siguiente manera:

- 10.000 Euros en el momento de la firma del presente Contrato.
- 5.000 Euros en el momento de la entrega del informe de seguimiento.
- 5.000 Euros a la finalización del Proyecto de Investigación y entrega del informe final.

A estos importes les serán aplicados los impuestos vigentes en cada momento.

ABBVIE ingresará las cantidades indicadas conforme al calendario establecido en la cuenta de la ENTIDAD para que la misma proceda a realizar los pagos correspondientes al ADJUDICATARIO mediante transferencia bancaria a la C.C. de la que es titular en el Banco LA CAIXA, CC. nº 2100. 4065. 13. 2200092143.

4. OBLIGACIONES DEL ADJUDICATARIO

Serán, entre otras, las siguientes:

- El desarrollo del proyecto de investigación de acuerdo con el modelo presentado a la convocatoria de la beca.
- La comunicación a la ENTIDAD de cualquier modificación al proyecto original. En caso de que la modificación introducida afecte a la aplicación del importe de la beca, la ENTIDAD podrá oponerse a la misma y, en su caso, retirar la adjudicación de la beca.
- Entregar, con fecha 30 de Enero de 2014, un informe de seguimiento a la ENTIDAD, incluyendo un resumen sobre el desarrollo del proyecto de investigación hasta la fecha, y el destino del importe de la beca entregado.
- Entregar, con fecha 30 de Junio de 2014, el Informe Final.

5. INCUMPLIMIENTO

En caso de que el ADJUDICATARIO no cumpla con lo establecido en el presente Contrato, la ENTIDAD podrá retirar la adjudicación de la beca, y el ADJUDICATARIO deberá devolver los importes de la beca entregados a ABBVIE.

6. PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS Y PUBLICACIONES

Los resultados del proyecto de investigación serán propiedad del ADJUDICATARIO. Éste podrá publicar los mismos en cualquier momento, sin más requisito que mencionar la financiación del proyecto a través de la beca Proyecto InvestigAR en el área de Cirugía Mayor Ambulatoria.

ABBVIE y la ENTIDAD podrán publicar dichos resultados sin más requisito que la comunicación previa al ADJUDICATARIO.

7. RESOLUCIÓN DE CONFLICTOS

Las partes, con renuncia expresa a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles, acuerdan someterse a la jurisdicción de los Juzgados y Tribunales de la ciudad de Madrid para la resolución de cualquier conflicto que pueda surgir a raíz de la aplicación del presente Contrato.

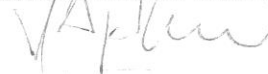
Y para que así conste, las partes firman el presente Contrato en triplicado ejemplar, en el lugar y fecha del encabezamiento.

El Adjudicatario



D. Matilde Zaballos García

AbbVie Farmacéutica S.L.U.



D. José Antonio García Barrio

Reg. P. 402/13

La Entidad

D. Thierry Bardinet