

Natividad Quesada Gimeno

Sedación con propofol-  
remifentanilo en EBUS:  
comparación clínica versus  
objetiva con BIS y evaluación de  
los efectos adversos

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Bello Dronda, Salvador  
Martínez Ubieta, Javier  
Pascual Bellostá, Ana María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

---

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

SEDACIÓN CON PROPOFOL-REMIFENTANILO EN  
EBUS: COMPARACIÓN CLÍNICA VERSUS  
OBJETIVA CON BIS Y EVALUACIÓN DE LOS  
EFECTOS ADVERSOS

Autor

Natividad Quesada Gimeno

Director/es

Bello Drona, Salvador  
Martínez Ubieto, Javier  
Pascual Bellosta, Ana María

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y**  
**OBSTETRICIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

“Sedación con propofol-remifentanilo  
en EBUS: comparación clínica *versus*  
objetiva con BIS y evaluación de los  
efectos adversos”

Natividad Quesada Gimeno

Zaragoza, 2015

El Dr. D. Javier Martínez Ubieta, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza.

El Dr. D. Salvador Bello Dronda, Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza.

La Dra. Doña Ana María Pascual Bellosta, Profesora Asociada del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Zaragoza.

HACEN CONSTAR:

Que la tesis doctoral titulada

*“Sedación con propofol-remifentanilo en EBUS: comparación clínica versus objetiva con BIS y evaluación de los efectos adversos”*

realizada por Dña. Natividad Quesada Gimeno bajo nuestra dirección y tutela, reúne los requisitos de calidad necesarios para optar al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, abril de 2015

Dr. Javier Martínez Ubieta

Dr. Salvador Bello Dronda

Dra. Ana María Pascual Bellosta

# AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Javier Martínez Ubieto por ser el estímulo y motor en la realización de esta tesis, junto con el Dr. Enrique Chacón Vallés por su aliento, ánimo e ilusión.
- A la Dra Ana María Pascual Bellosta por su tenaz trabajo y apoyo incondicional.
- Al Dr. Salvador Bello Dronza por su presencia continua.
- Al Dr. Diego Júdez Legaristi ya que sin su colaboración no habría sido posible este trabajo.
- A la Dra Adela Ruiz de la Cuesta por su capacidad de entrega y compañerismo.
- A los Dres Sonia Ortega, Marian Ortega, Conchita Pardillos, Luis Muñoz, José M<sup>o</sup> Sanz y Jesús Gil por su tiempo y dedicación.
- A los miembros de la Unidad de Reanimación por compartir su tiempo y trabajo.
- A los residentes, especialmente Alberto Gallego-Casilda Martos y Francisco Romero Caro dispuestos siempre a aprender y colaborar.
- Al Dr. Salvador Laglera Trébol y al resto del Servicio de Anestesiología por permitirme la realización de este trabajo.
- A las enfermeras Asún, Pilar y Arancha y demás personal de la Unidad de pruebas Funcionales Respiratorias donde siempre encuentro ayuda y comprensión.
- A mi madre y mi abuela por inculcarme los valores de la responsabilidad, el trabajo y la bondad, y a mi padre por su optimismo y su tenacidad.
- A mi hermano y toda su familia por contar siempre con todos ellos.
- A Adolfo por su paciencia y comprensión durante todo este tiempo recorrido juntos.
- A mis hijas, Marina por su ejemplo de bondad y entusiasmo por la vida y a Elena por sus enseñanzas en los campos tecnológicos y sociales que tan maravillosamente sigo aprendiendo.



# ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>9</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>12</b>
1. Introducción ecobroncoscopia.....	13
1.1. Historia de la ecobroncoscopia.....	13
1.2. Métodos invasivos de estadificación mediastínica del cáncer de pulmón.....	13
1.2.1. Introducción.....	13
1.2.2. Estadificación mediastínica citohistológica.....	15
1.2.3. Algoritmo de estadificación mediastínica del cáncer de pulmón.....	17
1.3. Ultrasonografía endoscópica digestiva (USED-EUS-FNA) .....	17
1.4. Ecobroncoscopia con punción transbronquial (EBUS-TBNA) .....	18
1.4.1. Tipos.....	19
1.4.2. Descripción de la técnica EBUS-TBNA .....	20
1.4.3. Evidencia del EBUS-TBNA. Indicaciones y recomendaciones.....	21
1.4.4. Complicaciones del EBUS-TBNA .....	23
2. Sedación en EBUS-TBNA.....	23
2.1. Sedación en fibrobroncoscopia.....	23
2.2. Historia y situación actual de la sedación en EBUS .....	24
2.3. Niveles de sedación .....	25
2.4. Monitorización de la sedación.....	26
2.4.1. Escalas subjetivas .....	26
2.4.2. Métodos objetivos.....	28
2.5. Evaluación del paciente sedado .....	32
2.5.1. Preparación del paciente.....	33
2.5.2. Monitorización .....	33
2.6. Recuperación .....	35
2.7. Fármacos utilizados en la sedación .....	36
2.7.1. Benzodiacepinas .....	37
2.7.2. Anestesia tópica .....	37
2.8. Complicaciones de la sedación.....	38
2.8.1. Complicaciones respiratorias .....	38
2.8.2. Complicaciones cardíacas .....	39
2.8.3. Reacciones alérgicas a fármacos.....	40
3. Fármacos utilizados en la sedación durante EBUS .....	41
3.1. Propofol .....	41
3.1.1. Mecanismo de acción del propofol .....	41
3.1.2. Farmacocinética y metabolismo .....	42
3.1.3. Farmacodinamia.....	43
3.1.4. Formas de administración del propofol. Bolos o perfusión continua.....	44
3.1.5. Efectos adversos del propofol .....	48
3.2. Remifentanilo .....	50
3.2.1. Descripción.....	50
3.2.2. Farmacocinética y metabolismo .....	50
3.2.3. Farmacodinamia.....	51
3.2.4. Utilidad clínica. Sedación y analgesia .....	52
3.2.5. Dosis .....	53
3.3. Interacciones entre propofol y opioides .....	54
3.3.1. Interacciones farmacodinámicas entre propofol y opioides.....	54
<b>Objetivos .....</b>	<b>55</b>
<b>Hipótesis .....</b>	<b>57</b>

<b>Material y Métodos</b> .....	<b>59</b>
1. Tipo de estudio .....	60
2. Duración del estudio .....	60
3. Población diana.....	60
4. Población accesible .....	60
5. Muestra.....	60
5.1. Criterios de inclusión.....	60
5.2. Criterios de exclusión.....	60
6. Método de asignación.....	60
7. Tamaño muestral.....	61
8. Desarrollo del estudio .....	61
9. Variables del estudio.....	63
10. Análisis estadístico .....	65
11. Consentimiento y autorizaciones .....	66
<b>Resultados</b> .....	<b>67</b>
1. Población de estudio.....	68
1.1. Variables demográficas y comorbilidad .....	68
1.2. Variables durante la prueba .....	70
Resultados de cada variable según momentos.....	71
Correlación de la concentración de propofol y BIS.....	74
Correlación del grado de MOAA/S y el BIS.....	74
1.3. Efectos adversos durante la prueba .....	74
Actitud frente a desaturación.....	76
Análisis de efectos adversos frente a variables.....	77
1.4. URPA .....	78
1.5. Dificultad valorada por el endoscopista .....	78
2. Pacientes en función del grupo de sedación BIS versus NO BIS .....	79
2.1. Variables demográficas y comorbilidad .....	79
2.2. Variables durante la prueba .....	81
Resultados por grupo de cada variable según momentos.....	83
Correlación por grupo de la concentración efecto de propofol y BIS.....	87
2.3. Efectos adversos durante la prueba .....	87
Actitud frente a desaturación.....	89
2.4. URPA .....	90
2.5. Dificultad valorada por el endoscopista .....	91
<b>Discusión</b> .....	<b>92</b>
1. Características de la tesis .....	93
2. Limitaciones .....	98
3. Comparación con otros estudios .....	98
3.1. Correlación del BIS el con grado clínico de sedación mediante MOAA/S .....	98
3.2. Correlación del BIS con la concentración efecto del propofol .....	99
3.3. Influencia del BIS sobre las dosis y los tiempos de recuperación.....	100
3.4. Influencia del BIS en la incidencia de fenómenos adversos.....	102
3.5. Influencia del BIS en la desaturación.....	103
3.5.1. Las medidas frente a la desaturación.....	105
3.6. Influencia del BIS en la tos y la necesidad de aspiración oral.....	106
3.7. Influencia del BIS en parámetros hemodinámicos.....	106
3.7.1. Hipotensión .....	106
3.7.2. Bradicardia .....	108
3.8. Influencia del BIS en la URPA .....	108
3.9. Satisfacción.....	109
3.10. Grado de dificultad del endoscopista.....	110

<b>Conclusiones .....</b>	<b>111</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>113</b>
Anexo 1: Abreviaturas.....	114
Anexo 2: Listado de tablas .....	116
Anexo 3: Listado de figuras.....	118
Anexo 4: Definiciones de variables .....	119
Anexo 5: Formulario de recogida de datos.....	124
<b>Bibliografía.....</b>	<b>126</b>

# RESUMEN

## **INTRODUCCIÓN**

El EBUS (ultrasonografía endobronquial lineal) es actualmente el procedimiento de elección para la evaluación de las adenopatías mediastínicas e hiliares y otras lesiones pulmonares. Debido a la mayor duración que la fibrobroncoscopia convencional se recomienda un nivel de sedación moderado obteniendo una alta rentabilidad diagnóstica y satisfacción de los pacientes.

Esta sedación se consigue con diversos fármacos, benzodiazepinas y opiáceos o propofol sólo o asociado a opiáceos. No existe una combinación ideal que permita tolerar la exploración sin movimiento ni tos pero exenta de efectos adversos como la depresión respiratoria.

La monitorización de la sedación mediante escalas clínicas, MOAA/S o Ramsay tienen la desventaja de su subjetividad y de la frecuente estimulación para su valoración.

La monitorización por BIS es útil para dosificar drogas y disminuir el tiempo de recuperación con la consiguiente disminución de los efectos adversos asociados a la sedación. Para la fibrobroncoscopia se han considerado unos niveles BIS de 70-85 como los más adecuados.

En EBUS no existen estudios que valoren la sedación mediante BIS objetivo de este estudio.

## **OBJETIVOS**

Comprobar la efectividad de la monitorización BIS durante la sedación en el EBUS, en términos de menor dosis de propofol y menor número de efectos adversos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio de cohortes randomizado realizado desde el 5 de diciembre del 2013 hasta 31 de octubre del 2014 a pacientes con afectación ganglionar mediastínica, lesiones pulmonares o mediastínicas a los que se indica el procedimiento EBUS-TBNA en el hospital Miguel Servet, comparando dosis de fármacos, tiempos, parámetros clínicos y efectos adversos en los diferentes momentos de la prueba en el grupo en el que se guió la sedación según valores BIS y en el grupo control.

## **RESULTADOS**

No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo, ASA, IMC, fumador, SAOS, tos o fibrobroncoscopia previa y grado de ansiedad previa en ambos grupos ni tampoco en cuanto a la indicación del EBUS.

El tiempo de despertar fue significativamente menor en el grupo BIS, así como las dosis de propofol total.

Los efectos adversos globales fueron menores significativamente en el grupo BIS destacando la desaturación, la hipotensión y la bradipnea. La tos fue menor en el grupo BIS en valores absolutos.

La correlación del BIS fue mayor con la escala clínica MOAA/S que con la concentración efecto de propofol.

En la URPA el número medio de efectos adversos fue significativamente menor en el grupo BIS. No hubo diferencias significativas en cuanto al recuerdo del procedimiento pero si en cuanto a su tolerancia por parte de los pacientes en el grupo BIS. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el grado de dificultad del EBUS por parte de los neumólogos.

## **CONCLUSIONES**

La monitorización BIS (con niveles 70-75) de la sedación en EBUS permite titular las dosis de propofol con una disminución del mismo, acortando el tiempo de despertar y con un descenso de los efectos adversos sobre todo desaturación, hipotensión y bradipnea.

# INTRODUCCIÓN



## **1. INTRODUCCION ECOBRONCOSCOPIA**

### **1.1 HISTORIA DE LA ECOBRONCOSCOPIA**

Las primeras exploraciones ecográficas en endoscopia se iniciaron en el estudio de la patología digestiva a principios de los años 80<sup>1</sup>. No fue hasta 1990 cuando Hürter y Hanrath publicaron la realización de la primera ecobroncoscopia<sup>2</sup>. En ella describen la utilización de una sonda de ecografía endovascular a través del canal de trabajo de un broncoscopio en 100 pacientes, tanto para visualizar patología mediastínica como periférica. En 1994, Goldberg et al<sup>3</sup> reportan la primera serie norteamericana de pacientes en los que se utilizó una minisonda con un transductor radial para la exploración del mediastino en 19 pacientes y de lesiones periféricas en 6 pacientes. En un 68% de los pacientes la exploración ecográfica previa a la toma biopsica se consideró de utilidad diagnóstica. En 1996, se comercializa la primera minisonda con un transductor radial específico para broncoscopia.

En 2003 Krasnik<sup>4</sup> publica un artículo sobre la utilidad de los ultrasonidos para la biopsia de las lesiones mediastínicas e hiliares. Becker, publica en 2004, un estudio aleatorizado comparando la punción transbronquial convencional con la dirigida por ecobroncoscopia con un transductor radial, poniendo de manifiesto su mejor rentabilidad diagnóstica excepto para las adenopatías subcarinales<sup>5</sup>. Ese mismo año, Yasufuku et al<sup>6</sup> comunica la primera experiencia con el ecobroncoscopio lineal que permitía la punción en tiempo real, abriendo un nuevo campo en la broncoscopia diagnóstica. En nuestro país Monsó, Andreo, Rosell et al<sup>7</sup> publican en 2007, la primera serie utilizando el ecobroncoscopio lineal.

### **1.2 MÉTODOS INVASIVOS DE ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA DEL CANCER DE PULMÓN**

#### **1.2.1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte en el hombre y en la mujer la cuarta después del de mama, intestino y colorectal, con una supervivencia a los 5 años del 15%. Cuando se trata de un tumor resecable la supervivencia a los 5 años es sólo del 40-50%. El tipo más frecuente es el carcinoma de célula no pequeña cuyo pronóstico y tratamiento se basa en determinar su estadio. En presencia de un tumor extrapulmonar, la afectación metastásica de los ganglios mediastínicos cambia su estadio, su pronóstico y tratamiento.

Existen dos grandes tipos histológicos de neoplasia maligna de pulmón:

El carcinoma pulmonar de célula pequeña (CPCP) cuya estadificación se reduce a enfermedad limitada al tórax o bien enfermedad extendida; generalmente se presenta de forma extendida y el tratamiento se basa sobre todo en quimioterapia<sup>8</sup>.

El carcinoma pulmonar de célula no pequeña (CPCNP), requiere de la clasificación TNM (tumor con 6 descriptores/ganglios regionales con 4 descriptores/metástasis con 2 descriptores) para determinar la extensión en 4 grandes estadios (I a IV). El tratamiento del CPCNP incluye la cirugía o radioterapia con intención radical en sus estadios iniciales I o II, siendo los pacientes con estadios IA, IB, IIA y IIB los que se pueden beneficiar de la resección quirúrgica, la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia en la enfermedad localmente avanzada, estadio III, IIIA y III B, la poliquimioterapia o tratamiento paliativo en la enfermedad metastásica, estadio IV. El 20-30% se diagnostican en estadio I a IIIA susceptibles de resección. La IASLC (International Association for the study of Lung Cancer) demuestra una supervivencia a los 5 años del 73% en el estadio IA, del 58% en el IB, del 46% en el IIA, del 36% en el IIB, del 24% en el IIIA y del 9% en el IIIB.

Las estaciones ganglionares mediastínicas se clasifican de acuerdo con el consenso de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) de 1996.

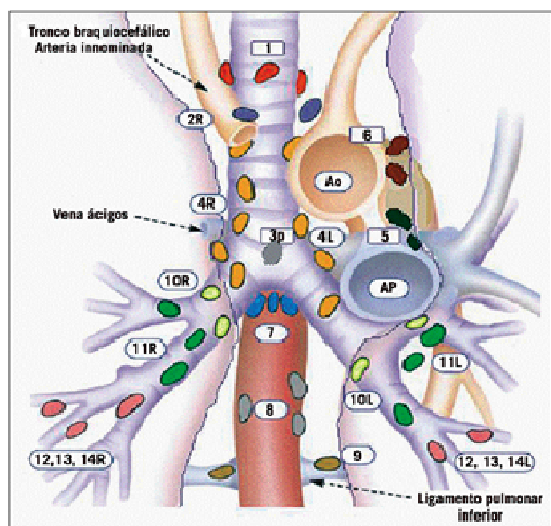


Figura 1. Mapa de las estaciones ganglionares adaptado de Mountain y Dresler<sup>9</sup>.

El Sistema Internacional de estadificación TNM se ha revisado por la IASLC hasta la publicación de la 7ª edición en 2009, basada en el análisis retrospectivo de pacientes procedentes de todo el mundo, introduce cambios en los descriptores, especialmente en lo referente al tamaño del tumor y propone una nueva agrupación de los estadios. También ha elaborado un nuevo mapa ganglionar que pretende facilitar la clasificación del componente N. Debido al carácter retrospectivo de las bases de datos de esta

clasificación, la propia IASLC ha puesto en marcha un proyecto prospectivo para actualizar de nuevo la clasificación TNM en 2016, validando todos los descriptores T, N y M. Para ello se está constituyendo una gran base internacional, que corrigiendo las omisiones geográficas y desproporciones en las modalidades terapéuticas, incluya pacientes con tumores no microcíticos, microcíticos y otros subtipos neuroendocrinos<sup>10</sup>.

La exploración del mediastino se considera método de referencia entre las distintas técnicas de estadificación ganglionar mediastínica. Sin embargo la incorporación de nuevas técnicas endoscópicas no invasivas, como la punción bajo control ultrasonográfico, obliga a replantear algoritmos nuevos en la estadificación del cáncer de pulmón<sup>11</sup>.

### 1.2.2. ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA CITOHISTOLÓGICA

Distintas técnicas quirúrgicas, endoscópicas y de punción transtorácica permiten obtener una muestra citohistológica de las adenopatías mediastínicas e hiliares. En la siguiente tabla 1 se muestran los métodos disponibles para su acceso.

Estaciones ganglionares mediastínicas	Técnica diagnóstica		
	Ecoendoscopia		Mediastinoscopia
	Transtraqueal	Transeofofágica	
Ganglios Mediastínicos:			
Ganglios mediastínicos superiores			
1. Mediastínicos altos (1R 1L)	-	-	√
2. Paratraqueales altos (2R 2L)			
3. Prevasculares (3a) y retrotraqueales (3P)	√	√ (L > R)	√
4. Paratraqueales bajos (4R 4L)	√#	√#	√
	√	√ (L > R)	√
Ganglios aórticos			
5. Subaórticos (ventana aortopulmonar)	-	√	√*
6. Paraaórticos	-	-	√*
Ganglios mediastínicos inferiores			
7. Subcarinal	√	√	√
8. Paraesofágicos	-	√	-
9. Ligamento pulmonar	-	√	-
Ganglios intrapulmonares:			
10. Hiliares (10R 10 L)	√	-	-
11. Interlobares (11R 11L)	√	-	-
12. Lobares (12R 12L)	-	-	-
13. Segmentarios (13R 13L)	-	-	-
14. Subsegmentarios (14R 14L)	-	-	-

Tabla 1. Clasificación ganglionar mediastínica de la AJCC-UICC (Mountain y Dresler<sup>9</sup>) y método diagnóstico adecuado

Nota: AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer.

Nota: L (left: izquierda), R (right: derecha).

Nota: # Sólo 3p.

Nota: \* Mediastinoscopia cervical extendida o mediastinoscopia anterior

## Técnicas quirúrgicas

La exploración quirúrgica del mediastino se considera el método de referencia entre las distintas técnicas de estadificación ganglionar mediastínica del cáncer de pulmón. Existen diferentes técnicas: Mediastinoscopia cervical, Mediastinoscopia cervical extendida, Mediastinoscopia anterior, Videotoracoscopia y técnicas no convencionales como VAMLA (video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy) y TEMPLA (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy).

Exploración	Estaciones ganglionares	Sensibilidad	Especificidad
Mediastinoscopia cervical	1-4,7	67-92	100
Mediastinoscopia cervical extendida	5, 6	45-51	100
Mediastinoscopia anterior Izquierda Derecha	5, 6 2R, 4R, 3a	63-81	100
Videotoracoscopia Izquierda Derecha	5- 11 2R, 4R, 3, 7-11	n.e.	n.e.

3a: estación 3 anterior; 2R estación 2 derecha; 2L estación 2 izquierda; n.e.: no especificado

Tabla 2. Estaciones ganglionares accesibles y rendimiento diagnóstico de la mediastinoscopia y la videotoracoscopia (adaptado de Toloza et al<sup>12</sup>).

## Técnicas endoscópicas

La exploración endoscópica, tanto digestiva como respiratoria, permite obtener muestra citohistológica de los ganglios mediastínicos.

-La punción aspirativa transesofágica con aguja fina (PAAF) se realiza bajo control ultrasonográfico en tiempo real (USED, ultrasonografía endoscópica digestiva o en inglés EUS –FNA, endoscopic ultrasound scanning- fine needle aspiration biopsy) y permite alcanzar las estaciones paratraqueales inferior izquierda 4L, en ocasiones la subaórtica 5 y todas las mediastínicas bajas 7, 8 y 9.

La punción transbronquial puede realizarse de tres formas: a ciegas, orientada por ecografía y actualmente ecodirigida en tiempo real (EBUS-TBNA, ultrasonografía endobronquial con punción aspirativa con aguja fina o endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration). Mediante esta punción se pueden alcanzar las estaciones mediastínicas altas 2, 3p y 4, la subcarínica 7 y las intrapulmonares hiliares 10 y las lobares 11.

## Punción transtorácica guiada por TAC

Se ha utilizado cuando la afectación ganglionar mediastínica es extensa y las adenopatías presentan un diámetro mayor a 1,5 cm y para confirmar generalmente el diagnóstico primario más que para establecer la estadificación.

### 1.2.3. ALGORITMO DE ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Actualmente se aplica para la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón, el siguiente algoritmo que se detalla a continuación:

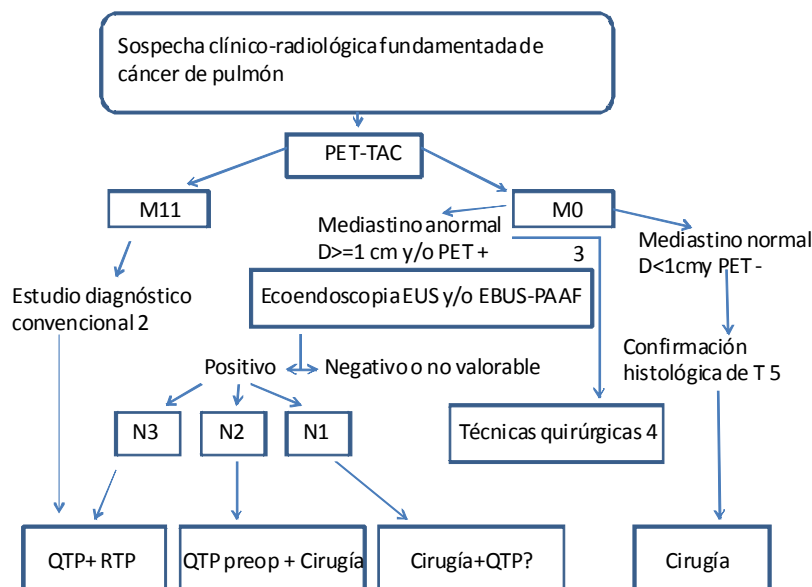


Figura 2: Algoritmo de estadificación en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón (Modificado de Rosell et al<sup>13</sup>)

1 Indicar resonancia magnética cerebral, si hay sospecha clínica de metástasis.

2 El estudio convencional puede incluir ecoendoscopia con punción, si el tejido abordable más accesible es una adenopatía mediastínica.

3 Si la única adenopatía captante por PET-TC está en la estación 6, puede indicarse de entrada mediastinoscopia cervical extendida o mediastinoscopia anterior izquierda.

4 Incluyen: mediastinoscopia cervical, m. cervical extendida, m. anterior y videotoracoscopia.

5 En caso de un nódulo pulmonar no accesible por TC con punción, PET + y cultivos microbiológicos negativo, puede indicarse directamente cirugía.

### 1.3 ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA DIGESTIVA (USED–EUS-FNA)

La utilización de la ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USED) en el estudio del mediastino data del año 1991<sup>14</sup>; pero no fue hasta 1995<sup>15</sup> cuando se realizó la primera punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada por ecoendoscopia.

Las indicaciones habituales en el estudio de patología del mediastino mediante USED son:

- El estudio de extensión del cáncer de pulmón no microcítico
- Estudio de extensión del cáncer de esófago
- Metástasis de cáncer extratorácico: riñón, mama, colon
- Linfoma: realización de citometría de flujo e inmunohistoquímica
- Tumores neurogénicos
- Ganglios reactivos

-Enfermedad granulomatosa: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis

-Quistes de duplicación broncogénico o esofágico

-Abscesos mediastínicos/mediastinitis

Existen dos tipos de ecoendoscopios, radial y sectorial (lineal o de punción). El sistema radial proporciona imágenes de 360°, obtiene cortes perpendiculares a la caña del tubo y no permite la práctica de punciones guiadas. El sistema sectorial permite obtener cortes sagitales de 180°, paralelos a la caña del tubo y la imagen obtenida permite visualizar el trayecto de la aguja durante una punción.

En el caso del estudio de extensión del cáncer de pulmón con USED, no se limitará a la punción de ganglios mediastínicos exclusivamente y se deberá definir si son N2 (mediastino homolateral a la lesión) o N3 (mediastino contralateral). También se podrá acceder a la lesión primaria pulmonar (T) si se encuentra próxima al tramo esofágico. Asimismo con el ecoendoscopio radial y lineal es posible localizar la glándula suprarrenal izquierda a la izquierda del tronco celíaco. En caso de lesiones metastásicas a distancia (M) en la glándula suprarrenal izquierda, se puede puncionar desde la cavidad gástrica, mientras que a la glándula suprarrenal derecha se puede acceder por punción transduodenal.

La PAAF guiada por USED (EUS-FNA) de los ganglios mediastínicos en el estudio de extensión del cáncer de pulmón no microcítico tiene una sensibilidad del 94% y especificidad de 99.5%<sup>16</sup>. Pero según la European Association for Cardiothoracic Surgery algunos valores predictivos negativos son bajos, lo que implica que si la PAAF es negativa, debe implementarse un método de estadificación quirúrgica.

Sus limitaciones son una larga curva de aprendizaje. Sus complicaciones son menores del 1%, principalmente hemorragia e infección. Se desaconseja la punción de lesiones quísticas en el mediastino por el elevado riesgo de infección.

#### **1.4 ECOBRONCOSCOPIA CON PUNCION TRANSBRONQUIAL (EBUS-TBNA)**

El EBUS es una técnica diagnóstica mínimamente invasiva que complementa a la fibrobroncoscopia flexible. Combina la videoendoscopia tradicional con la ecografía, de forma que permite ver directamente la tráquea, los bronquios y sus ramificaciones, y obtener imágenes ecográficas de las estructuras que se encuentran fuera de las paredes bronquiales como los ganglios linfáticos.

La ecobroncoscopia permite guiar la punción aspirativa con aguja fina de las adenopatías mediastínicas e hiliares. Existen dos métodos: ecobroncoscopia radial,

que orienta la punción sin guiarla en tiempo real y la ecobroncoscopia lineal, que si que dirige bajo visión ultrasonográfica directa el trayecto de la aguja.

#### **1.4.1. TIPOS**

##### **ECOBRONCOSCOPIA RADIAL**

Fue la primera técnica de que se dispuso para abordar el mediastino con ultrasonografía. Actualmente ha sido sustituida por la ecografía lineal o sectorial, quedando relegada para otras indicaciones como el nódulo pulmonar periférico o la exploración de la pared traqueal, para determinar si existe o no infiltración neoplásica.

##### **ECOBRONCOSCOPIA LINEAL O SECTORIAL**

En el año 2004, se desarrolló un broncoscopio flexible ultrasonográfico que presenta un transductor convexo en su punta para la realización de la punción aspiración en tiempo real.

Según el esquema EBUS-EUS de la figura 3 se puede acceder a todas las estaciones ganglionares accesibles por mediastinoscopia además de los ganglios hiliares. Según el mapa ganglionar de Mountain-Dresler son accesibles por EBUS las estaciones ganglionares 1, 2, 3, 4, 7, 10 y 11 y se pueden biopsiar sin dificultad los ganglios mayores de 5 mm.

El EBUS lineal consigue una rentabilidad diagnóstica global del 95% con una sensibilidad del 92.5% y una especificidad del 100%, según la revisión de Rosell A<sup>17</sup>.

Actualmente los tipos de EBUS disponibles en la actualidad son el EBUS broncoscopio (XBF-UC 160F-OL8/ BCUC 260F-OL8 Olympus con los procesadores Aloka ProSound Alpha 5 o Alpha 10) o más recientemente desde 2013, el EBUS broncoscopio Pentax EB 1970 UK con el procesador Hitachi EUB-5500, similares a un fibrobroncoscopio convencional, que presentan en su extremo distal, un transductor curvado que escanea las paredes traqueobronquiales de forma paralela a la dirección de inserción del broncoscopio, visualizando ganglios linfáticos y estructuras vasculares, pero no las capas intermedias de la pared bronquial por la desviación de 30<sup>0</sup> del eje del endoscopio. Las imágenes se obtienen mediante contacto directo del transductor con la lesión o mediante aproximación de un balón de latex que se rellena con solución salina y se sitúa en la punta del transductor. El fibrobroncoscopio tiene un diámetro en su extremo distal de 6.9 mm y posee un canal de trabajo de 2 mm, permitiendo la punción aspiración en tiempo real guiada mediante control ultrasonográfico con aguja específica tipo 22 G. Existen agujas de mayor calibre 21 G, con una utilidad mayor en caso del linfoma, aunque son necesarios más estudios y sarcoidosis. Igualmente

existen miniforceps útiles con el mismo o mayor resultado diagnóstico que las agujas 22 G, y con una utilidad mayor en caso del linfoma, aunque son necesarios más estudios.

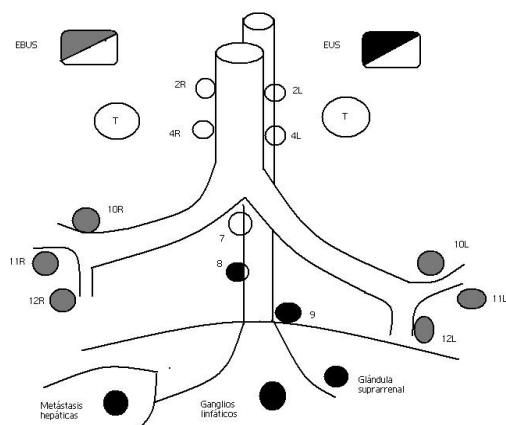


Figura 3. Ilustración esquemática mostrando las regiones más importantes que pueden alcanzarse por EUS y EBUS.

#### 1.4.2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA EBUS-TBNA

La técnica se realiza bajo sedación más o menos profunda o anestesia general

El ecobroncoscopio se introduce oralmente en la tráquea ya que tiene un diámetro de 7 mm, a través generalmente de una cánula orofaríngea tipo guedel o VAMA, permitiendo una vía aérea permeable y facilitando la entrada por las cuerdas vocales.

Es importante señalar que la imagen se visualiza 30° por encima del eje longitudinal del fibrobroncoscopio. La imagen endoscópica del árbol bronquial es de inferior calidad a la conseguida con un fibrobroncoscopio convencional, debido al menor diámetro de la fibra óptica, necesario para acomodar tanto el canal de biopsia como el ultrasonido<sup>18</sup>.

Una vez introducido el ecobroncoscopio a nivel traqueal, la visualización y las biopsias de las adenopatías en la estadificación del cáncer de pulmón han de comenzarse siempre por el lado contralateral al tumor N3, seguido del lado homolateral N2, y por último N1 para no extender las células malignas<sup>19</sup>. Una vez localizada la adenopatía se procede a su medición mediante la congelación de la imagen ecográfica. Las estructuras vasculares aparecen como imágenes hipocóicas y pulsátiles, fácilmente distinguibles sin utilizar el doppler color.

#### Procedimiento de la biopsia

La aguja de biopsia se compone de una aguja especial ecogénica de 22 G de diámetro o mayor 21 G más un fiador y está alojada en una vaina flexible.

Para localizar los ganglios hiliares y mediastínicos es necesario conocer las referencias anatómicas vena cava superior, aorta, ácigos, corazón y glándula tiroides y



la posición de las estaciones ganglionares. El mapa de los ganglios linfáticos descrito por Yasufuku et al es de utilidad para la localización de los mismos<sup>20</sup>.

Los ganglios supuestamente benignos son de forma oval, tamaño <1 cm, bordes definidos, presencia de una estructura hilar central y son relativamente ecogénicos y homogéneos. Al contrario, los supuestos ganglios malignos son de tamaño redondo, tamaño >1 cm, márgenes poco definidos, ausencia de un hilio central, mayor resalte cortical y relativamente poca ecogeneidad y más heterogéneos y con presencia de necrosis. Existen diversos estudios contrastando estos hechos descartando criterios absolutos para metástasis, pero son útiles para seleccionar los ganglios a biopsiar<sup>21</sup>.

La presencia de un anatomopatólogo durante la exploración es fundamental para valorar la calidad de las muestras y realizar el diagnóstico citológico mediante el análisis ROSE (rapid on site cytopathologic examination) o posteriormente de bloques celulares o de estudios moleculares.

#### **1.4.3. EVIDENCIA DEL EBUS-TBNA. INDICACIONES Y RECOMENDACIONES**

Yasufuku K<sup>22</sup> y Colt HG<sup>23</sup> reconocen al EBUS-TBNA como el procedimiento inicial de elección para biopsiar ganglios mediastínicos e hiliares y de lesiones pulmonares accesibles.

##### **Indicaciones EBUS-TBNA**

En 2011 en las recomendaciones de la British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults<sup>24</sup> se citan los distintos métodos diagnósticos y terapéuticos para explorar los ganglios hiliares y mediastínicos y las masas pulmonares peribronquiales y paratraqueales, con sus grados de evidencia y recomendación según los criterios AGREE para TBNA convencional y para EBUS-TBNA:

Para EBUS-TBNA

1. EBUS-TBNA para confirmar ganglios hiliares y mediastínicos en caso de sospecha o confirmación de cáncer de pulmón, con nivel de recomendación B.
2. EBUS-TBNA de ganglios hiliares y mediastínicos con sospecha de sarcoidosis, que puede realizarse con biopsia transbronquial, con grado de recomendación B.
3. EBUS-TBNA para biopsias paratraqueales y peribronquiales en masas pulmonares intraparenquimatosas, con nivel de recomendación D.
4. No hay suficiente evidencia para indicar EBUS-TBNA de rutina para el diagnóstico de linfoma, nivel de recomendación D.

Evidencia:

1. EBUS-TBNA tiene alta sensibilidad y especificidad para identificar ganglios mediastínicos e hiliares malignos en pacientes con cáncer de pulmón (nivel 2 ++).
2. EBUS-TBNA tiene alta sensibilidad para malignidad cuando se usa para biopsiar masas pulmonares paratraqueales y peribronquiales (nivel 3).
3. EBUS-TBNA tiene alta sensibilidad para identificar granulomas en ganglios hiliares y mediastínicos en caso de sospecha de sarcoidosis (nivel 2 ++).
4. La tasa de complicación de EBUS es muy baja, indicando que es un procedimiento seguro (nivel 2++).

Igualmente en 2013 Silvestri GA y col.<sup>25</sup>, en las Guías prácticas basadas en la evidencia para el estadiaje mediastínico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el American College of Chest Physicians, recomienda:

1. En pacientes con alta sospecha de afectación mediastínica de N2, N3 en TAC o PET (sin metástasis a distancia) se recomienda EBUS-NA (needle aspiration) o la combinación EBUS/EUS-NA como primera opción antes que los métodos quirúrgicos de estadiaje. (Grado 1B). Si estos resultados son negativos estadiaje quirúrgico.
2. En pacientes con sospecha intermedia de afectación mediastínica N2, N3 con TAC y PET normal y un tumor central o con afectación mediastínica N1 y sin metástasis a distancia se recomienda estadiaje invasivo del mediastino (Grado 1C).
3. En pacientes con sospecha intermedia de afectación mediastínica N2, N3 con TAC y PET normal y tumor central o afectación mediastínica N1 y sin metástasis a distancia, se recomienda como primera opción una técnica con aguja aspirativa, EBUS-NA, EUS-NA o combinadas EBUS/EUS-NA, antes que el estadiaje quirúrgico (Grado 2B).

En la Normativa SEPAR en 2011<sup>10</sup> sobre estadificación del cáncer de pulmón, además del uso generalizado de la tomografía computarizada (TAC), se señala el papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) o los métodos de fusión de imágenes (PET/TC), que permiten una mejor evaluación del mediastino y de las metástasis extratorácicas, y se recomienda la incorporación de la ecobroncoscopia (EBUS) y de la ultrasonografía esofágica (EUS), para la obtención de muestra citohistológica en el algoritmo de estadificación del cáncer de pulmón juntamente con la medistinoscopia y

mediastinostomía, VAMLA y TEMPLA según la disponibilidad local, la prueba más coste efectiva, menos invasora y con menor demora.

#### **1.4.4. COMPLICACIONES DEL EBUS-TBNA**

El EBUS-TBNA es un procedimiento seguro con una tasa de complicaciones baja con un porcentaje de complicaciones del 0,15%-1,44% según distintas revisiones<sup>26,27,28</sup> entre las que destacan hemorragia que requirieron intervención, neumotórax, hipoxia prolongada por edema, hipoxemia por fármacos hipnóticos/ sedantes, lesión de la vía aérea clínicamente significativa, hipotensión, infección. La biopsia transbronquial realizada en la misma sesión que el EBUS-TBNA es un factor de riesgo para las complicaciones.

## **2. SEDACION EN EBUS-TBNA**

### **2.1 SEDACION EN FIBROBRONCOSCOPIA**

En los últimos años las diferentes sociedades neumológicas han publicado guías para la práctica de la fibrobroncoscopia, como la BTS en 2013<sup>29</sup>, aunque su preparación no está estandarizada y depende en gran medida del país, formación y experiencia de cada broncoscopista. Hasta la fecha en la práctica diaria de nuestro país se realiza la fibrobroncoscopia con anestesia tópica mediante lidocaína, obteniéndose una correcta anestesia local con escasas complicaciones si no se supera la dosis de 8 mg/kg, y generalmente con sedación consciente con midazolam según los centros<sup>30</sup>. En Reino Unido únicamente el 5-10% de las fibrobroncoscopias se realiza sin sedación. Aunque según Pickles J et al más de 95% de las broncoscopias en los centros europeos se realizan sin sedación<sup>31</sup>.

Sin embargo la fibrobroncoscopia es un procedimiento que provoca un importante estado de ansiedad, favorecido por un lado por el posible diagnóstico y por el otro por la exploración, que es invasiva, molesta y se realiza en un ambiente extraño. De hecho la mayor parte de los pacientes (62%) refieren ansiedad, miedo al dolor y dificultad respiratoria durante el procedimiento<sup>32</sup>. Hasta un 60% la califican de “muy desagradable” o “intolerable”<sup>33</sup> y hasta un 25% de los pacientes no estarían dispuestos a repetírsela aunque fuese necesaria<sup>34</sup>. Por otro lado la valoración por el médico y la enfermera del grado de angustia y de tolerancia del paciente a la exploración, no se suele corresponder con la percibida por el paciente<sup>34,35</sup>. Sin embargo, los pacientes que han recibido sedación profunda consideran la broncoscopia nada o un poco molesta en un 97% y sólo un 1% no aceptaría una segunda broncoscopia si fuera necesario<sup>36</sup>.

La anestesia local con sedación con propofol o midazolam puede ser preferible a la anestesia estándar con lidocaína. Según recomendaciones BTS<sup>29</sup> estas drogas deben ser tituladas para el nivel de sedación deseado, con respuesta a órdenes verbales, prefiriendo midazolam 2-2,5 mg (1-1,5mg en pacientes >70 años) 5 -10 minutos antes de la realización de la fibrobroncoscopia, repitiendo cada 2-10 minutos. En cuanto al propofol por su estrecha ventana terapéutica debería ser administrado por un anestesista o persona entrenada para su manejo. También se puede asociar fentanilo 25-50 µg o alfentanilo 250-500 µg. Todo esto con el objetivo de reducir el estrés, aliviar el estado de ansiedad y por tanto mejorar la tolerancia del paciente a la exploración, incluso para facilitar las maniobras al endoscopista, aumentando el rendimiento y si fuese necesario, favorecer la repetición de la fibrobroncoscopia al paciente.

## **2.2. HISTORIA Y SITUACION ACTUAL DE LA SEDACIÓN EN EBUS**

Al igual que la fibrobroncoscopia, el EBUS-TBNA es un procedimiento que provoca un importante estado de ansiedad, por el posible diagnóstico y por la propia exploración. Además necesita de un material frágil, el ecoendoscopio que tiene un tamaño mayor que el fibrobroncoscopio convencional y la duración de esta exploración puede ser mayor de 30 minutos o una hora. Todo ello hace requerir diferentes métodos anestésicos, desde una sedación moderada con narcóticos y benzodiazepinas de corta acción y anestesia local hasta la anestesia general, también dependiendo de la disponibilidad de un anestesiólogo y del centro donde se realiza.

La anestesia local con sedación o la anestesia general son citadas en numerosos estudios<sup>5,27,37,38,39,40,41,42,43,44,45</sup> generalmente sin evaluar la utilización de una o de otra. No existe hasta ahora un argumento para recomendar una técnica anestésica concreta, la anestesia general no se acompaña de mayor mortalidad que la anestesia local, los resultados en términos de información de la punción no parecen diferentes.

Recientemente, con la mejoría en la curva de aprendizaje por parte de los neumólogos y en la preparación del paciente se ha reducido el tiempo de exploración y actualmente se ha remplazado la anestesia general por una sedación<sup>7</sup>. Generalmente está aceptado que es preferible la anestesia general o sedación profunda en caso de endoscopistas en aprendizaje o para un estadiaje ganglionar completo<sup>46</sup>. Por otro lado, el estudio retrospectivo de Yarmus et al<sup>45</sup> comparando sedación moderada y profunda en el campo diagnóstico del EBUS-TBNA encuentra mayor número de ganglios biopsiados y mayor probabilidad diagnóstica en pacientes bajo sedación profunda. Sin embargo, no existen estudios prospectivos de las ventajas de la anestesia general o sedación más profunda, salvo recientemente el estudio de Casal et al<sup>47</sup> donde no

encuentra diferencias con la sedación moderada, ni se han demostrado mayores ventajas con la anestesia general<sup>48,49</sup>. También la satisfacción del paciente en EBUS-TBNA bajo sedación consciente que se ha reportado es alta<sup>26,50,51,52</sup>.

La sedación durante el EBUS es compleja, ya que deben conseguirse 2 objetivos: tolerar la exploración con el menor movimiento y tos y a la vez evitar la depresión respiratoria, ya que la vía aérea no está libre<sup>53</sup>. No existe protocolo establecido siendo la sedación moderada con benzodicepinas y opioides que puede realizarla el endoscopista o la sedación moderada- profunda con propofol y remifentanilo llevada a cabo por el anestesiólogo, las técnicas más utilizadas según los centros y países. Recientemente la BTS<sup>24</sup> Thorax 2011 considera la EBUS-TBNA un procedimiento llevado a cabo en la mayoría de los centros con una sedación moderada, sin demostrar ninguna ventaja la anestesia general<sup>49</sup> con un perfil de seguridad excelente<sup>26</sup>.

La anestesia local con lidocaína para EBUS-TBNA es importante cuando el procedimiento se realiza bajo sedación ya que reduce de manera significativa el número de episodios de tos<sup>54</sup>.

### 2.3. NIVELES DE SEDACIÓN

La sedación es una técnica de administración de drogas para inducir un estado de depresión del nivel de conciencia que permite tolerar procedimientos dolorosos o desagradables manteniendo la función cardiorrespiratoria.

La sedación se define en 4 niveles en función de parámetros como respuesta a estímulos, reacción cardiovascular, permeabilidad de la vía aérea y la ventilación espontánea. Se recomienda que la sedación para un acto invasivo realizado por médicos no anestesistas se limite al nivel 1 y 2, es decir sedación ligera (ansiolisis) a moderada (sedación consciente)<sup>55</sup>. La profundidad de la sedación, con la definición de anestesia general y los niveles de sedación/ analgesia fueron aprobados por el Consejo de Delegados de la ASA en 1999 y corregidos en 2004<sup>56</sup> y se muestran en la siguiente tabla:

	Sedación mínima o ansiolisis. Nivel 1	Sedación moderada. Nivel 2	Sedación profunda. Nivel 3	Anestesia general Nivel 4
Grado de respuesta a estímulo	Normal	Adecuada a estímulos verbales o táctiles	Adecuada a estímulos repetidos o dolorosos	Falta de respuesta a estímulos dolorosos
Vía aérea	Normal	No es necesario intervenir	Puede ser necesario intervenir	Es habitual tener que intervenir
Ventilación espontánea	Normal	Adecuada	Puede ser insuficiente	Habitualmente es insuficiente
Función cardiovascular	Normal	Normal	Habitualmente se mantiene	Puede estar alterada

Tabla 3. Nivel de sedación. Modificado de American Society of Anesthesiologists (ASA).

En la sedación moderada los pacientes responden a órdenes verbales sólo o con estímulos táctiles ligeros, no se requiere de intervención para mantener la vía aérea, y la ventilación espontánea es adecuada. La función cardiovascular está generalmente mantenida. En la sedación profunda aunque deberían responder a la estimulación repetida o dolorosa, pueden requerir asistencia para mantener la vía aérea y una adecuada ventilación espontánea. La función cardiovascular está generalmente mantenida.

Dichos niveles de sedación no representan compartimentos cerrados sino parte de una sedación continua dentro de la cual en función de parámetros como dosis, tipo de fármaco, estímulos dolorosos, polimedicación y comorbilidades previas, el paciente puede fluctuar de un estado más o menos profundo en un lapso rápido de tiempo dando como resultado estados de sedación no adecuados a la exploración por exceso o por defecto<sup>57</sup>.

## 2.4. MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN

### 2.4.1. ESCALAS SUBJETIVAS

Existen escalas validadas para el establecimiento de un nivel de sedación concreto y que se correlacionan con los niveles de sedación de la ASA<sup>56</sup>, son las escalas por observación del nivel de sedación MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, escala modificada de sedación y vigilancia evaluada por el observador) y la escala modificada de Ramsay.

La escala de Ramsay<sup>58</sup>, fue desarrollada específicamente como un sistema de monitorización del nivel de sedación inducido por fármacos. Se usa para medir la respuesta y nivel de sedación de pacientes en UCI y Reanimación, y para la recuperación de la anestesia general. Su inconveniente es la falta de precisión para evaluar la agitación y del exceso de sedación<sup>59</sup>.

Nivel 1	Despierto y alerta. Deterioro consciente mínimo o inexistente
Nivel 2	Despierto pero tranquilo, respuestas adecuadas a órdenes verbales en tono normal
Nivel 3	Aparentemente dormido, respuestas adecuadas a órdenes verbales en tono normal
Nivel 4	Aparentemente dormido, respuestas adecuadas a órdenes verbales en tono elevado o leves toques en la frente (reflejo glabellar)
Nivel 5	Dormido, sólo responde a órdenes verbales en tono muy alto o toques en la frente evidentes
Nivel 6	Dormido, lentas respuestas adecuadas a los estímulos dolorosos
Nivel 7	Dormido, respuesta de retirada sólo ante estímulos dolorosos (inapropiado)

Tabla 4. Escala de Ramsay modificada.

Posteriormente, se desarrolló una nueva escala usada en un inicio como herramienta de investigación en estudios farmacológicos sobre benzodicepinas para determinar el grado de supresión de la conciencia y es usada para cuantificar los efectos hipnóticos de las drogas. Mide el nivel de sedación en sujetos sedados basándose en la medición

de 4 categorías: capacidad de respuesta, habla, expresión facial y apertura ocular; se trata de la escala OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale)<sup>60</sup>.

Esta escala fue modificada por Avramov et al<sup>61</sup>, escala MOAA/S basándose en el nivel de respuesta del paciente, con el sentido de correlacionar el nivel de sedación con una puntuación determinada. La OAA/S proporciona una herramienta de valoración más comprensiva y un mayor poder discriminatorio para cada diferente nivel de sedación y significa una acción más positiva para determinar el grado de respuesta del paciente que la escala Ramsay con una actitud más pasiva. Ambas escalas, no tiene en cuenta la situación cardio-respiratoria y valoran subjetivamente la sedación moderada y profunda y pueden alterar el nivel de sedación por la frecuente estimulación.

Nivel 6	Agitado
Nivel 5	Responde rápidamente cuando se le llama por el nombre
Nivel 4	Letárgico, responde cuando se le llama por el nombre en tono normal
Nivel 3	Responde sólo por el nombre en voz alta o repetidamente
Nivel 2	Responde sólo después de un estímulo doloroso (pinchar, pellizcar) o agitar ligeramente al paciente
Nivel 1	No responde a un estímulo doloroso o al agitar al paciente
Nivel 0	No responde a ningún estímulo intenso

Tabla 5. Escala MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale).

Un nivel de sedación entre 2 y 4 de la escala MOAA/S indica una sedación moderada y la pérdida de conciencia se produce entre el paso de un nivel 3 al 2, no respondiendo en los niveles 2, 1 y 0<sup>62</sup>, considerándolos sedación profunda.

Se recomienda como buena práctica cuantificar mediante estas escalas subjetivas Ramsay y MOAA/S, el nivel de sedación conseguido durante la realización de las fibrobronoscopias y por ende de las EBUS-TBNA según las guías de la BTS<sup>29</sup>. Con ello se detecta y se trata a tiempo los efectos adversos que pudieran derivarse de la sobrededación.

Igualmente se ha relacionado el nivel de sedación según la ASA y su correspondencia con la escala de Evaluación de Alerta /Sedación OAA/S<sup>63</sup>.

Nivel ASA sedación	Respuesta	Escala MOAA/S
Mínima	El paciente responde apropiadamente a órdenes verbales realizadas en volumen normal. Respuesta física o verbal sin retraso	5-6
Moderada	El paciente responde de forma clara a estímulos verbales o táctiles ligeros. La respuesta puede ser verbal o física (por ejemplo abrir los ojos, volver la cabeza hacia el estímulo recibido, mover brazos o piernas o intentar cambiar de posición)	2-4
Profunda	El paciente no responde a estímulos verbales o táctiles	0-1

Tabla 6. Relación nivel sedación ASA con la escala de de Evaluación de Alerta /Sedación OAA/S.

## 2.4.2 MÉTODOS OBJETIVOS

### MONITORIZACION DE PROFUNDIDAD ANESTESICA MEDIANTE BIS

La utilización de técnicas neurofisiológicas para monitorizar la sedación, se basa en la premisa de que la actividad eléctrica cerebral es un sensible indicador de su funcionalismo. Una de las herramientas básicas es el EEG, un método no invasivo, objetivo y continuo. El BIS o índice biespectral es una interpretación estadística basada en un algoritmo matemático complejo sobre datos extraídos del EEG de individuos sanos sometidos a anestesia general, que calcula un valor que resulta de procesar una señal de electroencefalografía frontal. El sistema se basa en un montaje de un único canal frontal, que se ha mostrado igual de eficiente que un montaje multicanal para determinar el nivel hipnótico<sup>64</sup>. Procesa automáticamente las ondas EEG y convierte las características clave que mejor correlacionan con determinados estados hipnóticos en un número en una escala adimensional del 0 a 100. Dicho valor adimensional proporciona una medida objetiva, continua y no invasiva del nivel de consciencia del paciente.

Se sabe que la anestesia induce cambios en el trazado del EEG, pasando de ondas de bajo voltaje y rápidas (ondas  $\alpha$  y  $\beta$ ) a ondas lentas de alto voltaje y mayor amplitud (ondas  $\gamma$  y  $\delta$ )<sup>65</sup>. Otro patrón típico relacionado con la hipnosis y la profundidad anestésica son los complejos “salva-supresión” o “ráfaga-supresión” (burst-suppression), que aparecen por disminución del metabolismo cerebral, por isquemia o concentraciones altas de anestésicos. Se muestran como ráfagas de ondas de gran amplitud, seguidas de periodos de silencio eléctrico. Si profundizamos aún más la anestesia, podremos encontrarnos un registro isoeléctrico (EEG plano) que coincide con el de la hipotermia profunda o muerte cerebral.

La información obtenida del EEG es amplia y complicada de evaluar, por lo que se han desarrollado métodos de procesado de la información del EEG para hacerla más comprensible. Primero se recogen los datos analógicos, que después se amplifican y filtran; posteriormente esta señal analógica debe ser convertida en digital. Para el análisis matemático del BIS se emplean dos tipos de análisis del EEG, uno basado en el tiempo y otro en la frecuencia. El primero se refiere a la visualización del tiempo frente a una variable específica como en el EEG convencional, el ECG o la onda de PA<sup>65</sup>. El segundo tipo de análisis se refiere a un método de análisis espectral del EEG, que muestra por separado cada frecuencia que compone una onda compleja del trazado EEG frente a otra variable, tal como la amplitud o potencia de la onda<sup>61</sup> y el



análisis biespectral que cuantifica la correlación entre las diferentes frecuencias de bandas<sup>66</sup>.

Se obtiene un número con alta correlación con un determinado estado hipnótico, que varía en una escala del 0 al 100<sup>67,68</sup>. Varía de 100, dominado por alta frecuencia y baja amplitud típica de estados despiertos a 0 cuando el EEG es isoelectrico.

Después de rechazar los artefactos, el análisis espectral y biespectral cuantifica los cuatro componentes que se asocian con niveles hipnóticos específicos<sup>69</sup>:

- 1) Componentes de alta frecuencia que se asocian con “niveles anestésicos ligeros” como la activación Beta y la sincronización rápida-lenta que se asocia con planos moderados de sedación e hipnosis quirúrgica.
- 2) Componentes de baja frecuencia asociados a “efectos anestésicos profundos”.
- 3) Grado de “casi supresión” asociados a niveles anestésicos más profundos.
- 4) Grado de supresión del EEG todavía niveles anestésicos más profundos.

Además del monitor donde se realiza el procesamiento de las señales electroencefalográficas y donde aparecen detallados otros parámetros como el electromiograma (EMG), la Tasa de Supresión (TS) (trazado isoelectrico en el último minuto) y el índice de calidad de la señal (ICS) se precisa de un convertidor digital de la señal (DSC) (BISx), que amplifica y digitaliza las señales electroencefalográficas para una mejor interpretación de las mismas por parte del monitor. El DSC se une a un sensor que capta las señales electroencefalográficas, es el sensor Quatro<sup>R</sup>, que consta de cuatro electrodos numerados, que se colocan en la frente del paciente, permitiendo un montaje fronto-temporal unilateral, derecho o izquierdo, con un electrodo frontal central de referencia. Actualmente, los monitores de última generación poseen un sensor bilateral, que consta de 6 electrodos con los que monitorizan ambos hemisferios, No sólo nos informará de la asimetría entre la actividad entre uno y otro hemisferio cerebral, sino que además se puede ver la representación de la matriz de densidad espectral (representación bidimensional en que la distribución de la potencia de ambos hemisferios se representa mediante una escala de densidad de color).

La escala de índice biespectral se correlaciona con determinados estados hipnóticos tales como niveles de sedación, pérdida de conciencia, respuesta a estímulos y función en la memoria<sup>70,71,72,73,74,75</sup>. Considera sedación moderada entre niveles de BIS 60-80 y sedación profunda menor de 60. Tabla 7.

98-80	Paciente despierto. ·Responde a la voz. (Ondas de baja amplitud, alta frecuencia)
80-60	Sedación ligera moderada. Educación. ·Puede responder a comandos en voz alta y a sacudidas o pinchazos
60-40	Anestesia general. ·Poca probabilidad de memoria explícita. · ausencia de respuesta a estímulo verbal (Ondas de gran amplitud, baja frecuencia)
40-20	Estado hipnótico profundo. Anestesia profunda
0-20	Ráfagas de supresión
0	EEG isoelectrico

Tabla 7. Escala de índice bispectral (BIS).

El BIS mide directamente el efecto hipnótico de los anestésicos. No predice movimientos ya que la probabilidad de movimiento depende del nivel de analgesia<sup>76 77</sup>. El BIS tampoco predice la respuesta hemodinámica a la estimulación ni el momento preciso del retorno de la conciencia<sup>78</sup>.

El BIS es altamente sensible para evitar un despertar intraoperatorio manteniendo un nivel entre 40 y 60<sup>79,80</sup>. El EMG y los artefactos de alta frecuencia pueden elevar falsamente el BIS, por ello se muestran también las tendencias del EMG en el monitor<sup>81</sup>.

El BIS tiene un efecto significativo en la disminución global de los tiempos de recuperación precoz (abrir los ojos, respuesta a órdenes, extubación y orientación), así como una disminución de los tiempos de estancia en la unidad de recuperación postanestésica<sup>82,83,84,85</sup>.

La disminución del consumo de anestésicos inhalatorios o intravenosos guiada por BIS (rango recomendado entre 40 y 60 durante el mantenimiento de la anestesia o 60 a 80 al final de la cirugía) se estima en los distintos estudios entre el 19 y el 25%<sup>82,83,84,86,87</sup>.

El BIS se correlaciona con el metabolismo de la glucosa en el cerebro y está afectado por cambios fisiológicos como la isquemia (daño neurológico) o cambios en la situación metabólica (hipotermia, hipertermia, anestesia)<sup>88</sup> o la edad<sup>89,90</sup>.

El BIS es sensible a la disminución del nivel de conciencia, generalmente independiente de los agentes específicos usados y proporciona una medida de sedación en el tiempo<sup>91,92,93,94,95,96,97,98</sup>.

Aunque los estudios que han analizado la utilidad del BIS para evaluar la sedación son contradictorios, sobre todo para distinguir entre niveles de sedación ligera–moderada, variando la ausencia de recuerdo con propofol con BIS entre 65-80<sup>68,71,74,78,99,100</sup> BIS 70 o entre 68 y 75 en estudios posteriores combinando con opiáceos y/o midazolam<sup>72,99,101,102,103,104</sup>, estos sistemas de monitorización podrían ser útiles para evitar una mayor profundidad del nivel de sedación, con el consiguiente beneficio de disminuir los efectos adversos y hacer más segura la sedación, evitando también la sobredosificación y mejorando los perfiles de recuperación. Así se ha visto que un

índice BIS de 75 o mayor durante la sedación con propofol podría ser indicativo de sedación sin compromiso de la vía aérea, mientras que valores de 40-60 se relacionaban con hipnosis propios de anestesia general<sup>62</sup>.

Los parámetros derivados del EEG como los del monitor BIS tienen muchas características de un tipo de medición farmacodinámica ideal (continua, objetiva, sensitiva, no invasiva, reproducible) por lo que se han usado en estudios de fármacos hipnóticos/sedativos. Se ha hallado buena correlación entre parámetros basados en el EEG y la concentración sanguínea de algunos de estos fármacos, como el propofol.

Por ello, el BIS se ha considerado útil para la dosificación de fármacos hipnóticos sedativos sobre todo propofol sólo o combinado con agentes analgésicos, opiáceos, ketamina o la dexmedetomidina encontrando también mayor correlación al igual que con las escalas clínicas, en niveles de sedación moderada y profunda<sup>71,75,97,99,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115</sup>.

El monitor BIS se ha encontrado útil para dosificar drogas y para disminuir el tiempo de recuperación en pacientes bajo sedación consciente en procedimientos diagnósticos y terapéuticos<sup>116,117,118,119,120,121</sup>.

Igualmente en la fibrobroncoscopia se ha estimado que los niveles de BIS para una sedación adecuada están entre 60 y 80<sup>122,123,124</sup>. Así un nivel de BIS entre 65-75 se estableció para la sedación durante fibrobroncoscopia y si sucedía tos, con el consiguiente aumento del BIS, se trató con lidocaína u opiáceo antes que aumentar la dosis de propofol<sup>124</sup>. Además, al añadir un opiáceo se reduce la dosis de propofol, se facilita la pronta recuperación y puede existir menor depresión cardiovascular aunque existe controversia<sup>125,126,127,128</sup>.

Por lo que respecta a la utilización del BIS, no existe una recomendación clara según la SEDAR y la ESA (Sociedad Europea de Anestesia y Reanimación) (guías NICE)<sup>129</sup> ni de la ASA<sup>130</sup> sobre los beneficios del uso sistemático del BIS durante la sedación en EBUS. Sin embargo en la última revisión COCHRANE de 2010<sup>80</sup> concluyen que la anestesia guiada por BIS disminuye los requerimientos de propofol y anestésicos volátiles. También independientemente de los anestésicos utilizados, el BIS disminuye el tiempo de recuperación para la apertura ocular, la respuesta verbal, el tiempo de extubación y la orientación.

## **PARÁMETROS CLÍNICOS**

En los niveles de sedación moderada y profunda, el nivel de consciencia ha de ser valorado periódicamente en conjunto a otros parámetros como la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y la capnografía.

Dichas recomendaciones están recogidas en las Guías de sedación y analgesia de la ASA<sup>55</sup> y las Guías Europeas<sup>131</sup> y en los Estándares de monitorización de la ASA<sup>132</sup>. Recomiendan la monitorización de PA, FR, SpO<sub>2</sub>, monitor de capnografía con ETCO<sub>2</sub> (opcional) y ECG (para monitorizar posibles arritmias que son más comunes durante la anestesia y sedación por la hipercapnia, y objetivando también posibles signos de isquemia en el ECG).

El objetivo último de la monitorización durante la sedación en procedimientos endoscópicos es la valoración del estado real del paciente con un nivel de sedación lo suficientemente profundo como para permitir una experiencia indolora y más o menos consciente, según la exploración, pero lo más suave posible para evitar complicaciones cardiopulmonares graves.

## 2.5 EVALUACIÓN DEL PACIENTE SEDADO

La estratificación del riesgo individual validada a nivel internacional para establecer el riesgo anestésico es la clasificación ASA<sup>133</sup>.

ASA I	Paciente sin patología asociada
ASA II	Enfermedad sistémica moderada( por ejm HTA controlada, asma, anemia, diabetes controlada, obesidad, edad<1 año, embarazo)
ASA III	Enfermedad grave o alteración sistémica de cualquier causa limitante pero no incapacitante
ASA IV	Alteración sistémica grave con peligro de muerte
ASA V	Paciente moribundo con escasa posibilidades de sobrevivir

Tabla 8. Clasificación de la situación física según el ASA.

Los elementos fundamentales que no deben faltar en la evaluación clínica incluyen<sup>55</sup>:

1. Historia de insuficiencia cardíaca o respiratoria.
2. Enfermedad neurológica previa.
3. Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, ronquido o alteraciones otorrinolaringológicas previas conocidas.
4. Reacciones previas a anestésicos.
5. Medicaciones concomitantes y las interacciones.
6. Uso de tabaco/alcohol o drogas.
7. Embarazo/lactancia.
8. Edad, considerar la insuficiencia renal en los ancianos.

El examen físico incluye los datos antropométricos de peso y altura, constantes previas (PA, FC, spO<sub>2</sub>), la auscultación cardíaca y pulmonar, y factores antropométricos predictores de intubación difícil (apertura bucal, retrognatia, hipertrofia tonsilar o lingual, alteraciones faciales u otorrinolaringológicas, cuello corto,

malformaciones velopatatinas, extensión cervical limitada, alteraciones mandibulares y la disminución del espacio retrofaríngeo graduada en el índice de Mallampati<sup>134</sup>). También se incluyen datos de laboratorio para ratificar el estado del paciente.

Según las recomendaciones BTS de 2013<sup>29</sup> sobre la seguridad y la realización de la fibrobroncoscopia, en determinadas situaciones: se debe optimizar la situación neumológica a los pacientes asmáticos y EPOC, esperar 4-6 semanas después de un infarto de miocardio, reducir dosis de sedantes/analgésicos en pacientes mayores y se puede realizar la fibrobroncoscopia en inmunodeprimidos cuando el diagnóstico no se pueda realizar por otros métodos no invasivos.

Igualmente el procedimiento endoscópico del EBUS-TBNA se realiza también en pacientes ASA III, con patología respiratoria o cardiológica con el consiguiente elevado riesgo de complicaciones por la sedación<sup>135</sup>, se deben aplicar las mismas recomendaciones de optimización de los pacientes citadas anteriormente.

### **2.5.1 PREPARACIÓN DEL PACIENTE**

Los pacientes deben estar en ayuno según la guía clínica de la ASA<sup>136</sup>: se requieren 2 horas para líquidos claros, 6 horas para leche no humana y comida ligera (tostada y líquido claro), y 8 horas o más para el resto de comida, considerándose la cantidad y el tipo de comida.

Los anticolinérgicos para disminuir la tos y las secreciones y prevenir las reacciones vagales previos a la fibrobroncoscopia y por ende a la EBUS-TBNA, no se recomiendan por la BTS<sup>29</sup>, ya que están asociados a alteraciones hemodinámicas como taquicardia e hipertensión arterial ni tampoco el Colegio Americano de Médicos Torácicos ya que no disminuye las secreciones ni mejora la función pulmonar<sup>137</sup>.

Durante la fibrobroncoscopia es necesario canalizar un acceso venoso y la administración de O<sub>2</sub> suplementario en gafas nasales a 2 litros por minuto para reducir la severidad de la hipoxemia, sobre todo cuando la spO<sub>2</sub> <90% o disminuya >4% de la basal<sup>29,137</sup>. En sedación moderada y profunda durante el EBUS-TBNA o las fibrobroncoscopias el uso de oxígeno suplementario a 4-6 litros por minuto es necesario.

### **2.5.2. MONITORIZACIÓN**

El EBUS-TBNA se realiza en la sala de ecoendoscopias de forma ambulatoria. La sala debe estar equipada con un aparato de ventilación de anestesia y equipamiento de resucitación cardiopulmonar.

Se recomienda la monitorización de PA, FR, SpO<sub>2</sub>, monitor de capnografía con ETCO<sub>2</sub> (opcional) y ECG (para monitorizar posibles arritmias que son más comunes durante la anestesia y sedación por hipercapnia, y objetivando también posibles signos de isquemia en el ECG)<sup>55,131,132</sup>.

La monitorización se realizará en base a las 4 variables fisiológicas de la continuidad de los niveles de sedación según la ASA<sup>56,63</sup>.

#### **a. Vía aérea**

La mayoría de los anestésicos pueden conducir a comprometer la vía aérea al disminuir el tono muscular y el paladar blando y la faringe tienden a obstruirse sobre todo en posición de decúbito supino y semisentada. Las benzodiazepinas y propofol deprimen más la vía aérea que la función del diafragma, al contrario que los opiáceos que deprimen el centro respiratorio<sup>138</sup>. La anestesia tópica de la faringe también incrementa la obstrucción de la vía aérea al bloquear los reflejos<sup>139</sup>.

Algunas patologías también aumentan la obstrucción de la vía aérea como son el síndrome de apnea obstructiva y sus variantes y la obesidad. Otras condiciones a considerar son la hipoplasia maxilar, la retrognatia y la hipertrofia tonsilar.

#### **Manejo de la vía aérea**

Si ocurre desaturación del paciente con aumento de CO<sub>2</sub> espirado por depresión ventilatoria o la pequeña o nula aparición de CO<sub>2</sub> espirado por la obstrucción de la vía aérea, habrá que disminuir las dosis sedativas y estimular verbalmente y físicamente al paciente y si no mejora, administrar altas concentraciones de oxígeno, subluxar la mandíbula, colocación de cánula oral de Guedel o VAMA e incluso realizar ventilación asistida con mascarilla facial requiriendo hasta la intubación orotraqueal.

#### **b. Ventilación pulmonar**

La pulsioximetría es un monitor básico para la monitorización de oxigenación y de ventilación. La detección precoz de hipoxemia durante la sedación mediante ésta disminuye los efectos adversos como la parada cardíaca y la muerte. Se debate si spO<sub>2</sub> bajas de 85 a 88% pueden no ser perjudiciales; sin embargo, una saturación de 80% coloca a los pacientes en la posición precaria de la curva de disociación de la oxihemoglobina<sup>63,140</sup>.

La capnografía disminuye riesgos sobre todo en sedación profunda, no es tan evidente en sedación moderada, aunque en ésta se deben utilizar métodos por observación de los movimientos torácicos y abdominales respiratorios y la auscultación, pero la capnografía debe ser considerada en sedación profunda y en moderada<sup>55</sup>. Igualmente

existe evidencia de que la capnografía es superior a la pulsioximetría para detectar la depresión respiratoria precozmente<sup>141,142</sup>. Se define como depresión respiratoria un aumento del ETCO<sub>2</sub> >de 10 mmHG respecto al basal, o la ausencia de onda de ETCO<sub>2</sub> juntamente con la spO<sub>2</sub><90%<sup>117</sup>.

### c. Hemodinámica

La sedación y la respuesta al estrés de los procedimientos pueden producir alteraciones hemodinámicas como hipotensión, hipertensión arterial, taquicardia, bradicardia, arritmias e isquemia miocárdica. Según las recomendaciones de la sedación de la ASA<sup>55</sup>, los signos vitales deben monitorizarse cada 5 minutos y con utilización continua de ECG en sedación profunda y en sedación moderada.

## 2.6 RECUPERACIÓN

La estancia en la Unidad de Recuperación para el procedimiento, según la ASA requiere un mínimo de 30 minutos, aunque debe ser adaptada a cada paciente. Se valorará un adecuado y mantenido nivel de conciencia y función cardiopulmonar similar al previo. Se han propuesto varias clasificaciones con criterios de alta donde deben incluir, según las guías Europeas de sedación<sup>131</sup>:

- Paciente totalmente consciente y responde adecuadamente.
- Signos vitales que retornen a valores basales y estables al menos 30 minutos.
- Dolor, náuseas y vómitos bajo control.

La escala más popular es la de recuperación posquirúrgica de Aldrete<sup>143</sup>.

Actividad	Puntuación
Mueve 4 extremidades voluntariamente o ante órdenes	2
Mueve 2 extremidades voluntariamente o ante órdenes	1
Incapaz de mover extremidades	0
<b>Respiración</b>	
Capaz de respirar profundamente y toser libremente	2
Disnea o limitación a la respiración	1
Apnea	0
<b>Circulación</b>	
Presión arterial <0=20% del valor preanestésico	2
Presión arterial 20-49% del valor preanestésico	1
Presión arterial >00 del valor preanestésico	0
<b>Conciencia</b>	
Completamente despierto	2
Responde a la llamada	1
No responde	0
<b>SpO<sub>2</sub></b>	
Mantiene spO <sub>2</sub> >92%	2
Necesita oxígeno para mantener spO <sub>2</sub> >90	1
SpO <sub>2</sub> <90% con oxígeno suplementario	0

Tabla 9. Escala de Aldrete modificada.

NOTA: Para el alta es necesaria una puntuación igual o superior a 9

Generalmente en sedaciones moderadas y profundas, los pacientes recuperan un estado adecuado en un plazo menor de 2-4 horas, dada la vida media corta de las drogas utilizadas. A pesar de ello y aunque la función cardiovascular esté estabilizada, la función psicomotora puede estar comprometida. Por ello se recomienda no conducir en las 12 horas siguientes.

## **2.7. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA SEDACIÓN**

Debido a la necesidad de realizar progresivamente exploraciones endoscópicas de mayor duración y con una mayor satisfacción de los pacientes, se buscará una combinación de fármacos cuya rapidez de acción y eficacia sea adecuada y tenga una desaparición rápida tras su suspensión. El midazolam y el propofol son los agentes más utilizados para la sedación en endoscopias, pero ninguno de estos fármacos tiene propiedades analgésicas; por ello se puede asociar un analgésico como los opioides o la ketamina. Además se debe complementar con anestesia local en el caso de las fibrobroncoscopias para disminuir la incidencia de tos y los requerimientos de las drogas sedativas/analgésicas.

Generalmente es preferible para la sedación drogas intravenosas titulables para obtener un determinado nivel de sedación y analgesia como el remifentanilo, sufentanilo, alfentanilo y el propofol. El propofol es el hipnótico sedativo de elección para la mayoría de los procedimientos fuera de quirófano. Utilizado solo puede producir hipotensión y ligera o moderada depresión respiratoria. Los opioides de acción corta se pueden añadir para obtener un nivel de analgesia aceptable. Estos utilizados como agentes únicos pueden producir depresión respiratoria dosis dependiente, con alteraciones hemodinámicas. Un nuevo parámetro a considerar en estas drogas administradas intravenosamente, es la vida media sensible a contexto, CSHT (Context-Sensitive Half Time)<sup>144</sup> que es una medida farmacocinética del tiempo requerido para que la concentración plasmática de una droga disminuya al 50% después de suspender su perfusión. Es una medida de concentración plasmática respecto al tiempo, siendo el contexto la duración de la perfusión. Para el remifentanilo es corta 3,2 min incluso en perfusiones mayores o iguales a 8 horas, y 44 minutos para el alfentanilo. Para el propofol, la vida media sensible al contexto es de 15-20 minutos, indicando que son fármacos con un perfil farmacocinético adecuado para infusión intravenosa. Al asociarlos por su sinergismo farmacocinético y farmacodinámico se deben disminuir las dosis de ambos disminuyendo sus efectos adversos principales como la obstrucción de la vía aérea, la depresión respiratoria y la hipotensión.



### **2.7.1 BENZODIACEPINAS**

Las benzodiazepinas sobre todo el midazolam, son los ansiolíticos más utilizados para la realización de las fibrobroncoscopia<sup>145</sup>, su mecanismo de acción incluye la unión y el incremento de la actividad GABA. Sus beneficios son la ansiolisis, la amnesia anterógrada, la sedación (con una ocupación de los receptores del 30% al 50%), anticonvulsivante, relajante muscular y estabilidad cardiorrespiratoria. Sus desventajas incluyen irritación venosa excepto el midazolam por ser hidrosoluble, no tienen propiedades analgésicas, presentan sinergismo en el sistema nervioso central, cardiovascular y respiratorio si se asocian con opioides o con propofol. En un 6% de la población las benzodiazepinas se metabolizan lentamente causando su acumulación e incrementando sus riesgos. El midazolam es la benzodiazepina más utilizada para la sedación en la fibrobroncoscopia por su rápido efecto pico y su relativa vida media corta (2 h comparada con diazepam de 24 a 57 h). El midazolam está considerado el sedativo preferido por la BTS guidelines<sup>29</sup> y el Colegio Americano<sup>137</sup> con un máximo de 5 mg en pacientes de menos de 70 años y de 2 mg para los mayores de esa edad. El uso de benzodiazepinas es bien tolerado y consigue gran satisfacción en los pacientes<sup>146,147,148,149</sup>.

### **2.7.2. ANESTESIA TÓPICA**

La lidocaína es el anestésico local más utilizado para la anestesia tópica del árbol traqueobronquial y se usan una gran variedad de preparados. La lidocaína estabiliza la membrana neuronal inhibiendo los flujos iónicos produciendo un bloqueo de la conducción sináptica. Tiene un comienzo de acción de 3 a 5 minutos con una duración variable, entre 60-90 minutos, siendo la vida media 1,5-2 horas. Los picos séricos ocurren a los 20-45 minutos de la aplicación, sin embargo las concentraciones de los metabolitos activos (pero menos potentes) continúan creciendo hasta al menos 2 horas.

La lidocaína administrada en la laringe y el árbol traqueobronquial reduce la incidencia de tos y estridor y disminuye los requerimientos de drogas sedativas<sup>150</sup>, debiéndose utilizar lidocaína al 1%<sup>29,151</sup>. Se debe usar la mínima dosis efectiva para suprimir la tos y proporcionar confort al paciente. Son comunes signos subjetivos de toxicidad (mareo y euforia) con dosis >9,6 mg/kg, aunque existe variabilidad individual entre la dosis administrada y la concentración sérica alcanzada, debido a la impredecible absorción en el tracto respiratorio. Los factores que influyen en la toxicidad de la lidocaína son las alteraciones cardíacas, hepáticas y renales, y la edad. Estudios randomizados

sugieren que con menos de 160 mg de lidocaína totales, los índices de tos son bajos<sup>152,153</sup>.

Los síntomas objetivos de toxicidad pueden afectar al SNC, apareciendo confusión, visión borrosa, mareo, somnolencia, mioclonías, náuseas, nistagmus, parestesias, temblor, coma, convulsiones, fallo respiratorio o efectos en el sistema cardiovascular como hipotensión, bradicardia, arritmias, paro cardíaco.

## **2.8. COMPLICACIONES DE LA SEDACIÓN**

### **2.8.1 COMPLICACIONES RESPIRATORIAS**

**a. Hipoxemia:** se define la hipoxemia cuando la  $spO_2 < 90\%$  o disminuye  $> 4\%$  respecto a la medición basal durante más de 1 minuto; por ello la BTS y el American College recomiendan la administración de  $O_2$  suplementario para disminuir los riesgos derivados de la hipoxemia<sup>29,137,154</sup>.

El grado de comorbilidad cuantificado mediante el ASA como patologías cardiopulmonares, la anemia y el SAOS son los factores que más aumentan la hipoxemia durante la sedación, también la posición semisentado o decúbito supino.

La mayoría de las desaturaciones son transitorias y se resuelven aumentando el  $O_2$  vía nasal o faríngea, con mascarilla de alto flujo para aumentar la  $FiO_2$  o con ventilación con presión positiva no invasiva con  $FiO_2 0.5$ , según BTS<sup>29</sup>, juntamente con las maniobras de desobstrucción de la vía aérea ya comentadas. Las complicaciones derivadas de la hipoxemia están asociadas con la  $spO_2$  basal, la función pulmonar previa, la comorbilidad, la sedación, los métodos empleados durante la realización de la fibrobroncoscopia y la EBUS.

Se ha revisado la incidencia de hipoxemia durante la fibrobroncoscopia, EUS y EBUS en diferentes estudios comparando la sedación con midazolam, propofol y asociados a opiáceos<sup>53,127,155,156,157,158,159,160,161</sup>.

**b. Laringospasmo:** consiste en la obstrucción de la vía aérea superior por un espasmo reflejo de la musculatura glótica que ocasiona el cierre de las cuerdas vocales impidiendo la ventilación. Es secundario a la manipulación por una sedación superficial. Se debe profundizar la sedación o la administración de lidocaína para la relajación de las mismas, igualmente ventilación a presión positiva si no se resolviera. Debe descartarse el paso de secreciones faríngeas o la regurgitación de contenido gástrico a la tráquea, a veces también producido por sedación excesiva.

**c. Broncospasmo:** se produce por la contracción de la musculatura lisa de la vía aérea de pequeño calibre. En la auscultación pulmonar se manifiesta por sibilantes y

en el capnograma por una elongación del periodo espiratorio. Es más frecuente en pacientes asmáticos o con hiperreactividad bronquial. Sus causas son variables, sensibilidad a fármacos liberadores de histamina, reflejo ante la sedación superficial, aspiración de secreciones o fluidos. En ancianos y cardiopatas se ha de descartar el edema agudo de pulmón como responsable de la clínica. El tratamiento inicial consiste en eliminar el factor desencadenante, y cualquier obstrucción de la vía aérea, ventilación manual con oxígeno al 100% y valorar el grado de sedación, y si no se resuelve administrar beta adrenérgicos y corticoides.

### **2.8.2 COMPLICACIONES CARDÍACAS**

La hipoxemia de las endoscopias respiratorias generalmente se asocian con un aumento del trabajo cardíaco y un aumento de la frecuencia cardíaca (generalmente 40% de la basal) y de la presión arterial (un 30% de la basal) y del índice cardíaco (17-32% del basal)<sup>29</sup>.

**a. Las arritmias** son consecuencia del estrés asociado por la fibrobroncoscopia o por la sedación. Las arritmias mayores son raras durante la fibrobroncoscopia, aunque se asocian a isquemia miocárdica. Los aumentos de PA y FC durante la fibrobroncoscopia se asocian con cambios ECG en un 15% (cambios en ST-T en un 4%, Bloqueo de rama derecha transitorio en un 3%). Estos cambios electrocardiográficos se correlacionan con la edad anciana, historia de consumo de alto índice de paquetes de tabaco/año, pero no con la función pulmonar o cambios en la saturación de oxígeno. Pueden ser:

**Bradicardia:** su diagnóstico es clínico por la aparición de disminución de la FC <60 lpm o >10% de la frecuencia basal, en casos graves puede producirse hipotensión arterial y alteraciones de la conciencia hasta síncope. Su frecuencia es del 5-8%<sup>29</sup>, y está asociada generalmente a los fármacos anestésicos, sobre todo propofol y remifentanilo. El tratamiento básico es la disminución de fármacos anestésicos, y la administración de atropina 0,5-1 mg intravenoso. Puede ser necesaria la administración concomitante de fluidos si existiera hipotensión arterial.

**Taquicardia:** se define como una frecuencia cardíaca mayor de 100 lpm, la más frecuente es la taquicardia sinusal, en la fibrobroncoscopia su frecuencia es del 55-58%<sup>29</sup>. La realización de esta prueba en la vía aérea causa irritación y libera catecolaminas provocando taquicardia y estrés miocárdico. Generalmente se manifiesta por sedación superficial o como respuesta refleja al dolor asociado a la punción, en el caso del EBUS-TBNA o por hipotensión secundaria a la sobredosificación. El tratamiento es buscar el nivel de sedación adecuado o aumentar el analgésico<sup>162</sup>.

**Arritmias mayores cardiacas:** definidas como 5 o más ectopismos atriales/ min, la taquicardia supraventricular, o 5 o más ectopismos ventriculares/ min, latidos ectópicos multiformes, bigeminismo o taquicardia ventricular, se incrementan del 4% antes de la fibrobroncoscopia al 40% durante/ después de la misma. Las arritmias auriculares pueden aparecer durante todo el procedimiento pero las ventriculares generalmente suceden al pasar el fibrobroncoscopio por las cuerdas. Las arritmias ventriculares se correlacionan con desaturaciones. Cambios en el ST-T asintomáticos ocurren en un 6% generalmente con el aumento de la frecuencia cardíaca<sup>29</sup>.

#### **b. Alteraciones de la TA**

**HTA:** se define por el aumento del 20% respecto a la PAM basal. Entre sus causas están un inadecuado nivel de sedación, hipercarbia severa secundaria a la hipoventilación progresiva, y la omisión del tratamiento habitual en pacientes hipertensos crónicos. El tratamiento será adecuar el nivel de sedación o corregir la hipoxemia y si fuera necesario administrar vasodilatadores intravenosos urapidilo, esmolol o labetalol.

**Hipotensión arterial:** disminución 20% respecto de la PAM basal. Es la complicación hemodinámica más frecuente juntamente con la taquicardia. Su causa es la disminución de las resistencias vasculares periféricas por grados variables de depresión miocárdica y/o vasodilatación, consecuencias inseparables de los fármacos anestésicos y analgésicos. El efecto depende de la dosis y velocidad de administración de los fármacos, más marcado para el propofol<sup>163</sup>.

La hipotensión generalmente se produce en pacientes ancianos y cardioinestables (hipertensos sobre todo que toman IECAs)<sup>124,160</sup>. El tratamiento inicial consiste en favorecer el retorno venoso colocando posición de Trendelenburg y aumentar la volemia con cristaloides, y la titulación cuidadosa de los fármacos anestésicos. Si persiste, habría que emplear fármacos vasoconstrictores, efedrina intravenosa para una PAS>90 mmHg, PAD>60 mmHg o >20% de las cifras basales. La situación más grave de la hipotensión arterial es la isquemia miocárdica.

#### **2.8.3. REACCIONES ALÉRGICAS A FÁRMACOS**

En general las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas son ampliamente variables en calidad, intensidad, momento de aparición y sistema efecto. Se producen manifestaciones cutáneas (eritema, urticaria, angioedema), respiratorias (broncoespasmo, dificultad respiratoria, edema de vías respiratorias), cardiocirculatorias (taquicardia, hipotensión, edema pulmonar, shock), gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal) y reacciones

anafilácticas como cuadro más grave (hipotensión, bradicardia y broncoespasmo severo).

El diagnóstico inicial es clínico, debiendo interrumpir la administración de cualquier sustancia que se esté empleando y detener la exploración. Una reacción cardiopulmonar siempre será considerada como grave tratándose con oxígeno terapia al 100%, expansión de la volemia con cristaloides, asegurar la ventilación y permeabilidad de la vías aérea (broncodilatadores y corticoides inhalados). En caso de anafilaxia adrenalina intravenosa y en la fase secundaria, una vez controlado el cuadro inicial, antihistamínicos y corticoides.

Será preciso la recogida de muestras en las primeras horas, para determinar el agente responsable, repitiéndolas a las 6, 12 y 24 h de IgE, triptasa sérica, inhibidor de la C1 esterasa, histamina plasmática, metilhistamina urinaria y estudio del complemento.

### **3. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA SEDACIÓN DURANTE EBUS**

#### **3.1. PROPOFOL**

El propofol es un agente sedante-hipnótico intravenoso que se introdujo en la práctica clínica en 1986. Además de agente inductor anestésico, se utiliza para el mantenimiento de la anestesia general en las técnicas de TIVA. Es también útil para la sedación de pacientes dentro y fuera de quirófano y en terapia intensiva<sup>164</sup>.

Al ser su umbral terapéutico muy estrecho modifica el nivel de consciencia de forma rápida, desde la sedación consciente a la anestesia general con pequeñas dosis, promoviendo con facilidad la sobredosificación en empleo habitual, por ello debe ser utilizado por personal cualificado para rescatar al paciente de dicho nivel de conciencia no deseado<sup>165</sup>.

Es un fármaco del grupo de los alquifenoles (2,6 diisopropifenol), de peso molecular de 178, insoluble en agua pero liposoluble, que se presenta en una emulsión lipídica, con pH 7-8.5 isotónico respecto al plasma, estable a temperatura ambiente.

##### **3.1.1. MECANISMO DE ACCION DEL PROPOFOL**

El mecanismo de acción del propofol aún no ha sido dilucidado, aunque se sabe que tiene un efecto inespecífico sobre las membranas lipídicas celulares.

El propofol actuaría sobre el complejo receptor GABA A en un sitio diferente que el de los barbitúricos y las benzodiazepinas, aumentando la conductancia del cloro. Potencia la acción del neurotransmisor GABA, que inhibe la transmisión sináptica mediante un mecanismo de hiperpolarización "originado por la apertura de los canales de cloro. La acción del propofol sobre el receptor GABA A es presión-reversible.

Es también un “antagonista del glutamato” a la altura del receptor NMDA.

En la médula espinal, el propofol actuaría como “antagonista de la glicina”, como lo hace la estricnina, lo cual explicaría los espasmos de opistótonos y las mioclonías que ocasionalmente se observan con su uso.

### **3.1.2. FARMACOCINETICA Y METABOLISMO**

La elevada liposolubilidad le confiere una buena capacidad para alcanzar rápidamente el SNC, dando lugar a su efecto hipnótico precoz. Se une entre un 97% y un 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

El inicio de la hipnosis habitualmente ocurre entre los 40 y los 60 segundos tras la administración en bolo, tiene un efecto máximo a los 2,3 minutos y dura 3 a 10 minutos, dependiendo de la dosis y la velocidad de administración.

El propofol se comporta según un modelo farmacocinético tricompartmental, y su alta liposolubilidad permite una rápida distribución de la sangre a los tejidos periféricos con un gran volumen de distribución, tiene un rápido aclaramiento metabólico desde la sangre y un retorno lento de la droga desde el compartimento periférico<sup>166</sup>.

El propofol es rápida y ampliamente metabolizado en el hígado a través del citocromo P 450 formando conjugados glucurónidos y sulfatos inactivos que son excretados por la orina<sup>167</sup>.

El aclaramiento corporal total del propofol excede el flujo sanguíneo hepático y por ello se ha demostrado metabolismo extrahepático, fundamentalmente renal y pulmonar.

La cinética de eliminación del propofol es trifásica siendo la vida media de eliminación terminal larga de 1,5 a 28,6 horas por el retorno de pequeñas cantidades de los tejidos pobremente perfundidos, generalmente grasa. Sin embargo considerando su vida media sensible al contexto (CSHT) que es de 15-30 minutos y sólo aumenta de 20 a 30 minutos con infusiones mantenidas de 2 a 8 h, nos indica que es un fármaco con un perfil farmacocinético adecuado para infusión intravenosa.

#### **Efectos de la edad, peso, sexo y enfermedad hepática y renal**

El volumen central (Vc) es significativamente menor en el paciente mayor que en el joven, al igual que su aclaramiento corporal total. Los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos cardiorrespiratorios del propofol. El tiempo necesario para alcanzar el efecto pico hemodinámico del propofol es mayor que el requerido para llegar al efecto hipnótico; por tanto es importante reducir la dosis de inducción y mantenimiento en el anciano hasta un 40% en las dosis de inducción respecto a los

pacientes jóvenes. En niños en general el Vc y la tasa de aclaramiento son más altos que en adultos, reflejando la necesidad de mayores dosis.

La farmacocinética del propofol no se modifica mayormente con la obesidad indicando la idoneidad del índice de masa corporal o utilizar el “peso magro corporal” para las dosis de inducción y realizar el mantenimiento según el peso real, ya que el propofol se deposita en el tejido adiposo<sup>168</sup>. Las diferencias de sexo se ha demostrado que las mujeres requieren de mayor cantidad de propofol para alcanzar la misma profundidad anestésica.

En pacientes con cirrosis y con disfunción renal no hay alteraciones apreciables en cuanto a la farmacocinética del propofol, no modificando su aclaramiento<sup>166</sup>.

### **3.1.3. FARMACODINAMIA**

#### **Efectos sobre el SNC**

El propofol es un hipnótico sedativo no relacionado estructuralmente con otros hipnóticos, sin propiedades analgésicas, produciendo depresión del SNC dosis dependiente que va desde la sedación, a concentraciones plasmáticas bajas 0,5-2 µg/ml (1-3 mg/kg/h), a hipnosis plenas con concentraciones plasmáticas más altas >3 µg/ml. Induce rápidamente la hipnosis y tiene un efecto sinérgico o aditivo con otros hipnóticos (barbitúricos, benzodiacepinas, opioides y ketamina). El efecto amnesiante del propofol se produce con concentraciones plasmáticas >1 µg/ml. Durante la inducción se produce la pérdida de reflejo palpebral con Cp 50 (concentración plasmática en el 50% de los pacientes) de 2,1 mg/l y pérdida de conciencia (definida como pérdida de respuesta verbal o táctil) con 2,7-3,4 mg/l<sup>169,170</sup>.

Los efectos en el EEG son la activación de ondas beta a dosis sedativas, pero con aumento de ondas lentas en la frecuencia delta a dosis hipnóticas, incluso burst suppression (ráfagas supresión) a dosis mayores.

A tasas de perfusión tanto baja como alta, el propofol disminuye la presión intracraneal tanto si es normal como elevada<sup>171</sup>. El propofol no afecta la autorregulación cerebral y conserva la reactividad al CO<sub>2</sub>.

#### **Efectos cardiovasculares**

Es un depresor cardiovascular por vasodilatación y por depresión cardíaca, dosis dependientes. Después de la inducción anestésica con propofol a dosis 2-2,5 mg/kg/h se produce una disminución entre el 20 y el 40% de la presión arterial sistólica, media y diastólica, asociada a una disminución en el gasto cardíaco de un 15%, en el volumen sistólico de un 20%, de las resistencias vasculares sistémicas de entre un 15-

25%, de la presión arterial pulmonar y de la presión capilar pulmonar, lo que implica un descenso tanto de la precarga como de la postcarga. Durante el mantenimiento de la anestesia, la presión arterial permanece entre un 20% y un 30% por debajo de los niveles preinducción.

El propofol altera el mecanismo baroreflejo resultando en un menor aumento de la frecuencia cardíaca en respuesta a una determinada disminución de la presión arterial, y ese menor aumento de la FC podría ser la causa de la mayor caída en la PA.

La hipotensión arterial no es significativa en pacientes normales, pero es importante en pacientes: ancianos, con patología cardíaca, hipovolémicos, ansiosos, hipertensos, pacientes con  $\beta$ -bloqueantes o con inhibidores de la ECA.

La premedicación con opioides potencia los efectos hemodinámicos del propofol pero estos son menores cuando se utilizan opiáceos que no inducen liberación de histamina como el fentanilo y el remifentanilo. La asociación de midazolam a dosis bajas no provoca mayores descensos de la presión arterial.

Aunque el propofol reduce el flujo sanguíneo coronario, también disminuye el trabajo cardíaco y el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico; por lo tanto se mantiene el balance entre el aporte y la demanda de O<sub>2</sub>.

### **Efectos respiratorios**

Después de una dosis habitual de inducción con propofol, se produce apnea prolongada (<30 segundos) en 25-30% de los casos, generalmente precedida por un aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. La incidencia y duración de la apnea depende de la dosis, de la rapidez de la inyección y del uso concomitante de premedicación. Por regla general la apnea se recupera espontáneamente en pocos minutos.

El propofol produce una relajación de la musculatura faríngea y reducción de los reflejos de la vía aérea superior.

El propofol, en menor grado que el halotano, induce broncodilatación en pacientes EPOC, pero no inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

### **3.1.4. FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DEL PROPOFOL. BOLOS O PERFUSIÓN CONTINUA**

La administración intermitente en bolos es la forma más frecuente de sedación, utilizada en endoscopias digestivas y broncoscopias. Actualmente las técnicas de perfusión continua ofrecen resultados superponibles en relación a eficacia y seguridad respecto a los primeros<sup>172</sup>. Los protocolos de administración varían entre los estudios,



aunque en general las dosis deben estar ajustadas al peso, la edad, las comorbilidades y el nivel de sedación deseado, además los ritmos de infusión y las concentraciones plasmáticas varían dependiendo también de la intensidad del estímulo y de la posible asociación de otros fármacos<sup>173</sup>.

### REGIMENES DE INFUSIÓN DE PROPOFOL PARA SEDACIÓN–ANESTESIA

	Bolo	Bolo	Infusión	Concentraciones plasmáticas
Antiemético-antiprurítico	10-20 mg	0,2-0,3 mg/kg	0,5-1 mg/kg/h	0,343 µg/ml
Sedación	20-40 mg	0,2-0,5 mg/kg	1-3 mg/kg/h	0,5-2 µg/ml
Amnesia				>1-1,2 µg/ml
Piso de la ventana terapéutica de la hipnosis (aún en presencia de opioides)				0,8-1,2 µg/ml
Ventilación espontánea				<2 µg/ml
Despertar (adultos)				<1,5 µg/ml
Despertar (niños)				2,3 µg/ml
Orientación				<1.2 µg/ml
Hipnosis(adultos)				2,3-3,5 µg/ml
Hipnosis (niños)				3,8-4,5 µg/ml

Tabla 10. Regímenes de infusión de propofol para sedación–anestesia.

Sin embargo existen sistemas de infusión automática del propofol (sistemas TCI, target controlled infusión) en función de modelos informatizados que ajustan el ritmo de infusión automáticamente en función de parámetros fijos como el peso o la concentración plasmática deseada del fármaco o la concentración en el lugar de efecto y ajustan la misma al nivel de sedación previsto para el procedimiento.

En broncoscopias, José RJ et al<sup>155</sup> y Dang D<sup>174</sup> han revisado la utilización del propofol administrado intravenoso en bolos, en perfusión continua o TCI mejor para prevenir los efectos indeseables cardio-respiratorios. Estos estudios han demostrado que la sedación con propofol comparada con no sedación conlleva menos tos, dolor, sensación de asfixia, amnesia total y mejor tolerancia del procedimiento sin diferencias en la saturación de oxígeno entre los grupos y también mejora la tolerancia por parte del paciente<sup>175</sup>. Grendelmeier P et al<sup>176</sup> encontró que la seguridad de la administración en bolos o en perfusión continua del propofol es similar, sin embargo en perfusión continua se requiere más dosis con lo que se alarga la duración de la broncoscopia.

Para inducir sedación generalmente es necesaria una dosis de 0,5-1 mg/kg de propofol en 1-5 minutos seguida de una dosis de mantenimiento de 1,5-4,5 mg/kg/h<sup>177</sup>.

El propofol puede administrarse con otros agentes farmacológicos incluidos los opiáceos (propofol combinado). Así se disminuyen las dosis de propofol, se mejora la sedación, se reduce la tos y se proporciona analgesia<sup>126,178,179,180</sup>.

Debido a la estrecha ventana terapéutica entre sedación moderada y anestesia con el uso de propofol, y sin la disponibilidad de antagonista, generalmente se recomienda

que el propofol deba ser utilizado solo por personal entrenado en su uso en un lugar adecuado y con monitorización requerida para la sedación profunda<sup>55</sup>. En EBUS se ha utilizado sólo o en combinación con otros agentes sedativos<sup>51,53,159,160,181,182</sup>.

## SISTEMAS TCI

Como se ha comentado anteriormente el propofol puede también ser administrado mediante sistemas TCI. El modelo farmacocinético de la mayor parte de los fármacos anestésicos incluyendo al propofol, se puede describir matemáticamente con un modelo tricompartmental, con un compartimento central V1, uno de alta vascularización V2 y otro de baja vascularización V3. La transferencia del fármaco entre los distintos compartimentos (distribución) se describe mediante constantes de velocidad ( $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$  y  $k_{31}$ ) o aclaramientos (CI). El metabolismo del fármaco se describe mediante la constante de velocidad  $k_{10}$  (constante de eliminación renal).

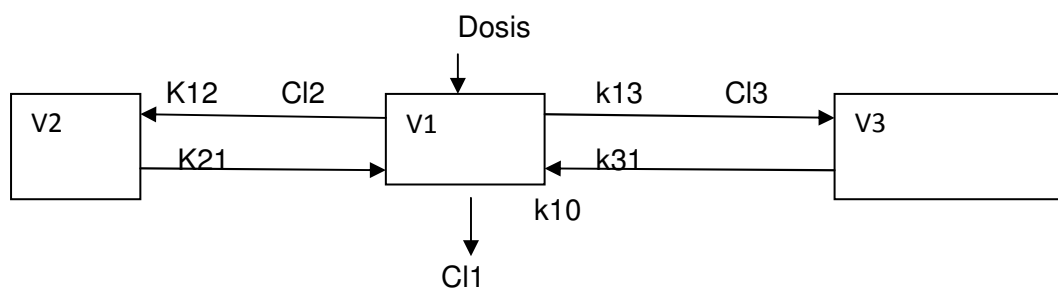


Figura 4: Esquema del modelo tricompartmental utilizado para infusiones controladas por objetivo.

Target Controlled Infusión (TCI) hace referencia a una bomba de infusión que integra unos datos farmacocinéticos del fármaco a infundir en este caso propofol. Se selecciona una concentración plasmática basada en criterios clínicos que se llama “TARGET” en lugar de especificar un flujo de infusión. La bomba alcanza y mantiene esa concentración según los modelos farmacocinéticos que describen matemáticamente los procesos de distribución y eliminación del fármaco con un esquema de bolo, eliminación y transferencia.

Cuando se fija como objetivo una concentración en el compartimento plasmático, se denomina TCI de bucle abierto con objetivo plasmático descrito anteriormente. Cuando se fija como objetivo una determinada concentración en el compartimento del lugar efecto, se denomina TCI de bucle abierto con objetivo en el lugar de efecto. Para los agentes anestésicos, en este caso propofol, el lugar de efecto (o biofase) no es el plasma, sino el cerebro, donde no se puede medir directamente las concentraciones. Hasta principios de la década de 1990, se consideraba que el equilibrio sangre-cerebro era casi instantáneo. Por ello, los primeros sistemas TCI estaban controlados por objetivo plasmático. En el caso de numerosos fármacos la relación entre la concentración plasmática y el efecto clínico se describía habitualmente en términos de

Cp50 o Cp95 (concentraciones necesarias para producir un efecto clínico en el 50-95% de los pacientes).

Durante la década de 1990 se descubrió paulatinamente que tras un cambio en la concentración plasmática (Cp) se produce un retraso en el equilibrio entre la Cp y la Ce (concentración en el lugar de efecto). El efecto clínico cambia en paralelo con la Ce, de forma que en la mayoría de los fármacos, es posible caracterizar el flujo de transferencia farmacológica hacia y desde el lugar de efecto mediante la distribución temporal del efecto del fármaco<sup>183,184</sup>. Esto significa que el efecto se puede transformar en concentraciones, consiguiendo como resultado un enfoque cuantitativo. La concentración en el lugar de acción se denomina concentración en el lugar de efecto, Ce y el compartimento correspondiente, se denomina compartimento en el lugar de efecto<sup>185</sup>. Dado que la cantidad real de fármaco que accede al cerebro es muy reducida, se puede considerar que el compartimento del lugar de efecto tiene volumen 0, puede ignorarse la constante de velocidad  $k_{1e}$  y la constante de velocidad  $k_{e0}$  se puede emplear para describir el ritmo de equilibrio entre los compartimentos plasmáticos y el lugar de efecto. El sistema TCI calcula en primer lugar el perfil de Cp necesario para lograr la Ce lo más rápidamente posible y a continuación calcula los flujos de infusión necesarios para conseguir dicho perfil de Cp. La diferencia entre la Ce y la Cp generará una mayor dosis de inducción, seguida de una pausa de infusión cuyo fin es permitir que la Cp se equilibre con la Ce.

La bomba de jeringa de TCI<sup>186</sup> calcula de forma automática el perfil de flujo a partir del modelo farmacocinético/farmacodinámico específico del fármaco seleccionado. Al comienzo de la infusión, o después de aumentar la concentración objetivo (Cp o Ce) mediante ajuste, la bomba administra una dosis de bolo mediante una infusión, generalmente corta y de flujo elevado. Después la bomba cambia automáticamente a un flujo de mantenimiento inferior si se usa la Cp o se detendrá durante un tiempo hasta cambiar a un flujo de mantenimiento inferior si se usa en modo Ce. Tras alcanzar la fase de mantenimiento, cualquier reducción en la concentración objetivo (Cp o Ce) tiene como resultado la reducción del flujo de infusión hasta cero, hasta que la Cp o Ce prevista disminuya hasta alcanzar el nuevo valor objetivo. La bomba Alaris<sup>R</sup> PK actualiza el modelo farmacocinético empleando la predicción de la Cp o la Ce y el flujo de infusión cada 10 segundos<sup>187</sup>.

El sistema TCI se ha mostrado capaz de predecir las concentraciones plasmáticas, en general tiene ventajas respecto a las infusiones convencionales: mejora el control y la previsibilidad del efecto farmacodinámico, las concentraciones terapéuticas se consiguen rápidamente y se mantienen constantes, mejor control sobre el inicio de

acción por una titulación ascendente lenta en caso de pacientes mayores, cambios proporcionales en concentraciones plasmáticas alcanzadas rápidamente, mejorar la titulación, evitar picos en las concentraciones plasmáticas y posibles riesgos de toxicidad, ajustes automáticos para diferentes pesos, masa magra, edad y sexo según modelo farmacocinético, estimación del tiempo requerido para despertar al disminuir las concentraciones plasmáticas<sup>188</sup>.

Cuando se utiliza la combinación propofol y remifentanilo en TCI<sup>189</sup> probablemente es mejor comenzar con el primero ya que la Ce del remifentanilo se alcanza antes que la de propofol, además si se inicia primero el remifentanilo es más probable que se produzca apnea. Durante el mantenimiento de la anestesia o sedación con propofol y remifentanilo, generalmente conviene mantener fija la infusión de propofol (o en su defecto la Cp si se emplea TCI) y variar la de remifentanilo, según lo requiera el curso clínico del procedimiento quirúrgico o diagnóstico<sup>164</sup>.

También se han diseñado sistemas TCI con circuito cerrado monitorizando el BIS. Como ya se ha comentado los efectos de varios agentes anestésicos en el BIS son específicos. Así el propofol, el midazolam o el tiopental tiene un fuerte efecto depresor del BIS<sup>71</sup>. Sin el BIS el propofol se puede administrar con los regímenes clásicos de sedación a 1-3 mg/kg/min, ajustando según la respuesta del paciente. Pero estos regímenes no tienen en cuenta la variabilidad de  $\pm 70\%$  en la farmacocinética ni la variabilidad farmacodinámica de  $\pm 300-400\%$  entre los pacientes<sup>125</sup>.

Las interacciones farmacodinámicas entre varios agentes anestésicos también afectan al BIS. Los opioides disminuyen los requerimientos de propofol en la inducción. Así la pérdida de conciencia con propofol ocurre con valores de BIS más altos cuando se administran primero opioides que sólo propofol<sup>98</sup>.

### **3.1.5. EFECTOS ADVERSOS DEL PROPOFOL**

Se pueden agrupar los efectos secundarios del propofol en tres grupos en función de su gravedad:

**a. Leves:** Dolor en el miembro de inyección atribuible a los solventes de la formulación (emulsión lipídica al 10%) con una incidencia entre el 19-60%<sup>190</sup>. La administración previa de lidocaína 20-40 mg, la inyección en venas de mayor calibre o su mayor dilución disminuyen esta incidencia.

**b. Moderados:** Hipoxemia moderada por empeoramiento de la ventilación al reducir la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y la adaptación ventilatoria a la hipoxemia cuando se emplea a dosis sedantes. Dado que la duración del efecto del propofol es muy breve en pacientes con hipoxemia leve (spO<sub>2</sub> entre 85-90%) bastaría con

disminuir o suspender la administración del fármaco y aumentar el caudal de oxígeno suplementario. Si se produce una sedación excesiva con apnea u obstrucción de la vía aérea con saturaciones por debajo del 85%, maniobras de tracción mentoniana, instauración de tubo de Guedel pueden ser necesarias. Por consenso saturaciones por debajo de 80% mantenidas conllevan la suspensión temporal de la exploración y ventilación a presión positiva.

Los efectos cardiovasculares del propofol incluyen el descenso del gasto cardíaco, de las resistencias vasculares periféricas y de la presión arterial. Mayores tasas de hipotensión se pueden dar en personas ancianas, de sexo femenino, con estado físico deteriorado y con el uso concomitante de otros fármacos<sup>191</sup>. El tratamiento de la hipotensión se establecerá reajustando el ritmo de infusión del propofol e iniciando fluidoterapia intravenosa cuando la presión arterial sistólica y/o diastólica descienda más de un 20% respecto a la basal<sup>168</sup>. La bradicardia definida como una frecuencia cardíaca menor de 50 lpm, será revertida con la administración de atropina<sup>192</sup>. Otros efectos adversos moderados pueden ser las náuseas y los vómitos durante el procedimiento y el prurito tras el mismo.

### **c. Graves:**

Pancreatitis aguda: se especula por hipertriglicemia.

Reacciones neuroexcitatorias: excepcionales <0-1%. Generalmente de predominio convulsivo en pacientes con o sin historia de epilepsia previa, que se tratan como todas las crisis generalizadas<sup>193</sup>.

Síndrome de infusión del propofol: se trata de un cuadro grave de aparición brusca, caracterizado por la aparición de acidosis metabólica, bradiarritmias, edema pulmonar y cetonuria. Su etiología es desconocida barajándose el mecanismo anafilactoide como una posible explicación. Inicialmente se asoció a administraciones prolongadas de altas dosis pero también se han encontrado casos en sedaciones cortas principalmente en niños<sup>194</sup>. El cese inmediato de la sedación con propofol y la hemodiálisis para la eliminación del ácido láctico y los metabolitos oxidativos de la sangre son pautas que si se inician precozmente disminuyen la mortalidad de esta complicación.

## **3.2. REMIFENTANILO**

### **3.2.1. DESCRIPCIÓN**

El remifentanilo es un opiode de la clase 4-anilidopiperidina, con una estructura similar al fentanilo, al alfentanilo o al sufentanilo; su farmacodinamia es similar a todos los agonistas de los receptores  $\mu$  opioides, con una potencia similar al fentanilo, pero posee unas características farmacocinéticas únicas. El remifentanilo es el primer opiode metabolizado por las esterasas. Tiene una corta duración de acción con una vida media de 8 a 10 minutos, siendo predecible la terminación de efecto.

Se comercializa en un polvo hidrosoluble liofilizado conteniendo la base libre y glicina con un vehículo buffer (pH3). Fue aprobado por la FDA en 1996 e introducido en nuestro país en 1997.

### **3.2.2. FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO**

El remifentanilo se comporta siguiendo el modelo bicompartimental durante la primera hora y pasando al modelo tricompartmental después de una hora de infusión. Tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio bajo por su relativa baja liposolubilidad. El pKa (pH al cual la droga está el 50% ionizada) del remifentanilo es menor que el pH fisiológico. Así más del 50% del remifentanilo (pKa 7,26) está en forma no ionizada en la circulación. Estas formas son 1000 a 10000 veces más liposolubles que las ionizadas. Así penetra rápidamente en la barrera lipídica sangre-cerebro y el equilibrio entre plasma y sitio efecto ocurre rápidamente con un tiempo de acción clínico corto de 1,3 minutos<sup>195</sup>.

El remifentanilo tiene un éster metílico en el resto N-acilo. Este sitio es partido por esterasas no específicas, presentes en tejidos y plasma. Se metaboliza a ácido remifentanilo que es 800-2000 veces menos potente que el remifentanilo. Tiene una vida media de 90-120 minutos y es excretado por orina en un 90%. También puede ser hidrolizado por N-dealquilación en un 15% a un segundo metabolito. El metabolismo del remifentanilo no se afecta por alteraciones congénitas o adquiridas de las pseudocolinesterasas plasmáticas.

Como su metabolismo es amplio y extenso, y su volumen de distribución es pequeño, su aclaramiento es rápido 3-4 l/minuto con un tiempo medio de eliminación terminal de 9 minutos, siendo la vida media de eliminación en el sitio efecto 1,4 minutos y la vida media sensible al contexto, CSHT de 3,2 minutos incluso en perfusiones mayores o iguales a 8 horas<sup>196</sup>.

Las características del remifentanilo son independientes del grado de insuficiencia hepática<sup>197</sup> y renal<sup>198</sup>, aunque los pacientes hepáticos pueden ser más sensibles a los efectos depresores de los opiáceos<sup>195</sup>. El perfil farmacocinético del remifentanilo no se altera relativamente en las edades extremas (neonatos o mayores de 65 años) ni en presencia de condiciones como la obesidad, pero en obesos mórbidos<sup>199</sup> se prefiere dosificar según el peso ideal. En pacientes mayores de 65 años, el aclaramiento del remifentanilo se reduce un 25% y su equilibrio plasma-cerebro es más lento<sup>200</sup>, también aumentan sus efectos farmacodinámicos y por todo ello se deben disminuir las dosis en un 50% en los ancianos y algunos autores recomiendan hasta un 70%<sup>189</sup>. En neonatos, el remifentanilo tiene un mayor volumen de distribución y también un mayor aclaramiento por lo que la vida media de eliminación no cambia<sup>201</sup>.

El remifentanilo atraviesa rápidamente la placenta, pero su perfil farmacocinético permanece inalterado en la circulación fetal. La formulación contiene glicina por lo que está contraindicada su utilización vía intra o peridural<sup>195</sup>.

### **3.2.3. FARMACODINAMIA**

El remifentanilo es un agonista de los receptores  $\mu$ , con una potencia analgésica similar o algo mayor al fentanilo, y es de 20 a 30 veces más potente que el alfentanilo. Como el resto de opioides es analgésico dosis dependiente, sedativo y depresor respiratorio, efectos que se revierten con su antagonista específico, la naloxona. Sus efectos adversos son como los demás opiáceos. Efecto vagotónico y simpaticolítico produciendo bradicardia (<50 lpm) e hipotensión (PAS <80 mmHg). La rigidez muscular sobre todo después de un bolo, es común, así como el prurito, náusea y vómito<sup>195</sup>. No se recomienda su uso a altas dosis para producir pérdida de la consciencia por la alta incidencia de rigidez muscular.

Debido a que su aclaramiento está inalterado por la circulación fetal y placentaria, sus efectos depresores sobre el feto son cortos y puede ser un analgésico útil en la PCA del parto<sup>202</sup>.

Los opiáceos disminuyen la CAM de los anestésicos inhalatorios variando entre un 40-50% la disminución de desflurano e isoflurano<sup>203,204</sup> y disminuyen las dosis de inducción del propofol, tiopental y etomidato en un 29%, 25% y 32%, respectivamente indicando una acción sinérgica<sup>205</sup>.

El BIS puede utilizarse para demostrar el efecto sinérgico entre hipnóticos y opioides. El BIS al cual el 50% de los pacientes pierden la consciencia es mayor cuando se administra remifentanilo<sup>98,99,206,207</sup>. El remifentanilo amplifica los efectos hipnóticos corticales del propofol, pero estos efectos no son detectados por el BIS; ello se explica

porque los efectos de los opiáceos son subcorticales primariamente. Los opioides también suprimen el aumento del BIS en respuesta a estímulos nocivos como la incisión quirúrgica o la manipulación<sup>67</sup>. Aunque por diferente mecanismo, el efecto de los opioides en la sedación y la hipnosis es similar al bloqueo neuroaxial de los anestésicos locales<sup>208</sup>.

Las infusiones cortas de remifentanilo al interrumpirlas pueden exacerbar el dolor postoperatorio o producir hiperalgesia que puede durar horas posteriores, aunque existen resultados contradictorios<sup>209</sup>.

**Efectos hemodinámicos:** El remifentanilo como el resto de los opiáceos puede producir hipotensión y bradicardia moderada. Asociado al propofol o tiopental puede reducir la presión arterial de un 17 a 23% en la inducción. Utilizando el remifentanilo a dosis de 0.5-1 µg/kg con propofol a dosis de 100 µg/kg/min la incidencia de hipotensión está en el 2-3%. Estos efectos no son mediados por la liberación de histamina. Proporciona buena estabilidad hemodinámica y a altas dosis no produce liberación de histamina.

**Efectos respiratorios:** Produce como el resto de los opiáceos depresión respiratoria dependiente de la dosis. Es más potente que el alfentanilo después de una dosis en bolo pero es más rápida la recuperación. Velocidades de infusión de 0,1 µg/kg/min permiten la respiración espontánea en pacientes despiertos y a 0,05 µg/kg/min en pacientes anestesiados con isoflurano y menos de 0,05 µg/kg/min en pacientes anestesiados con propofol (133 µg/kg).

**Interacción con propofol:** Hay una sinergia entre el remifentanilo y estos agentes anestésicos propofol, tiopental e isoflurano que producen un ahorro de los mismos<sup>125,206,210</sup>.

**Interacciones con las benzodiacepinas:** Los opioides no proporcionan disminución de la ansiedad, pero potencian la acción de las benzodiazepinas<sup>211</sup>.

#### **3.2.4. UTILIDAD CLÍNICA. SEDACIÓN Y ANALGESIA**

El remifentanilo puede ser utilizado para proporcionar sedación y analgesia para una amplia variedad de procedimientos. La combinación de un aclaramiento rápido y de un pequeño volumen de distribución sumado a una menor posibilidad de acumulación, lo sitúa como un analgésico opioide interesante en procedimientos ambulatorios como las endoscopias o las ecoendoscopias. Las dosis utilizadas varían de 0,025-0,1 µg/kg/min, las infusiones mayores de 0,2 µg/kg/min se suelen asociar con depresión respiratoria. También se puede utilizar en sistemas TCI según el modelo farmacocinético de Minto<sup>189</sup>.



En comparación con los hipnóticos:

-Tiene poca o ninguna acción en las células cerebrales corticales y así ejerce poco efecto sobre la función cognitiva<sup>67</sup>. Comparado con propofol produce menos desorientación. Estos efectos sedativos del remifentanilo se producen indirectamente por inhibición de la activación del sistema cortical ascendente por la activación del sistema reticular.

-La perfusión de remifentanilo puede ser titulada según la frecuencia respiratoria (objetivo 8-12 respiraciones /minuto). Los opioides inducen depresión respiratoria a una dosis plasmática más baja que los cambios EEG.

- Como ya hemos comentado, los opioides ayudan a suprimir la tos, reducen la dosis de lidocaína e incrementan la tolerancia del paciente. La combinación de benzodiazepinas y opioides proporciona un efecto sinérgico y atenúa el tono simpático durante la broncoscopia, permitiendo una mayor tolerancia de la misma<sup>212,213</sup>.

### 3.2.5. DOSIS

El remifentanilo es un opioide clínicamente versátil. En la tabla 11 se recogen sus aplicaciones clínicas y dosis recomendadas.

Aplicación clínica	Infusión remifentanil (µg/kg/min)	Bolo remifen (µg/kg)	Comentarios
Sedación y analgesia	0.05-0.15	NR	Considerar si procede ansiolisis con midazolam 2 mg iv
Sedación y analgesia para bloqueo regional	0.1	NR	Alternativamente, remifentanil 0.025µg/kg/min + propofol 16.7µg/kg/min
Sedación y analgesia para bloqueo subaracnoideo	NR	NR	Remifentanil 0.025 µg/kg/min para analgesia
Sedación y analgesia para intubación con fibroscopio	0.075	0.75 (sobre 30 segundos)	Pretratamiento con glicopirrolato 0.2 mg + midazolam hasta 2 mg iv
Mitigar respuesta al laringoscopia y la intubación con relajante muscular	0.1-0.25	<ó =1	Glicopirrolato 0.2 antes de la inducción
Mitigar respuesta al laringoscopia y la intubación sin relajante muscular	No	4	Glicopirrolato 0.2 antes de la inducción
Analgesia para el parto via PCA	NR	0.25-0.5	Monitorización continua de pulsioximetría u frecuencia respiratoria
Cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar	0.83-1	NR	Glicopirrolato 0.2 antes de la inducción
Analgesia postoperatoria	NR	NR	No está recomendadao su uso
Pacientes mayores	Ver comentarios	Ver comentarios	Reducir las dosis a la mitad y doblar el tiempo al efecto pico
Pacientes pediátricos (2-12 años)	Ver comentarios	Ver comentarios	Puede requerir doblar las dosis

Tabla 11: Dosis recomendadas y modos de administración del remifentanil en varias aplicaciones clínicas.  
NOTA: IV= intravenoso; NR= no recomendado

### **3.3. INTERACCIONES ENTRE PROPOFOL Y LOS OPIOIDES**

El propofol y los opioides se afectan entre sí en cuanto a la distribución y eliminación. Los opioides aumentan el volumen del compartimento central y el aclaramiento del propofol, y el propofol aumenta la concentración plasmática de los opioides y disminuye su aclaramiento. El propofol inhibe el metabolismo de alfentanilo y sufentanilo incrementando sus concentraciones<sup>214</sup>.

#### **3.3.1 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS ENTRE PROPOFOL Y OPIOIDES**

De todas las combinaciones la interacción propofol-remifentanilo es la que presenta mejor perfil, si lo que buscamos es estabilidad de sus concentraciones y rápida recuperación. Así la concentración óptima de propofol es mucho menor cuando se combina con remifentanilo comparado con fentanilo, sufentanilo, alfentanilo<sup>215</sup>. La concentración óptima de propofol disminuye en presencia de varios opioides, fentanilo>alfentanilo>sufentanilo>>remifentanilo (con el orden de alfentanilo y sufentanilo cambiando después de 180 minutos). La duración de la perfusión es el segundo factor que influye en el descenso de los 2 agentes, sin embargo si se aumenta la duración de la perfusión, las concentraciones óptimas en el sitio efecto de propofol y opioides cambian poco<sup>216</sup>.

Además, cuando se desea respiración espontánea la concentración óptima del opioide debería ser baja (ej. alfentanilo <50 µg/l) en presencia de una óptima concentración de propofol<sup>217</sup>. Al contrario, en el paciente con compromiso cardiovascular, la función hemodinámica se deprime menos en presencia de una alta concentración de opioide y una baja subóptima de propofol<sup>125</sup>.

Una concentración plasmática de propofol inferior a 1,8 µg/ ml con una de remifentanilo entre 3 y 3,3 ng/ml son suficientes para extubar a un paciente despierto, tranquilo y con baja incidencia de tos<sup>218,219</sup>. También se ha encontrado que con concentraciones plasmáticas de 2 µg/ml de propofol y 2 ng/ml de remifentanilo, se proporciona sedación con una predicción del 95%<sup>173,220</sup>.

# OBJETIVOS

**Objetivo principal**

- 1) Comparar la dosis de propofol en grupo BIS y control durante la sedación.
- 2) La seguridad del protocolo de sedación, comparando el número de episodios adversos durante la prueba y después de la misma.

**Objetivos secundarios**

- 3) Efectividad de la monitorización con BIS como criterio objetivo de la sedación:
  - a) Correlación de la concentración efecto de propofol con el nivel BIS.
  - b) Correlación grado sedación clínica MOAA/S con el nivel BIS.
  - c) Porcentaje de pacientes que recuerda la prueba en ambos grupos.
- 4) Evaluar la satisfacción de los pacientes en la realización de la prueba.
- 5) Valoración del grado de dificultad en la realización de la prueba por parte del fibrocoendoscopista.

# HIPÓTESIS

- 1) La dosis de propofol en grupo BIS será menor que en grupo control durante la sedación.
- 2) El número de episodios adversos durante la prueba sobre todo respiratorios y hemodinámicos y después de la misma sobre todo dolor y disnea será menor en el grupo BIS.
- 3) Correlación negativa de la concentración efecto de propofol con el nivel BIS.
- 4) Correlación positiva entre el grado sedación clínica MOAA/S con el nivel BIS.
- 5) Mayor porcentaje de pacientes que recuerdan la prueba en el grupo no BIS.
- 6) Mayor satisfacción de los pacientes en la realización de la prueba en el grupo BIS.
- 7) El grado de dificultad en la realización de la prueba por parte del neumólogo será mayor en el grupo BIS.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## **1. Tipo de estudio**

Estudio de cohortes randomizado.

## **2. Duración del estudio**

Desde 5 de diciembre del 2013 hasta 31 de octubre del 2014.

## **3. Población diana**

Pacientes con afectación ganglionar mediastínica y/o pulmonar.

## **4. Población accesible**

Pacientes con patología con afectación ganglionar mediastínica, lesiones pulmonares o mediastínicas a los que se indica el procedimiento EBUS-TBNA en el hospital Miguel Servet.

## **5. Muestra**

La compondrán los pacientes, pertenecientes a la población accesible, con las características descritas anteriormente y que cumplan los siguientes criterios:

### 5.1 Criterios de inclusión:

- ASA I, II y III
- Mayores de 18 años
- Ambos sexos

### 5.2 Criterios de exclusión:

- Alergia a alguno de los medicamentos utilizados.
- Historia reciente de abuso de drogas (alcohol, drogas...) que afecten al Sistema Nervioso Central que puedan disminuir o alterar el registro basal del BIS y EEG.
- Alteraciones recientes del Sistema Nervioso Central que puedan alterar el registro EEG y BIS (infarto cerebral...)
- Deficiencias cognitivas (sordera, demencia...) o incapacidad para entender las instrucciones del procedimiento.

## **6. Método de asignación**

Los pacientes fueron asignados a cada grupo de estudio por muestreo aleatorio simple.



## 7. Tamaño muestral

El tamaño muestral necesario se calculó a partir de la diferencia de medias para la comparación de medias independientes. Para ello, se realizó un estudio piloto previo con 15 pacientes en cada grupo y se calcularon sus respectivas medias y desviaciones estándar en la dosis de miligramos de propofol por minuto. Se observó que la media y desviación estándar en el grupo BIS fue de 6,12 y 1,80 respectivamente, mientras que en el grupo no BIS fue de 7,22 y 1,89. Para un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y un mismo tamaño muestral en ambos grupo, el número estimado necesario en cada grupo fue de 45 personas.

## 8. Desarrollo del estudio y recogida de datos

El esquema de la tesis fue el siguiente:

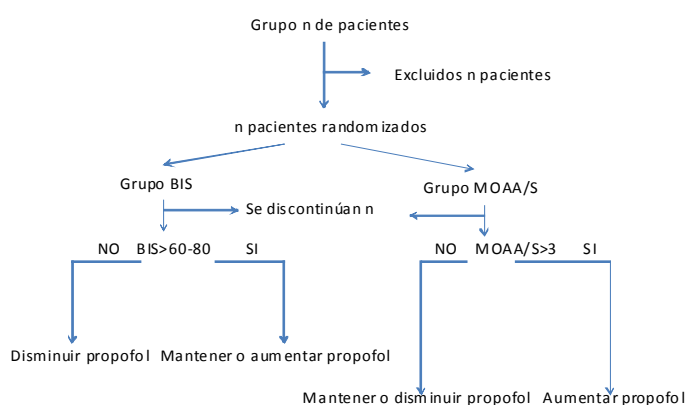


Figura 5: Esquema de desarrollo de la tesis.

La fibrocoendoscopia se realizó por los neumólogos habituales y experimentados con la técnica de dicha unidad, así como por los residentes de neumología.

La sedación se llevó a cabo por Natividad Quesada Gimeno, médico adjunto del Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Miguel Servet y colaboradora habitual del Servicio de Neumología con dicha Unidad desde su implantación. La anestesta es la única persona del estudio que conocía la secuencia de aleatorización. El paciente estuvo en ayunas 6 horas antes de la realización de la prueba. Se procedió a la comprobación de su estado preoperatorio, ASA y comorbilidades, monitorización continua mediante ECG, FC, FR, capnografía, pulsioximetría, BIS y TA incruenta cada minuto, anotando los datos según la hoja de recogida de datos (anexo 5) mostrada al final del documento y en los tiempos considerados, tanto basalmente, antes de la realización de la prueba, como durante la realización de la misma, y al terminar en el área de recuperación postanestésica de la unidad de endoscopias. Igualmente se anotó si había habido alguna complicación

hasta su alta a su domicilio u hospital de referencia, normalmente después de 6 horas terminada la prueba.

De esta manera, todos los pacientes fueron monitorizados de la misma manera pero sólo el anestesista conocía los valores BIS en uno de los grupos (aunque este valor BIS se registró en los dos grupos). La enfermera fue la encargada de monitorizar y recoger todas las variables (hemodinámicas, respiratorias, efectos adversos, etc.) no conociendo la pertenencia del paciente a cada grupo.

El paciente recibió por parte de la enfermera habitual la anestesia nasal con Lidocaína al 10% en spray, seguida de anestesia nasofaríngea mediante cánula de 8 ml de Lidocaína al 2% y se le administró oxígeno mediante gafas nasales con capnografía a 4-6 litros por minuto.

Se procedió al protocolo habitual de sedación:

- Propofol en perfusión continua mediante TCI con bomba Alaris PK Carefusion presente en la unidad, comenzando la infusión con una concentración plasmática objetivo de 2 µg/ml hasta alcanzar una concentración efecto en cerebro de 1 µg/ml aumentando o disminuyendo 0,3 µg/ml la concentración plasmática cada minuto hasta obtener una escala de alerta/sedación MOAA/S menor o igual a 3 (sólo respuesta verbal a estímulos físicos como dar un pequeño empujón no doloroso en su hombro grado 2, o respuesta sólo ante su llamada en tono alto y repetidamente grado 3). Este nivel de sedación clínica se intentó mantener durante dicho procedimiento valorando continuamente en ambos grupos y además en el grupo BIS se procuró mantenerlo por encima de 60 hasta 80.
- Remifentanilo en perfusión continua a 0,04 µg/kg/min, salvo en pacientes mayores de 70 años o ASA III que se redujo a 0,02 µg/kg/min por el riesgo de rigidez muscular y depresión respiratoria asociado. Se inició en primer lugar la perfusión de remifentanilo. Se procuró no modificar este ritmo de infusión, administrando lidocaína a través del canal del fibroecobroncoscopio en caso de tos. Previamente el neumólogo (desconocedor como la enfermera del grupo al que el paciente estaba asignado) anestesió con lidocaína al 2% como habitualmente las cuerdas, tráquea y ambos bronquios principales.

## 9. Variables del estudio

La definición de las diferentes variables y el formulario de recogida de datos se muestran en los anexos 4 y 5.

Se pueden dividir en tres etapas la recogida de datos:

1. Etapa basal: se registraron los datos de la evaluación preoperatoria que se detallan a continuación.

Nombre de la variable	Características de la variable
Número de historia clínica	--
Fecha de la prueba	Tipo fecha
Sexo	Dicotómica: Masculino/femenino
Fecha de nacimiento	Tipo fecha
ASA	Ordinal: 1 a 4
Peso	Escala. En kilogramos
Talla	Escala. En centímetros
Hipertensión	Dicotómica: Si/no
ACxFA	Dicotómica: Si/no
Cardiopatía isquémica	Dicotómica: Si/no
Insuficiencia cardíaca	Dicotómica: Si/no
ACV	Dicotómica: Si/no
EPOC	Dicotómica: Si/no
Neoplasia	Dicotómica: Si/no
Diabetes	Dicotómica: Si/no
Dislipemia	Dicotómica: Si/no
Insuficiencia renal	Dicotómica: Si/no
Enfermedad reumatológica	Dicotómica: Si/no
Otras	Cadena
Saturación O2	Escala.
Oxígeno	Dicotómica: Si/no
Volumen espiratorio máximo primer segundo (VEMS)	Escala
Capacidad vital forzada (CVF)	Escala
Tabaco	Dicotómica: Si/no
Tipo de fumador	Categoría de 5 categorías: Nunca fumador, Exfumador >3 meses, exfumador ≤ 3m, fumador <10 c/d y fumador ≥10 c/d
Tos	Dicotómica: Si/no
SAOS	Dicotómica: Si/no
Fibroscoopia previa	Dicotómica: Si/no
Ansiedad	Ordinal: 0 (totalmente relajado) a 10 (muy tenso)

Tabla 12: Variables demográficas, comorbilidad y respiratorias.

NOTA: IMC (índice de masa corporal): Variable secundaria calculada: peso (kg) / talla<sup>2</sup> (metros). Variable escala kg/m<sup>2</sup>.

NOTA: Edad. Variable secundaria calculada: Fecha de nacimiento y de prueba. Variable escala en años.

2. Etapa durante la realización del EBUS-TBNA: Se recogieron las variables hemodinámicas, respiratorias, la escala subjetiva de alerta/sedación MOAA/S y las variables objetivas de monitorización BIS, variables farmacológicas en los nueve diferentes momentos de la prueba (t1: basal; t2: 1-5 minutos; t3: 5-10 minutos; t4: introducción del fibrobroncoscopio; t5: punción; t6: 30 minutos; t7: 60 minutos; t8: extracción del fibrobroncoscopio; t9: respuesta a órdenes verbales).

Nombre de la variable	Características
Presión arterial sistólica (PAS)	Escala. En mm de Hg
Presión arterial diastólica (PAD)	Escala. En mm de Hg
Frecuencia cardíaca (FC)	Escala. Latidos por minuto
Saturación de oxígeno	Escala.
EtCO <sub>2</sub>	Escala.
Frecuencia respiratoria (FR)	Escala. Respiraciones por minuto
MOAA/S	Ordinal. 0 a 6
BIS	Escala. De 0 a 100
Cp/Ce propofol	Escala.
Remifentanilo	Escala. En microgramos/Kg/minuto

Tabla 13: Variables hemodinámicas, respiratorias, de alerta, farmacológicas en los nueve momentos de la prueba.  
 NOTA: Presión arterial media (PAM): Variable secundaria calculada: (PAS + 2xPAD)/3.

En esta etapa también se recogieron variables de tiempos y dosis.

Momento y Nombre de la variable	Características
Inicio sedación –pérdida contacto verbal	
- Tiempo	- Escala. En minutos.
- BIS	- Escala. De 0 a 100.
- Cp	- Escala.
- Ce	- Escala.
- Propofol	- Escala. En miligramos.
Final sedación despertar (respuesta verbal)	
- Tiempo	- Escala. En minutos.
- BIS	- Escala. De 0 a 100.
- Cp	- Escala.
- Ce	- Escala.
- Propofol	- Escala. En miligramos.
Tiempo final sedación a bis>90	Escala. En minutos
Duración sedación/prueba	Escala. En minutos
Dosis total propofol	Escala. En miligramos
Dosis total remifentanilo	Escala. En mililitros
Dosis total lidocaína	Escala. En miligramos

Tabla 14: Variables de tiempos y dosis de fármacos.

Por último, se apuntaron todos los efectos adversos en esta fase en los nueve diferentes momentos de la prueba.

Nombre de la variable	Características
Tos	Dicotómica: Si/no
Número de accesos de tos	Escala. En número de accesos
Aspiración oral	Dicotómica: Si/no
Desaturación menor de 90%	Dicotómica: Si/no
Frecuencia respiratoria menor de 8 por minuto	Dicotómica: Si/no
EtCO <sub>2</sub> ≥50	Dicotómica: Si/no
Hipotensión. Descenso mayor del 20% de la TA sobre la PAM basal	Dicotómica: Si/no
Hipertensión. Aumento mayor del 20% de la TA sobre la PAM basal	Dicotómica: Si/no
Bradycardia. Descenso mayor de 15 latidos por minuto sobre la basal	Dicotómica: Si/no
Taquicardia. Aumento mayor de 30 latidos por minuto sobre la basal	Dicotómica: Si/no
Fibrilación auricular	Dicotómica: Si/no
Otras arritmias	Dicotómica: Si/no
Hemorragia	Dicotómica: Si/no
Parada cardíaca	Dicotómica: Si/no
Rigidez muscular	Dicotómica: Si/no
Imposibilidad/ dificultad para realizar la prueba	Dicotómica: Si/no

Tabla 15: Posibles efectos adversos a recoger en los nueve momentos de la prueba.

En caso de detectar desaturación menor de 90% en algún momento, se realizaron las siguientes medidas para corregirla:

Nombre de la variable	Características
Levantamiento de mandíbula	Dicotómica: Si/no
MAF	Dicotómica: Si/no
VAMA	Dicotómica: Si/no
CPAP	Dicotómica: Si/no
Intubación	Dicotómica: Si/no
Suspensión	Dicotómica: Si/no

Tabla 16: Medidas utilizadas si desaturación menor de 90% en los nueve momentos de la prueba.

NOTA: MAF: Mascarilla alto flujo. VAMA: Cánula orofaríngea Valentin Madrid. CPAP: Presión positiva continua vía aérea. NOTA: La mandíbula se levantaba puntualmente cuando se consideraba necesario; por el contrario cuando se colocaba la MAF o VAMA se mantenía hasta la orden verbal mientras que cuando se colocaba la CPAP ésta se mantenía hasta la extracción del fibrobronoscopio.

3. Etapa en la unidad de recuperación postanestésica (URPA) registrando los fenómenos adversos, el recuerdo de la realización de la prueba, la satisfacción del paciente al alta de la misma y la dificultad en la realización de la prueba valorada por el neumólogo.

Nombre de la variable	Características
Dolor de garganta	Dicotómica: Si/no
Dolor de tórax	Dicotómica: Si/no
Tos	Dicotómica: Si/no
Sensación de falta de aire / disnea	Dicotómica: Si/no
Recuerdo de la prueba	Categórica de tres categorías: No, si poco, si bastante
Repetiría la prueba en caso necesario	Dicotómica: Si/no
Tolerancia global	Ordinal. 0 (inconfortable) a 10 (confortable)
Alta a domicilio	Dicotómica: Si/no
Dificultad de la exploración (endoscopista)	Ordinal. 0 (muy dificultosa) a 10 (muy fácil)

Tabla 17: Efectos adversos en URPA, alta a domicilio y valoración por endoscopista.

## 10. Análisis estadístico

Se describieron los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media y desviación típica para variables con criterios de normalidad; mediana y rango intercuartílico para variables que no se distribuían normalmente) y porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivariante se emplearon los tests de la ji cuadrado para la asociación entre variables cualitativas y la t de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis para las cuantitativas, según normalidad valorada por el test de Kolmogorov-Smirnov.

El análisis de las variables relacionadas en el tiempo (variables de medidas repetidas) se realizó con el análisis de la varianza para medidas repetidas (modelo lineal generalizado) y test de Friedman según criterios de normalidad. En caso de incumplimiento de la esfericidad, se realizaron los test de Wilcoxon de medidas repetidas necesarios para las comparaciones entre todos niveles, utilizando como nivel de significación la corrección de Bonferroni.

Se analizó la existencia de correlación con la r de Pearson o la Rho de Spearman, según normalidad.

En la aplicación de las pruebas se utilizó la hipótesis bilateral y la significación estadística de la diferencia se consideró a partir de valores p inferiores a 0,05. Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95% (IC95%).

Los datos introducidos fueron introducidos en una base en Excel diseñada para el estudio y se exportaron al programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15 para su posterior análisis y explotación estadística.

#### **11. Consentimiento y autorizaciones**

Para la realización del estudio se contó con la autorización del Jefe de Servicio de Neumología de dicho Hospital, Dr. Salvador Bello Drona, el Jefe de Sección de Neumología Dr. Enrique Chacón Vallés responsable de la unidad de ecoendoscopia, el Jefe de Servicio de Anestesiología, Dr Salvador Laglera Trébol y con la Comisión de Investigación del Sector Zaragoza 2 del Salud. Los pacientes fueron evaluados previamente a la realización de la prueba, como habitualmente se realiza, en la consulta de Preanestesia por los miembros de dicho servicio, con consentimiento informado para dicho procedimiento.

# RESULTADOS

## 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el periodo de estudio de 5 de diciembre del 2013 hasta 31 de octubre del 2014 han sido incluidos 92 pacientes, excluidos dos (2,2%) pacientes por diferentes razones (uno por presentar fibrilación auricular rápida durante la monitorización previa antes de realizar la prueba y otro por no realizarse la punción). De los 90 pacientes estudiados, en 45 (50%) se utilizó el BIS para dosificar las dosis mientras que en 45 (50%) no se utilizó (aunque si se registró). Ver protocolo en Material y Métodos). Figura 6.

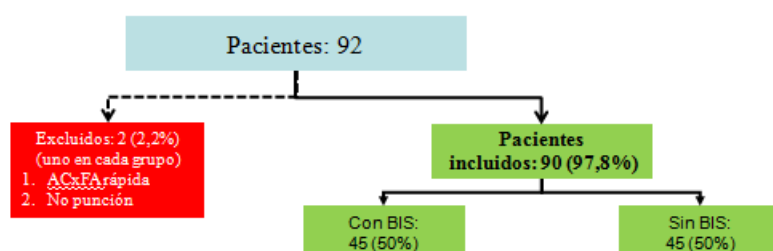


Figura 6: Resumen de la distribución de los pacientes.

### 1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDAD

Se estudiaron 90 (97,8%) pacientes, 70 (77,8%) hombres y 20 (22,2%) mujeres, con una ratio hombre/mujer de 3,5. La indicación de la prueba fue en 57 (63,3%) casos por cáncer de pulmón, 19 (21,1%) por estudio de metástasis de otros canceres, 13 (14,44%) por sarcoidosis o linfoma y 1 (1,1%) por estudio de masa mediastínica, especificando todos los motivos de realización de la prueba en la siguiente tabla 18.

	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasia boca	1	1,1
Neoplasia cerebro	2	2,2
Neoplasia colon	5	5,6
Neoplasia esófago	1	1,1
Neoplasia lingual	1	1,1
Neoplasia mama	1	1,1
Neoplasia próstata	1	1,1
Neoplasia pulmón	57	63,3
Neoplasia recto	2	2,2
Neoplasia riñón	1	1,1
Neoplasia testículo	1	1,1
Neoplasia vejiga	1	1,1
Linfoma	5	5,6
Masa mediastinica	1	1,1
Sarcoma glúteo	1	1,1
Sospecha sarcoidosis	8	8,9
Tumor carcinoide	1	1,1
Total	90	100

Tabla 18: Motivos de indicación de la prueba.

Según la clasificación ASA, 4 (4,4%) pacientes eran ASA I, 49 (54,4%) eran ASA II y 37 (41,1%) eran ASA III. 53 (58,9%) presentaban tos de forma habitual, 18 (20%) eran SAOS, sólo 2 (2,2%) llevaban oxígeno domiciliario y a 49 (54,4%) se les había hecho una fibrobroncoscopia previamente. Respecto al grado de ansiedad, 8 (8,9%) no la



presentaban (puntuaron cero), 20 (22,2%) puntuaron de 1 a 3, 51 (56,7%) puntuaron de 4 a 7 y 11 (12,2%) de 8 a 10.

En relación al tabaco, 62 (68,9%) no fumaban en la actualidad por 28 (31,1%) que sí lo hacían, con la siguiente la distribución: 15 (16,7%) nunca fumaron, 41 (45,6%) eran exfumadores de más de 3 meses, 6 (6,7%) eran exfumadores de 3 meses o menos, 8 (8,9%) fumadores de menos de 10 cigarrillos día y 20 (22,2%) fumaban 10 o más cigarrillos al día.

Los principales estadísticos se presentan en la siguiente tabla.

	Media	Mediana	DT	RI	Mínimo	Máximo
Edad	62,9	66,3	14,4	18,8	25,5	84,5
Peso	75,9	74,0	16,2	28	45	114
Talla	168,3	168,0	8,1	10	140	189
IMC	26,6	26,7	4,7	7,7	17,6	38,6
VEMS**	84,2	85,5	20,6	27	39	129
CVF**	95,8	91,0	20,7	24	42	142

Tabla 19: Estadísticos de variables sociodemográficas y respiratorias.

\* Variables normales.

\*\* VEMS y CVF sólo se han recogido en 52 y 51 pacientes respectivamente.

### \* COMORBILIDAD

Presentaban tener algún tipo de comorbilidad 89 pacientes (98,9%) que se distribuían de la siguiente manera: 1 (1,1%) pacientes no presentaron ninguna comorbilidad, 9 (10,0%) presentaban una sola comorbilidad, 19 (21,1%) dos comorbilidades, 22 (24,4%) tres, 11 (12,2%) cuatro y 28 (31,1%) cinco o más, de manera que la media de variables de comorbilidad por paciente fue de 3,52 (DT 1,76), mediana de 3 (RI de 3).

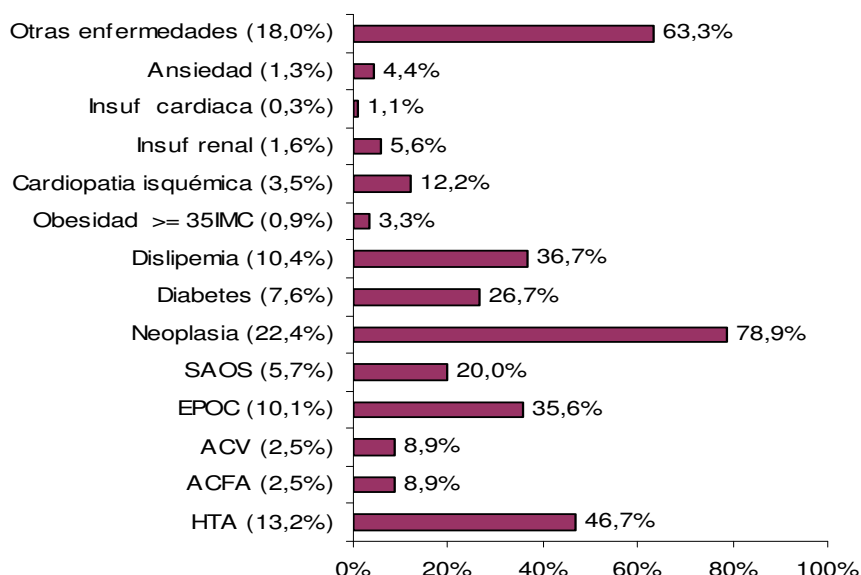


Figura 7: Distribución de las comorbilidades en todos los pacientes.

NOTA: El porcentaje entre paréntesis refleja el porcentaje de cada una de las variables de comorbilidad respecto al número de respuestas, es decir, el porcentaje relativo de cada variable, mientras que el porcentaje de las barras del gráfico representa el porcentaje de cada una de las variables de comorbilidad respecto al número de pacientes.

## 1.2. VARIABLES DURANTE LA PRUEBA

La duración media de la prueba fue de 75,5 (DT 16,3) minutos, mostrando los principales estadísticos de los diferentes tiempos en la siguiente tabla.

	Media	Mediana	DT	RI	Mínimo	Máximo
ti1 (minutos)	5,3	5,0	2,5	4	2	13
ti2 (minutos)	4,0	4,0	1,9	3	1	9
ti3* (minutos)	8,0	3,2	8,0	5	1	15
ti4 (minutos)	75,5	74,0	16,3	27	45	121

Tabla 20: Estadísticos de los diferentes tiempos de realización de la prueba.

ti1 (tiempo entre inicio de sedación y pérdida de contacto verbal); ti2 (tiempo entre final de sedación y despertar – respuesta verbal-; ti3 (tiempo entre final de sedación y BIS >90); ti4 (duración de la prueba).

\*NOTA: Variables normales.

Por otro lado, se reflejan a continuación los estadísticos de las dosis de los fármacos utilizados durante la prueba:

	Media	Mediana	DT	RI	Mínimo	Máximo
Propofol (mg)	466,1	440,5	175,0	173	186	993
Propofol (mg/kg)	6,23	5,84	2,12	2,54	2,21	11,65
Remifentanilo (µg)	174,1	144,0	88,9	98	53	567
Remifentanilo (µg/kg)	2,30	1,97	1,03	1,56	0,88	6,30
Lidocaína (ml)	35,7	35,0	12,2	20	10	62
Lidocaína (mg/kg)*	9,82	9,47	3,90	5,50	2,70	23,08

Tabla 21: Estadísticos de las dosis totales y por peso de los diferentes fármacos usados durante la prueba.

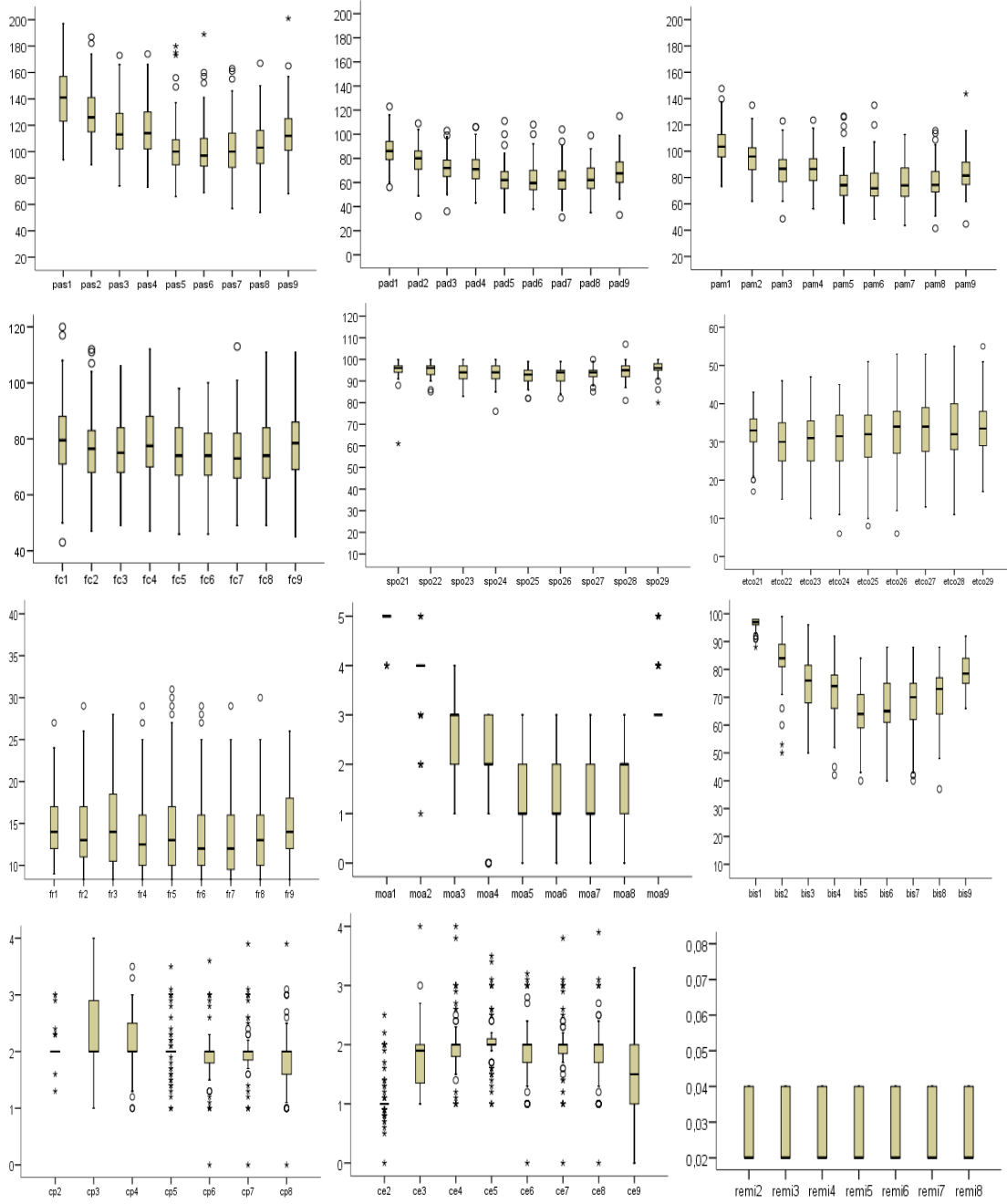
\*NOTA: Variables normales.

Los estadísticos (media y DT) de las variables hemodinámicas, respiratorias, la escala subjetiva de alerta/sedación MOAA/S y las variables objetivas de monitorización BIS, variables farmacológicas en los nueve diferentes momentos de la prueba se recogen en la siguiente tabla 22 y figuras (8 a 19).

Variables	Basales (t1)	1-5 min (t2)	5-10 m (t3)	Fibro in (t4)	Punción (t5)	30 min (t6)	60 min (t7)	Fibro out (t8)	Ordenes (t9)
PAS	140,1 (22,8)	125,0 (20,7)	112,1 (18,2)	118,5 (20,7)	107,1 (24,3)	105,6 (22,8)	107,0 (23,7)	108,5 (22,9)	116,8 (21,2)
PAD	85,6 (12,2)	76,6 (12,7)	70,3 (10,9)	74,1 (12,4)	65,0 (12,9)	64,4 (13,6)	63,8 (14,0)	65,5 (13,2)	69,1 (11,6)
PAM	103,7 (14,2)	92,7 (13,9)	84,2 (12,3)	88,8 (14,3)	79,1 (15,9)	78,1 (15,9)	78,2 (16,0)	79,9 (15,6)	85,0 (13,9)
FC	79,1 14,2	77,0 13,4	75,5 12,6	78,2 13,1	74,5 12,1	74,8 12,5	74,2 12,3	74,8 13,5	77,7 13,4
SPO2	95,3 4,2	94,4 3,2	93,4 3,7	93,4 4,0	92,9 3,2	93,2 3,1	93,5 2,7	94,3 3,4	96,2 2,3
ETCO2	32,1 5,4	29,9 6,7	30,1 7,4	30,6 8,2	31,3 9,4	33,7 9,5	33,9 9,4	33,9 8,3	34,0 7,0
FR	14,8 3,7	14,0 4,7	14,4 5,2	13,0 4,5	14,0 5,9	12,9 5,2	12,8 4,9	13,4 4,7	14,7 4,3
MOAA/S	5,0 0,2	3,7 0,7	2,6 0,7	2,0 0,8	1,3 0,8	1,3 0,8	1,3 0,7	1,5 0,7	3,2 0,5
BIS	96,6 2,0	83,3 8,4	74,5 8,6	72,0 9,0	64,3 8,8	66,7 9,9	68,0 10,8	70,0 9,9	80,0 5,4
Cp prop	--	2,04 0,21	2,30 0,58	2,16 0,52	2,03 0,48	1,92 0,52	2,01 0,60	1,88 0,57	--
Ce prop	--	1,11 0,39	1,74 0,52	2,00 0,53	2,04 0,48	1,94 0,55	1,99 0,59	1,90 0,56	1,54 0,60
Remifent.	--	0,029 0,01	0,029 0,01	0,029 0,01	0,029 0,01	0,029 0,01	0,028 0,01	0,028 0,01	--

Tabla 22: Estadísticos (media y DT) de las variables variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba.

NOTA: t1: basal; t2: 1-5 minutos; t3: 5-10 minutos; t4: introducción fibrobroncoscopio; t5: punción; t6: 30 minutos; t7: 60 minutos; t8: extracción fibrobroncoscopio; t9: órdenes verbales.



Figuras 8 a 19: Variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba.

**\* RESULTADOS DE CADA VARIABLE SEGÚN MOMENTOS**

Se valoró la existencia de diferencias estadísticamente significativas de cada una de las variables en los diferentes momentos de la prueba. Tablas 23 a 34.

**a. PAS**

PAS	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4	<0,001	0,006	0,022	--	--	--	--	--
t5	<0,001	<0,001	0,017	<0,001	--	--	--	--
t6	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,159	--	--	--
t7	<0,001	<0,001	0,069	<0,001	0,868	0,213	--	--
t8	<0,001	<0,001	0,133	0,001	0,393	0,030	0,076	--
t9	<0,001	<0,001	0,017	0,404	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 23: Presión arterial sistólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

**b. PAD**

PAD	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4	<0,001	0,027	0,010	--	--	--	--	--
t5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--
t6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,239	--	--	--
t7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,193	0,469	--	--
t8	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,732	0,250	0,046	--
t9	<0,001	<0,001	0,094	0,003	0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 24: Presión arterial diastólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas

**c. PAM**

PAM	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4	<0,001	<0,001	0,007	--	--	--	--	--
t5	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	--	--	--	--
t6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,188	--	--	--
t7	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,262	0,915	--	--
t8	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	0,441	0,090	0,039	--
t9	<0,001	<0,001	0,741	0,029	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 25: Presión arterial media. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas

**d. Frecuencia cardiaca**

FC	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	0,007	--	--	--	--	--	--	--
t3	<0,001	0,040	--	--	--	--	--	--
t4	0,532	0,291	0,019	--	--	--	--	--
t5	<0,001	0,006	0,181	<0,001	--	--	--	--
t6	0,001	0,023	0,291	<0,001	0,351	--	--	--
t7	<0,001	0,009	0,020	<0,001	0,461	0,359	--	--
t8	0,002	0,070	0,646	0,003	0,790	0,915	0,651	--
t9	0,229	0,522	0,039	0,500	0,008	0,007	<0,001	0,001

Tabla 26: Frecuencia cardiaca. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

**e. Saturación de oxígeno**

SatO <sub>2</sub>	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	0,002	--	--	--	--	--	--	--
t3	<0,001	0,005	--	--	--	--	--	--
t4	<0,001	0,011	0,716	--	--	--	--	--
t5	<0,001	<0,001	0,242	0,110	--	--	--	--
t6	<0,001	0,003	0,703	0,621	0,273	--	--	--
t7	<0,001	0,025	0,960	0,963	0,071	0,284	--	--
t8	0,002	0,520	0,055	0,147	<0,001	0,001	0,013	--
t9	0,035	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 27: Saturación de oxígeno. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

**f. End tidal de CO<sub>2</sub>**

EtCO <sub>2</sub>	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	0,003	--	--	--	--	--	--	--
t3	0,054	0,668	--	--	--	--	--	--
t4	0,133	0,416	0,233	--	--	--	--	--
t5	0,545	0,068	0,072	0,302	--	--	--	--
t6	0,112	<0,001	<0,001	0,003	0,001	--	--	--
t7	0,102	0,001	<0,001	0,008	0,016	0,961	--	--
t8	0,069	<0,001	<0,001	0,001	0,010	0,879	0,793	--
t9	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	0,910	0,645	0,730

Tabla 28: End tidal de CO<sub>2</sub>. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.**g. Frecuencia respiratoria**

FR	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	0,052	--	--	--	--	--	--	--
t3	0,232	0,303	--	--	--	--	--	--
t4	0,001	0,150	0,003	--	--	--	--	--
t5	0,105	0,828	0,203	0,161	--	--	--	--
t6	0,001	0,093	0,003	0,688	0,002	--	--	--
t7	0,003	0,095	0,012	0,841	0,010	0,680	--	--
t8	0,006	0,413	0,058	0,346	0,185	0,228	0,200	--
t9	0,491	0,133	0,496	0,001	0,302	0,001	<0,001	0,004

Tabla 29: Frecuencia respiratoria. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

### h. Escala MOAAS

MOAAS	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--
t5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--
t6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,854	--	--	--
t7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,590	0,784	--	--
t8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,020	0,016	0,028	--
t9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 30: Escala MOAAS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

### i. Escala BIS

BIS	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4	<0,001	<0,001	0,008	--	--	--	--	--
t5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--
t6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	--	--	--
t7	<0,001	<0,001	<0,001	0,009	<0,001	0,083	--	--
t8	<0,001	<0,001	<0,001	0,111	<0,001	0,011	0,227	--
t9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 31: Escala BIS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

### j. Concentración plasmática de propofol

Cp	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	--	--	--	--	--	--	--	--
t3	--	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4	--	0,021	0,002	--	--	--	--	--
t5	--	0,758	<0,001	0,002	--	--	--	--
t6	--	0,025	<0,001	<0,001	0,004	--	--	--
t7	--	0,547	<0,001	0,012	0,316	0,078	--	--
t8	--	0,006	<0,001	<0,001	0,003	0,523	0,006	--
t9	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 32: Concentración plasmática de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

### k. Concentración efecto de propofol

Ce	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	--	--	--	--	--	--	--	--
t3	--	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4	--	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--
t5	--	<0,001	<0,001	0,301	--	--	--	--
t6	--	<0,001	<0,001	0,175	0,002	--	--	--
t7	--	<0,001	<0,001	0,642	0,132	0,380	--	--
t8	--	<0,001	0,001	0,091	0,002	0,591	0,100	--
t9	--	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 33: Concentración efecto de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

### l. Dosis de remifentanilo

Remifentanilo	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
t2	--	--	--	--	--	--	--	--
t3	--	0,317	--	--	--	--	--	--
t4	--	0,083	0,157	--	--	--	--	--
t5	--	0,083	0,157	1,000	--	--	--	--
t6	--	0,083	0,157	1,000	1,000	--	--	--
t7	--	0,014	0,025	0,180	0,180	0,083	--	--
t8	--	0,025	0,046	0,317	0,317	0,157	0,317	--
t9	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 34: Dosis de remifentanilo. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas.

### \* CORRELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN EFECTO DE PROPOFOL Y BIS

Se presenta en la siguiente tabla la correlación de las concentraciones efecto de propofol y nivel de BIS en los diferentes tiempos (tabla 35), siendo siempre correlaciones negativas pero observando sólo diferencias estadísticamente significativas en el momento de la orden verbal (figura 20).

	Ce2 BIS2	Ce3 BIS3	Ce4 BIS4	Ce5 BIS5	Ce6 BIS6	Ce7 BIS7	Ce8 BIS8	Ce9 BIS9
Rho	-0,098	-0,142	-0,143	-0,032	0,032	0,016	-0,176	-0,276
Intervalo de confianza	-0,299 0,111	-0,339 0,067	-0,340 0,066	-0,238 0,176	-0,176 0,238	-0,192 0,222	-0,370 0,032	-0,457 -0,073
Valor p	0,360	0,189	0,183	0,764	0,768	0,152	0,098	0,008

Tabla 35: Correlaciones entre concentraciones efecto de propofol y nivel de BIS en los diferentes momentos.

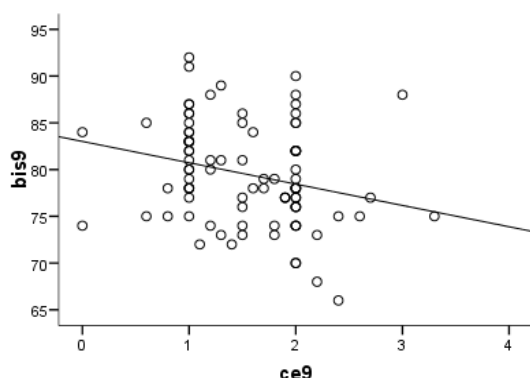


Figura 20: Gráfico de dispersión entre los valores de Ce de propofol y el grado de BIS en las órdenes verbales.

### \* CORRELACIÓN DEL GRADO DE MOAA/S Y EL BIS

Se presenta en la siguiente tabla la correlación del nivel de MOAAS y el de BIS en los diferentes tiempos (tabla 36), siendo siempre correlaciones positivas estadísticamente significativas excepto en el primer y último momento de la prueba.

	MOAA/S1 BIS1	MOAA/S2 BIS2	MOAA/S3 BIS3	MOAA/S4 BIS4	MOAA/S5 BIS5	MOAA/S6 BIS6	MOAA/S7 BIS7	MOAA/S8 BIS8	MOAA/S9 BIS9
Rho	-0,106	0,444	0,328	0,407	0,434	0,471	0,323	0,329	0,054
Intervalo de confianza	-0,306 0,103	0,261 0,596	0,130 0,501	0,218 0,566	0,249 0,588	0,292 0,618	0,124 0,497	0,131 0,502	-0,155 0,258
Valor p	0,319	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	0,002	0,611

Tabla 36: Correlaciones entre el nivel de MOAAS y el nivel de BIS en los diferentes momentos.

### 1.3. EFECTOS ADVERSOS DURANTE LA PRUEBA

Sólo hubo un paciente (1,1%) que no presentó ningún efecto adverso (EA) relacionado con la prueba (se podían recoger un máximo de 15 tipos de EA en un paciente), registrándose un total de 266 tipos de EA, de manera que 8 (8,9%) pacientes tuvieron sólo tipo un de EA, 27 (30,0%) dos efectos, 25 (27,8%) tres efectos, 17 (18,9%) cuatro efectos, 11 (12,2%) cinco efectos y 1 (1,1%) padeció un total de seis tipos de efectos, registrando una mediana de 3 EA (RI: 2).

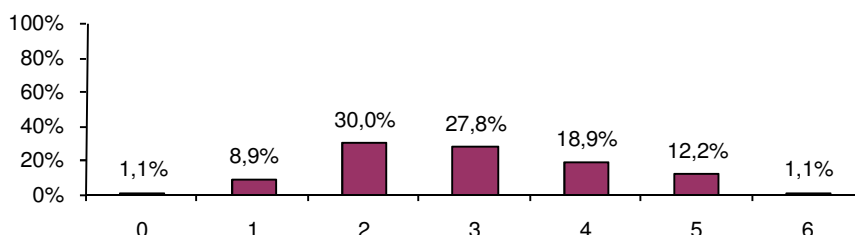


Figura 21: Porcentaje de pacientes en función del número de EA durante la prueba.

La distribución de los 266 tipos de EA en los 90 pacientes se presenta en esta figura.

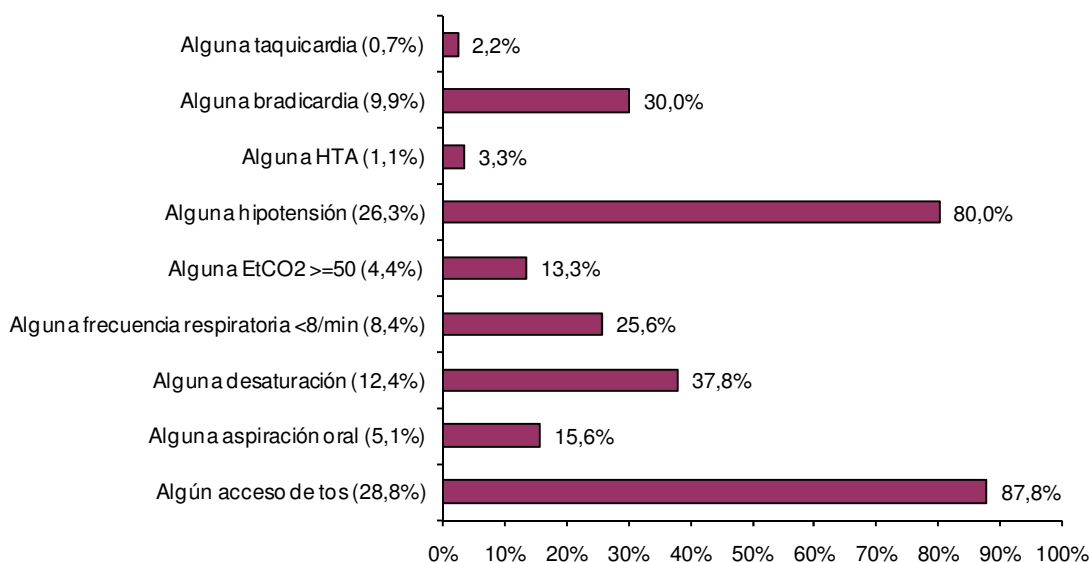


Figura 22: Distribución de los EA durante la prueba.

NOTA: El porcentaje entre paréntesis refleja el porcentaje de cada una de los EA durante la prueba respecto al número de respuestas, es decir, el porcentaje relativo de cada variable, mientras que el porcentaje de las barras del gráfico representa el porcentaje de cada una de las variables respecto al número de pacientes.

Como cada tipo de EA se podía presentar en varios momentos, los 266 tipos de EA se contabilizaron en 746 EA, siendo la distribución de todos los EA recogidos durante los diferentes momentos de la prueba la que se muestra en la siguiente tabla y figura.

Variables	Basales (t1)	1-5 min (t2)	5-10 m (t3)	Fibro in (t4)	Punción (t5)	30 min (t6)	60 min (t7)	Fibro out (t8)	Ordenes (t9)
Tos		5	4	63	14	41	43	15	9
Asp oral				4		6	7	2	
Desat O <sub>2</sub>	2	6	7	11	11	11	6	7	1
Frec resp		2	4	9	7	10	11	6	
EtCo <sub>2</sub> >50					3	7	6	4	1
Hipotensión	--*	10	27	33	54	58	43	51	37
Hipertensión	--*	1		1		1			
Bradicardia	--*	4	6	7	13	14	10	17	12
Taquicardia	--*								2
ACxFA									
Otras arritm.									
Hemorragia									
Parada card									
Rigidez mus									
Impos/dific									

Tabla 37: Número total de EA recogidos en cada uno de los nueve momentos de la prueba.

\* La presencia de hipotensión, hipertensión, bradicardia y taquicardia está en relación con la basal. Las celdas vacías son valores cero.

Se presenta en la siguiente tabla y figura los EA totales recogidos durante la prueba.

	n	%
Tos	194	26,0%
Asp oral	19	2,5%
Desat O2	62	8,3%
Frec resp <8	49	6,6%
EtCo2≥50	21	2,8%
Hipotensión	313	42,0%
Hipertensión	3	0,4%
Bradicardia	83	11,1%
Taquicardia	2	0,3%
ACxFA	0	0,0%
Otras arritm.	0	0,0%
Hemorragia	0	0,0%
Parada card	0	0,0%
Rigidez mus	0	0,0%
Impos/dific	0	0,0%
TOTAL EA	746	100%

Tabla 38: N° EA totales.

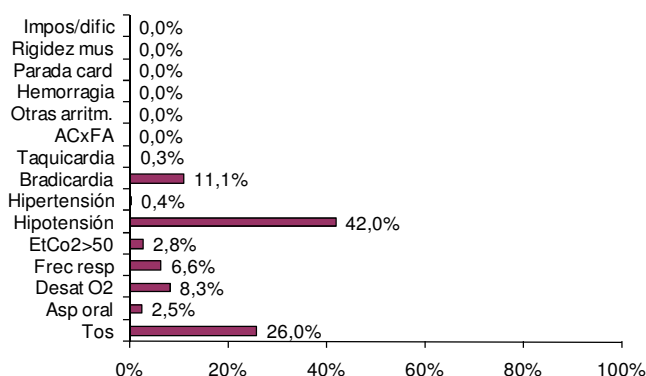


Figura 23: Distribución de los EA totales durante la prueba.

Con respecto a la tos, se recogió el número de veces que el paciente tosía a lo largo de la prueba, registrándose un total de 406 accesos de tos en los 79 pacientes que en algún momento presentaron alguna tos (11-12,2% - pacientes no tosieron), siendo el número medio de tos de 4,5, mediano de 3 (DT: 4,5; RI: 4,3), representando en la siguiente figura el porcentaje de pacientes en función del número de accesos de tos (sólo un 12,2% de los pacientes no presentaron tos durante la prueba y 2,2% de los pacientes presentaron hasta 23 accesos).

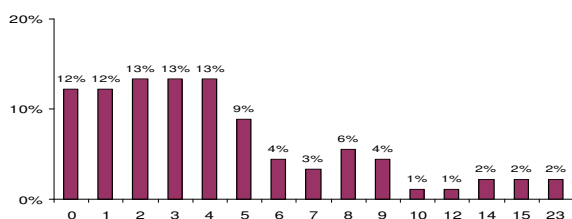


Figura 24: Porcentaje de pacientes en función el número de accesos de tos.

## ACTITUD FRENTE A DESATURACIÓN

En caso de saturación de oxígeno menor de 90%, se realizaron las siguientes medidas de levantamiento de mandíbula, MAF, VAMA o CPAP en 34 pacientes (37,8%), registrándose 72 medidas, de manera que en 58 (64,4%) pacientes no se realizó ninguna medida, en 7 (7,8%) sólo una medida, en 11 (12,2%) dos medidas, en 13 (14,4%) tres medidas y en una persona (1,1%) cuatro medidas.

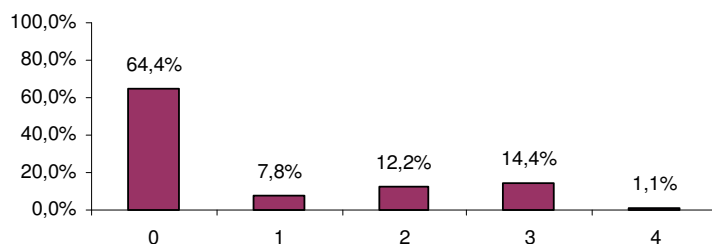


Figura 25: Porcentaje de pacientes en función de presentar medidas frente a desaturación.

La distribución de las 72 medidas frente a la desaturación en los 90 pacientes se presenta en la siguiente figura.



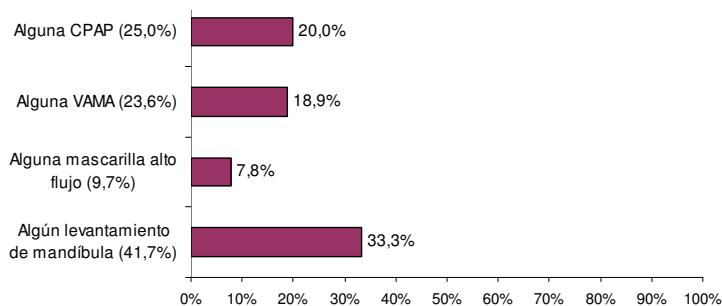


Figura 26: Porcentaje de pacientes a los que se aplica cada medida. El porcentaje entre paréntesis refleja el porcentaje de cada una de las medidas frente a desaturación con respecto al número de respuestas, es decir, el porcentaje relativo de cada medida.

Como cada medida frente a la desaturación se podía registrar en los 9 momentos de la prueba, las 72 tipos medidas que en algún momento se realizaron supusieron a lo largo de la prueba un total de 286 medidas, presentándose la distribución de las mismas en la siguiente tabla.

Variables	Basales (t1)	1-5 min (t2)	5-10 m (t3)	Fibro in (t4)	Punción (t5)	30 min (t6)	60 min (t7)	Fibro out (t8)	Ordenes (t9)
LM	2	5	12	10	10	7	5	5	1
MAF	1	3	3	4	5	5	6	7	7
VAMA		3	8	12	15	17	17	17	17
CPAP			6	10	13	17	17	18	1
Intubación									
Suspensión									

Tabla 39: Número total de medidas aplicadas frente a la desaturación en cada uno de los nueve momentos. Las celdas vacías son valores cero.

## ANÁLISIS DE EA FRENTE A VARIABLES

No se observaron diferencia estadísticamente significativas en el número de EA en función del sexo, edad igual o mayor de 65 años, fumador, obesidad y grupo ASA, si existiendo en función de ser SAOS previo. Ver tabla 40.

		Media	Mediana	DT	RI	Valor p
Sexo	Hombre	3,00	3,00	1,33	2,00	0,799
	Mujer	3,06	3,00	1,36	2,00	
Edad	<65 años	3,09	3,00	1,59	3,00	0,793
	≥65 años	3,00	3,00	1,11	2,00	
Fumador	No	3,16	3,00	1,37	2,00	0,240
	Si	2,79	3,00	1,29	1,75	
Obesidad	No	2,97	3,00	1,28	2,00	0,389
	Si (IMC≥30)	3,26	3,00	1,54	3,00	
SAOS	No	2,90	3,00	1,22	2,00	0,049
	Si	3,61	3,50	1,69	2,25	
ASA	I	3,00	3,00	1,83	3,50	0,636
	II	3,18	3,00	1,42	2,50	
	III	2,86	3,00	1,21	2,00	

Tabla 40: Estadísticos del número de EA en función de sexo, edad recodificada, fumador, obesidad, SAOS y ASA.

Se valoró la correlación lineal entre la duración de la prueba y la saturación basal de oxígeno con el número de EA durante la prueba, observando correlación lineal positiva significativa entre la duración de la prueba con el número de EA. Tabla 41.

	Rho Spearman		Valor p
	Coef.	IC 95%	
Duración prueba versus Número de EA	0,211	0,005-0,401	0,045
Saturación basal Versus Número de EA	0,145	-0,068-0,338	0,185

Tabla 41: Correlación entre duración de la prueba y la saturación basal de oxígeno con el número de EA.

#### 1.4. URPA

Se analizaron 71 (78,9%) pacientes con algún EA en URPA, de manera que 41 (45,6%) pacientes tuvieron sólo un efecto adverso, 22 (24,4%) dos efectos, 7 (7,8%) tres efectos y 1 (1,1%) cuatro efectos, presentando los 90 pacientes un total de 110 EA.

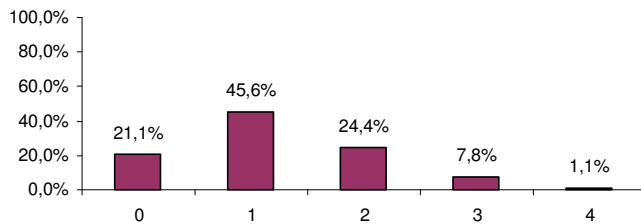


Figura 27: Porcentaje de pacientes en función del número de EA en URPA.

Las variables recogidas durante la estancia en la URPA del paciente se presentan en la siguiente figura.

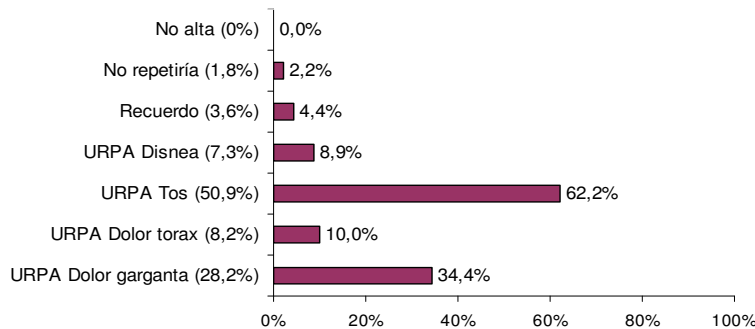


Figura 28: Porcentaje de pacientes en los que ocurre lo siguiente durante la estancia en URPA. El porcentaje entre paréntesis refleja el porcentaje de cada una de las medidas frente a desaturación respecto al número de respuestas, es decir, el porcentaje relativo de cada medida.

Además, la tolerancia de la prueba por el paciente se muestra en la tabla 42.

#### 1.5. DIFICULTAD VALORADA POR EL ENDOSCOPISTA

Se valoró la dificultad que había presentado el endoscopista durante la prueba, mostrando la puntuación obtenida en la siguiente tabla 42 y figura 29.

	Media	Mediana	DT	RI	Mínimo	Máximo
Tolerancia prueba por paciente	9,2	10,0	1,1	2	6	10
Dificultad del endoscopista	8,21	9,0	1,6	7	3	10

Tabla 42: Estadísticos de la tolerancia del paciente y dificultad del endoscopista en la realización de la prueba.

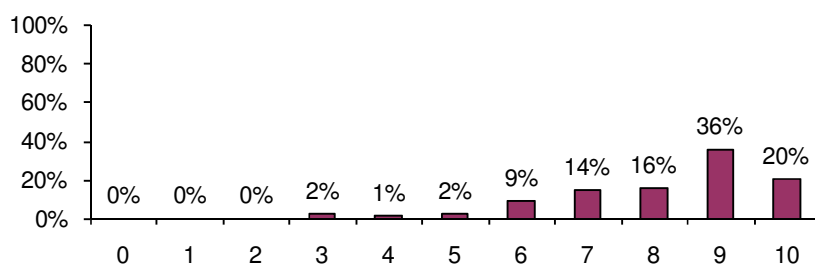


Figura 29: Dificultad del endoscopista en la realización de la prueba.

## 2. PACIENTES EN FUNCIÓN DEL GRUPO DE SEDACIÓN BIS versus NO BIS

Como se comentó en el apartado 1 (población de estudio) se utilizó el BIS para dosificar las dosis de sedación en 45 (50%) pacientes durante la prueba (grupo BIS) mientras que en otros 45 (50%) no se utilizó para guiar la sedación aunque si se registró por parte de la enfermera (grupo no BIS). Ver Material y Métodos.

### 2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDAD

Se presenta en las siguientes tablas la comparativa de las variables demográficas analizadas en función del grupo BIS o no BIS, no observando diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable.

		No BIS	BIS	Valor p
Sexo	Hombres	8 (17,8%)	12 (26,7%)	0,310
	Mujeres	37 (82,2%)	33 (73,3%)	
ASA	I	2 (4,4%)	2 (4,4%)	0,977
	II	24 (53,3%)	25 (55,6%)	
	III	19 (42,2%)	18 (40,0%)	
Lleva O2	Si	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1,0
Tabaco	Si	11 (24,4%)	17 (37,8%)	0,172
Tipo de fumador	No	8 (17,8%)	7 (15,6%)	0,649
	Exfumador >3m	23 (51,1%)	18 (40,0%)	
	Exfumador <=3m	3 (6,7%)	3 (6,7%)	
	Fumador <10 c/d	4 (8,9%)	4 (8,9%)	
	Fumador >= 10c/d	7 (15,6%)	13 (28,9%)	
Tos	Si	28 (62,2%)	25 (55,6%)	0,520
SAOS	Si	9 (20%)	9 (20%)	1,0
Fibrobroncoscopia previa	Si	26 (57,8%)	23 (51,1%)	0,525

Tabla 43: Variables demográficas y grupo de sedación.

\*El porcentaje es sobre el total de su grupo.

Los motivos de solicitud de la prueba en función del grupo de sedación fueron:

		No BIS	BIS	Valor p
Indicación	Cancer pulmón	29 (64,4%)	28 (62,2%)	0,766
	Metástasis	9 (20,0%)	10 (22,2%)	
	Sarcoidosis/linfoma	6 (13,3%)	7 (15,6%)	
	Masa mediastínica	1 (2,2%)	0 (0%)	

Tabla 44: Motivos generales de solicitud de la prueba y grupo de sedación.

\*El porcentaje es sobre el total de su grupo.

	No BIS	BIS	Total
Neoplasia boca	1	0	1
Neoplasia cerebro	1	1	2
Neoplasia colon	2	3	5
Neoplasia esofago	1	0	1
Neoplasia lingual	0	1	1
Neoplasia mama	0	1	1
Neoplasia prostata	1	0	1
Neoplasia pulmon	29	28	57
Neoplasia recto	1	1	2
Neoplasia riñon	0	1	1
Neoplasia testiculo	0	1	1
Neoplasia vejiga	0	1	1
Linfoma	2	3	5
Masa mediastinica	1	0	1
Sarcoma gluteo	1	0	1
Sospecha sarcoidosis	4	4	8
Tumor carcinoide	1	0	1
Total	45	45	90

Tabla 45: Motivos específicos de solicitud de la prueba y grupo de sedación.

		Media	Mediana	DT	RI	Valor p
Edad (años)	No BIS	63,2	66,9	15,6	22,2	0,707
	BIS	62,6	65,7	13,3	16,7	
Peso* (Kg)	No BIS	77,9	75	15,2	23	0,232
	BIS	73,8	70	17,0	29	
Altura* (cm)	No BIS	169,4	169	7,3	10	0,201
	BIS	167,2	167	8,8	11	
IMC*	No BIS	27,0	26,8	4,3	6,4	0,450
	BIS	26,3	26,3	5,1	8,4	
Saturación O2	No BIS	96,1	96	1,6	2	0,182
	BIS	95,6	95	2,0	3	
VEMS	No BIS	85,6	86	19,9	24	0,680
	BIS	82,6	83	21,6	31	
CVF	No BIS	95,4	91	21,7	22	0,836
	BIS	96,1	91	20,1	32	
Grado ansiedad	No BIS	4,2	4	2,1	2	0,087
	BIS	5,1	5	2,9	4	

Tabla 46: Estadísticos de variables sociodemográficas y respiratorias en función del grupo.

\*NOTA: Variables normales.

### \* COMORBILIDAD

El número medio de comorbilidades en el grupo no BIS fue de 3,64 (DT: 1,82) por 3,40 (DT: 1,70) en el grupo BIS ( $p=0,512$ ). Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cada una de las variables de comorbilidad consideradas en función del grupo. Tabla 47 y figura 30.

	No BIS		BIS		Valor p
	n	%	n	%	
HTA	25	55,6	17	37,8	0,091
ACFA	3	6,7	5	11,1	0,714
ACV	3	6,7	5	11,1	0,714
EPOC	15	33,3	17	37,8	0,660
SAOS	9	20,0	9	20,0	1,000
Neoplasia	37	82,2	34	75,6	0,438
Diabetes	12	26,7	12	26,7	1,000
Dislipemia	17	37,8	16	35,6	0,764
Obesidad $\geq 30$ IMC	1	2,2	2	4,4	1,000
Cardiopatía isquémica	6	13,3	5	11,1	0,748
Insuf renal	3	6,7	2	4,4	1,000
Insuficiencia cardiaca	0	0,0	1	2,2	1,000
Ansiedad	2	4,4	2	4,4	1,000
Otras enfermedades	14	31,1	19	42,2	0,274

Tabla 47: Variables comorbilidad según grupo de sedación.

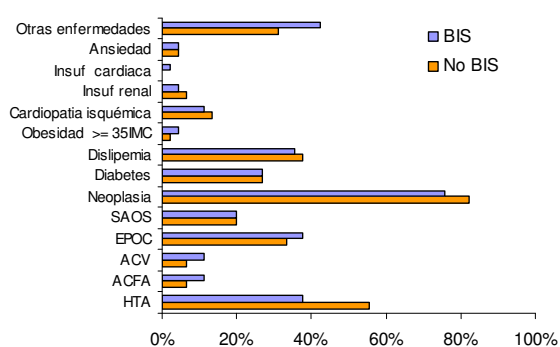


Figura 30: Variables comorbilidad según grupo de sedación.

## 2.2. VARIABLES DURANTE LA PRUEBA

Excepto el tiempo entre inicio de sedación y pérdida de contacto verbal en que fue mayor en el grupo BIS (pero no significativo), todos los tiempos fueron mayores en el grupo no BIS, siendo estadísticamente significativo ( $p=0,033$ ) el tiempo entre final de sedación y despertar (respuesta verbal). Tabla 48.

		Media	Mediana	DT	RI	Valor p
ti1: tiempo entre inicio de sedación y pérdida de contacto verbal	No BIS	5,1	5	2,5	4	0,407
	BIS	5,6	5	2,5	4	
ti2: tiempo entre final de sedación y despertar (respuesta verbal)	No BIS	4,4	4	1,9	3	0,033
	BIS	3,6	3	1,9	3	
ti3: tiempo entre final de sedación y BIS >90*	No BIS	8,4	8	3,3	5	0,299
	BIS	7,6	7	3,0	5	
ti4: duración de la prueba	No BIS	77,4	74	18,7	30	0,275
	BIS	73,6	74	13,5	25	

Tabla 48: Estadísticos de los diferentes tiempos de realización de la prueba según grupo de sedación.

\*NOTA: Variables normales.

Por otro lado, las dosis medias de los siguientes fármacos utilizados durante la prueba se presentan en la tabla 49, siendo en todos los casos mayores en el grupo no BIS, siendo estadísticamente significativos en el caso del propofol total, el propofol por peso y en la lidocaína por peso.

		Media	Mediana	DT	RI	Valor p
Propofol (mg)	No BIS	534,4	475	206,5	312	0,001
	BIS	397,8	395	98,6	134	
Propofol (mg/kg)	No BIS	6,8	6,4	2,2	3,6	0,006
	BIS	5,6	5,3	1,8	2	
Remifentanilo ( $\mu\text{g}$ )	No BIS	180,5	147	86,6	103	0,347
	BIS	167,7	141	91,7	95	
Remifentanilo ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	No BIS	2,31	2,12	0,97	1,29	0,672
	BIS	2,29	1,84	1,09	1,65	
Lidocaína (ml)	No BIS	33,9	32	13,1	20	0,171
	BIS	37,5	40	11,1	15	
Lidocaína (mg/kg)*	No BIS	8,87	8,82	3,39	4,49	0,021
	BIS	10,76	10,00	4,18	6,26	

Tabla 49: Estadísticos de las dosis totales y por peso de los fármacos usados durante la prueba según grupo.

\*NOTA: Variables normales.

Los estadísticos (media y DT) de las variables hemodinámicas, respiratorias, la escala subjetiva de alerta/sedación MOAA/S y las variables objetivas de monitorización BIS, variables farmacológicas en los nueve diferentes momentos de la prueba según grupo se exponen en la siguiente tabla.

Variable	Grupo	Basales (t1)	1-5 min (t2)	5-10 m (t3)	Fibro in (t4)	Punción (t5)	30 min (t6)	60 min (t7)	Fibro out (t8)	Ordenes (t9)
PAS	No BIS	144(23)	122(21)	111(19)	113(20)	102(23)	102(21)	102(21)	103(21)	114(20)
	BIS	136(22)	128(19)	113(18)	124(20)	112(25)	109(23)	112(26)	114(24)	120(22)
PAD	No BIS	87(14)	75(14)	69(12)	71(13)	63(14)	63(14)	61(14)	63(13)	67(12)
	BIS	84(10)	78(12)	71(10)	77(11)	67(12)	66(13)	66(14)	68(11)	71(11)
PAM	No BIS	106(15)	90(14)	83(13)	85(15)	76(16)	76(16)	75(14)	76(14)	83(13)
	BIS	102(13)	95(13)	85(12)	93(13)	82(16)	80(16)	82(17)	83(16)	87(14)
FC	No BIS	79(14)	76(12)	75(13)	77(13)	75(12)	75(12)	73(12)	75(13)	78(13)
	BIS	80(15)	78(14)	76(12)	79(13)	74(13)	75(13)	76(13)	75(14)	78(14)
SPO2	No BIS	95(5)	94(3)	92(4)	92(4)	92(3)	92(3)	93(3)	93(4)	96(3)
	BIS	95(2)	95(3)	95(3)	94(4)	94(3)	94(3)	94(2)	95(2)	96(3)
ETCO2	No BIS	32(4)	31(6)	30(7)	30(8)	30(10)	34(10)	35(9)	34(8)	33(7)
	BIS	32(6)	29(7)	30(7)	31(9)	32(9)	33(9)	32(9)	33(8)	35(7)
FR	No BIS	15(4)	13(4)	14(4)	12(4)	13(5)	12(5)	11(4)	13(4)	14(3)
	BIS	15(4)	15(5)	15(6)	14(5)	15(6)	14(6)	14(5)	14(5)	15(5)
MOAA/S	No BIS	5(0)	4(1)	3(1)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	3(0)
	BIS	5(0)	4(1)	3(1)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(1)	3(1)
BIS	No BIS	97(2)	83(8)	75(7)	71(8)	63(9)	64(10)	68(12)	69(9)	78(6)
	BIS	96(2)	83(8)	74(10)	73(10)	66(9)	69(9)	68(10)	71(10)	81(5)
Cp prop	No BIS	--	2,0 (0,2)	2,3 (0,5)	2,1 (0,5)	2,0 (0,5)	2,0 (0,4)	2,1 (0,5)	2,0 (0,5)	--
	BIS	--	2,1 (0,2)	2,3 (0,6)	2,2 (0,5)	2,0 (0,5)	1,8 (0,6)	2,0 (0,7)	1,8 (0,6)	--
Ce prop	No BIS	--	1,0 (0,3)	1,7 (0,5)	2,0 (0,5)	2,0 (0,5)	2,0 (0,5)	2,1 (0,5)	2,0 (0,5)	1,6 (0,6)
	BIS	--	1,2 (0,4)	1,8 (0,5)	2,1 (0,5)	2,0 (0,5)	1,9 (0,6)	1,9 (0,7)	1,8 (0,6)	1,5 (0,6)
Remifen tanilo	No BIS	--	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	--
	BIS	--	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	0,03(0,01)	--

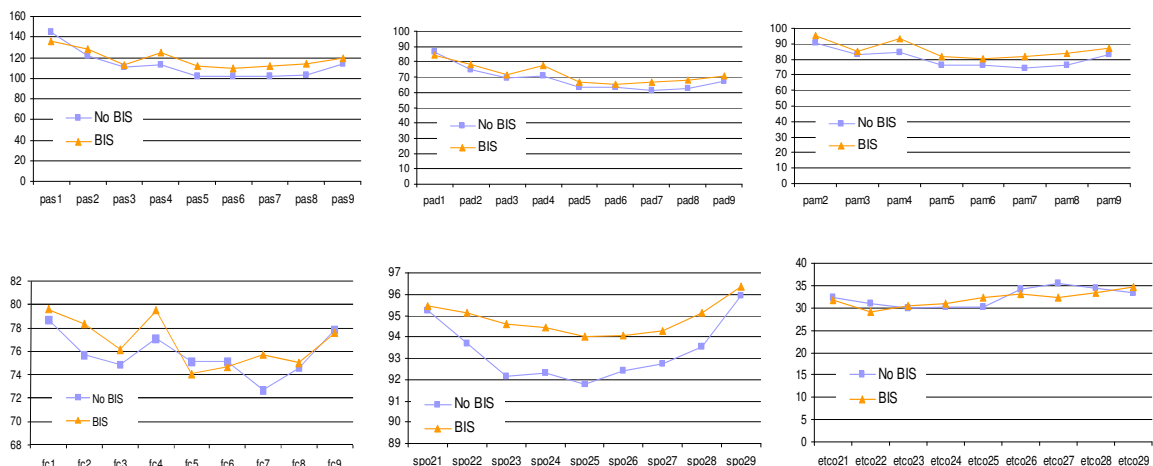
Tabla 50: Estadísticos (media y DT) de las variables variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba según grupo.

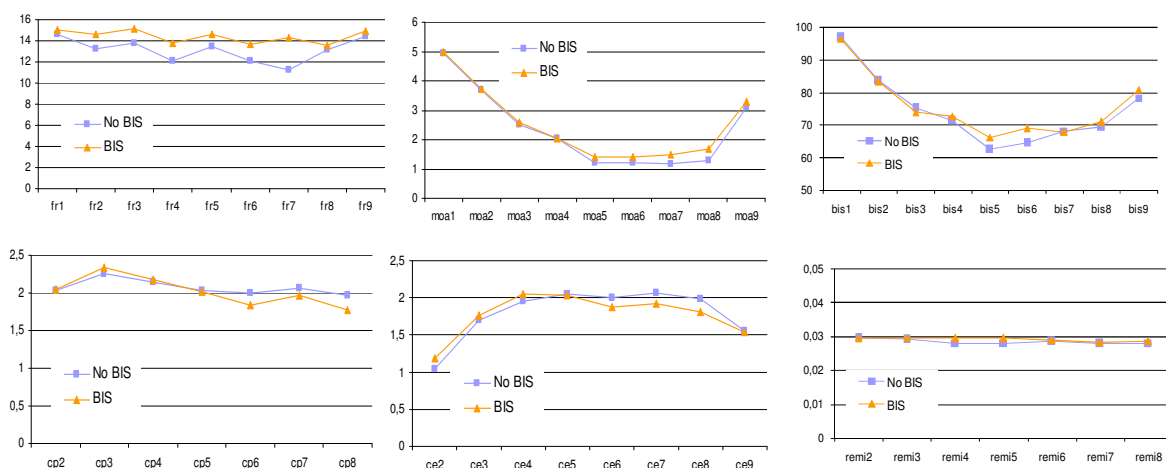
\*NOTA: Media y DT

Variables	Basales (t1)	1-5 min (t2)	5-10 m (t3)	Fibro in (t4)	Punción (t5)	30 min (t6)	60 min (t7)	Fibro out (t8)	Ordenes (t9)
PAS	0,163	0,147	0,596	0,008	0,015	0,058	0,072	0,026	0,242
PAD	0,487	0,205	0,207	0,009	0,039	0,329	0,049	0,065	0,152
PAM	0,250	0,132	0,357	0,006	0,014	0,109	0,060	0,046	0,197
FC	0,542	0,321	0,420	0,366	0,738	0,916	0,274	0,802	0,846
SPO2	0,311	0,021	0,001	0,009	0,001	0,011	0,012	0,046	0,623
ETCO2	0,808	0,203	0,674	0,429	0,145	0,900	0,188	0,696	0,457
FR	0,545	0,274	0,529	0,165	0,555	0,217	0,011	0,892	0,994
MOAA/S	0,083	0,757	0,506	0,901	0,220	0,190	0,078	0,008	0,073
BIS	0,170	0,842	0,438	0,456	0,050	0,027	0,918	0,416	0,021
Cp prop	--	0,546	0,519	0,688	0,878	0,117	0,468	0,120	--
Ce prop	--	0,078	0,578	0,353	0,897	0,283	0,312	0,151	0,889
Remifentanilo	--	1,000	0,832	0,526	0,526	0,832	0,858	0,762	--

Tabla 51: Valores p de las variables variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba según grupo.

A continuación se representa en las siguientes figuras (figuras 31 a 42) las variables recogidas en cada uno de los momentos de la prueba según grupo.





Figuras 31 a 42: Variables en función del tiempo y el grupo de sedación (t1: basal; t2: 1-5 minutos; t3: 5-10 minutos; t4: introducción fibrobroncoscopio; t5: punción; t6: 30 minutos; t7: 60 minutos; t8: extracción fibrobroncoscopio; t9: órdenes verbales).

### \* RESULTADOS POR GRUPO DE CADA VARIABLE SEGÚN MOMENTOS

A continuación, se realiza el análisis de las distintas variables medidas en el estudio dentro de cada grupo (BIS versus No BIS) según el correspondiente tiempo de la prueba establecido, registrando el grado de significación estadística dentro de cada grupo para cada variable según el tiempo correspondiente. Tablas 52 a 65.

#### a. PAS

Grupo	PAS	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
	t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	0,027	0,841	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	<0,001	0,007	0,002	--	--	--	--
	t6	<0,001	<0,001	0,003	0,001	0,871	--	--	--
	t7	<0,001	<0,001	0,026	0,003	0,197	0,137	--	--
	t8	<0,001	<0,001	0,022	0,023	0,522	0,320	0,908	--
	t9	<0,001	0,007	0,329	0,946	<0,001	<0,001	0,004	0,001
	BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--
t3		<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4		0,002	0,116	0,001	--	--	--	--	--
t5		<0,001	<0,001	0,804	0,003	--	--	--	--
t6		<0,001	<0,001	0,398	<0,001	0,023	--	--	--
t7		<0,001	<0,001	0,862	<0,001	0,110	0,717	--	--
t8		<0,001	<0,001	0,595	0,012	0,501	0,036	0,001	--
t9		<0,001	0,001	0,014	0,200	0,019	<0,001	<0,001	0,001

Tabla 52: Presión arterial sistólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

#### b. PAD

Grupo	PAD	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
	t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	0,017	0,624	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	--	--	--	--
	t6	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	0,861	--	--	--
	t7	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,678	0,561	--	--
	t8	<0,001	<0,001	0,003	0,001	0,904	0,942	0,383	--
	t9	<0,001	<0,001	0,113	0,163	0,010	0,008	0,017	0,003
	BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--
t3		<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4		0,001	0,661	0,002	--	--	--	--	--
t5		<0,001	<0,001	0,012	<0,001	--	--	--	--
t6		<0,001	<0,001	0,005	<0,001	0,117	--	--	--
t7		<0,001	<0,001	0,012	<0,001	0,122	0,620	--	--
t8		<0,001	<0,001	0,090	<0,001	0,586	0,131	0,054	--
t9		<0,001	<0,001	0,548	0,005	0,032	0,004	0,001	0,049

Tabla 53: Presión arterial diastólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

### c. PAM

Grupo	PAM	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
	t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	0,015	0,762	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	<0,001	0,004	0,001	--	--	--	--
	t6	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,920	--	--	--
	t7	<0,001	<0,001	0,002	0,001	0,811	0,867	--	--
	t8	<0,001	<0,001	0,005	0,005	0,722	0,607	0,695	--
	t9	<0,001	0,001	0,604	0,604	0,001	<0,001	0,005	<0,001
	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
BIS	t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	0,327	<0,001	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	<0,001	0,103	<0,001	--	--	--	--
	t6	<0,001	<0,001	0,037	<0,001	0,069	--	--	--
	t7	<0,001	<0,001	0,083	<0,001	0,061	0,691	--	--
	t8	<0,001	<0,001	0,323	<0,001	0,443	0,043	0,008	--
	t9	<0,001	<0,001	0,207	0,011	0,014	<0,001	<0,001	0,016

Tabla 54: Presión arterial media. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

### d. Frecuencia cardiaca

Grupo	FC	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	0,006	--	--	--	--	--	--	--
	t3	0,029	0,254	--	--	--	--	--	--
	t4	0,303	0,368	0,327	--	--	--	--	--
	t5	0,053	0,325	0,608	0,066	--	--	--	--
	t6	0,038	0,372	0,564	0,035	0,716	--	--	--
	t7	0,006	0,091	0,016	0,003	0,191	0,102	--	--
	t8	0,045	0,365	0,804	0,091	0,899	0,769	0,354	--
	t9	0,683	0,267	0,121	0,821	0,097	0,045	0,002	0,009
	t2	0,299	--	--	--	--	--	--	--
BIS	t3	0,004	0,080	--	--	--	--	--	--
	t4	0,893	0,543	0,023	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	0,003	0,132	<0,001	--	--	--	--
	t6	0,007	0,027	0,371	0,001	0,393	--	--	--
	t7	0,016	0,047	0,330	0,003	0,832	0,884	--	--
	t8	0,021	0,095	0,677	0,015	0,525	0,650	0,768	--
	t9	0,229	0,915	0,201	0,261	0,040	0,069	0,036	0,022

Tabla 55: Frecuencia cardiaca. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

### e. Saturación de oxígeno

Grupo	SatO <sub>2</sub>	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	T2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
	t3	<0,001	0,026	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	0,068	0,822	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	0,005	0,585	0,220	--	--	--	--
	t6	<0,001	0,061	0,688	0,966	0,191	--	--	--
	t7	<0,001	0,139	0,376	0,674	0,043	0,301	--	--
	t8	0,002	0,619	0,067	0,187	0,001	0,012	0,144	--
	t9	0,446	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	t2	0,459	--	--	--	--	--	--	--
BIS	t3	0,130	0,099	--	--	--	--	--	--
	t4	0,091	0,072	0,394	--	--	--	--	--
	t5	0,004	0,002	0,229	0,304	--	--	--	--
	t6	0,007	0,015	0,184	0,510	0,829	--	--	--
	t7	0,027	0,038	0,249	0,617	0,700	0,769	--	--
	t8	0,360	0,675	0,448	0,502	0,006	0,030	0,055	--
	t9	0,022	0,044	0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	0,002

Tabla 56: Saturación de oxígeno. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.



## f. End tidal de CO<sub>2</sub>

Grupo	EtCO <sub>2</sub>	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	0,079	--	--	--	--	--	--	--
	t3	0,029	0,442	--	--	--	--	--	--
	t4	0,041	0,551	0,684	--	--	--	--	--
	t5	0,113	0,691	0,483	0,835	--	--	--	--
	t6	0,439	0,060	0,007	0,008	<0,001	--	--	--
	t7	0,055	0,011	0,001	0,002	<0,001	0,181	--	--
	t8	0,163	0,027	0,001	0,002	0,005	0,762	0,257	--
	t9	0,333	0,012	0,006	0,002	0,014	0,586	0,031	0,377
	BIS	t2	0,025	--	--	--	--	--	--
t3		0,533	0,117	--	--	--	--	--	--
t4		0,793	0,060	0,174	--	--	--	--	--
t5		0,351	0,001	0,050	0,159	--	--	--	--
t6		0,095	<0,001	0,005	0,092	0,488	--	--	--
t7		0,581	0,012	0,078	0,504	0,578	0,114	--	--
t8		0,194	0,001	0,013	0,108	0,514	0,845	0,034	--
t9		0,019	<0,001	0,001	0,010	0,060	0,578	0,151	0,189

Tabla 57: End tidal de CO<sub>2</sub>. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

## g. Frecuencia respiratoria

Grupo	EtCO <sub>2</sub>	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	0,033	--	--	--	--	--	--	--
	t3	0,173	0,329	--	--	--	--	--	--
	t4	0,001	0,198	0,026	--	--	--	--	--
	t5	0,049	0,974	0,387	0,237	--	--	--	--
	t6	0,002	0,168	0,021	0,782	0,005	--	--	--
	t7	0,001	0,034	0,004	0,471	0,010	0,121	--	--
	t8	0,051	0,865	0,377	0,184	0,659	0,085	0,007	--
	t9	0,623	0,050	0,362	0,001	0,172	0,002	<0,001	0,034
	BIS	t2	0,460	--	--	--	--	--	--
t3		0,856	0,575	--	--	--	--	--	--
t4		0,159	0,417	0,045	--	--	--	--	--
t5		0,643	0,744	0,348	0,454	--	--	--	--
t6		0,105	0,320	0,053	0,788	0,133	--	--	--
t7		0,490	0,774	0,560	0,348	0,270	0,390	--	--
t8		0,053	0,273	0,092	0,971	0,158	0,928	0,257	--
t9		0,657	0,716	0,955	0,188	0,888	0,160	0,309	0,048

Tabla 58: Frecuencia respiratoria. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

## h. Escala MOAAS

Grupo	MOAAS	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
	t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	<0,001	0,001	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--
	t6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	--	--	--
	t7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	--	--
	t8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,340	0,365	0,405	--
	t9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--
t3		<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
t4		<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--
t5		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--
t6		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,796	--	--	--
t7		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,467	0,666	--	--
t8		<0,001	<0,001	0,001	0,030	0,023	0,009	0,029	--
t9		<0,001	0,011	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 59: Escala MOAAS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

## i. Escala BIS

Grupo	BIS	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
	t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	<0,001	0,006	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--
	t6	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,139	--	--	--
	t7	<0,001	<0,001	0,005	0,379	0,002	0,112	--	--
	t8	<0,001	<0,001	0,002	0,309	0,002	0,025	0,925	--
	t9	<0,001	0,001	0,020	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	t9	<0,001	--	--	--	--	--	--	--
BIS	t2	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t3	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	<0,001	<0,001	0,386	--	--	--	--	--
	t5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	--	--	--	--
	t6	<0,001	<0,001	0,009	0,033	0,049	--	--	--
	t7	<0,001	<0,001	0,001	0,004	0,028	0,320	--	--
	t8	<0,001	<0,001	0,021	0,175	0,003	0,172	0,102	--
	t9	<0,001	0,014	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	t9	<0,001	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 60: Escala BIS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

## j. Concentración plasmática de propofol

Grupo	Cp	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	--	--	--	--	--	--	--	--
	t3	--	0,003	--	--	--	--	--	--
	t4	--	0,106	0,030	--	--	--	--	--
	t5	--	0,879	0,002	0,026	--	--	--	--
	t6	--	0,413	0,002	0,032	0,497	--	--	--
	t7	--	0,966	0,006	0,153	0,750	0,568	--	--
	t8	--	0,272	0,001	0,013	0,343	0,740	0,307	--
	t9	--	--	--	--	--	--	--	--
	t9	--	--	--	--	--	--	--	--
BIS	t2	--	--	--	--	--	--	--	--
	t3	--	0,002	--	--	--	--	--	--
	t4	--	0,097	0,048	--	--	--	--	--
	t5	--	0,673	0,003	0,026	--	--	--	--
	t6	--	0,022	<0,001	0,001	0,005	--	--	--
	t7	--	0,497	0,002	0,047	0,366	0,069	--	--
	t8	--	0,007	<0,001	<0,001	0,002	0,589	0,006	--
	t9	--	--	--	--	--	--	--	--
	t9	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 61: Concentración plasmática de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

## k. Concentración efecto de propofol

Grupo	Ce	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	--	--	--	--	--	--	--	--
	t3	--	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	--	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--
	t5	--	<0,001	<0,001	0,077	--	--	--	--
	t6	--	<0,001	<0,001	0,427	0,103	--	--	--
	t7	--	<0,001	<0,001	0,474	0,851	0,467	--	--
	t8	--	<0,001	<0,001	0,464	0,491	0,916	0,418	--
	t9	--	<0,001	0,073	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	t9	--	--	--	--	--	--	--	--
BIS	t2	--	--	--	--	--	--	--	--
	t3	--	<0,001	--	--	--	--	--	--
	t4	--	<0,001	<0,001	--	--	--	--	--
	t5	--	<0,001	<0,001	0,677	--	--	--	--
	t6	--	<0,001	0,126	0,017	0,006	--	--	--
	t7	--	<0,001	0,166	0,228	0,090	0,647	--	--
	t8	--	<0,001	0,549	0,004	0,001	0,414	0,154	--
	t9	--	0,002	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	t9	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 62: Concentración efecto de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

## I. Dosis de remifentanilo

Grupo	Remi	t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8
No BIS	t2	--	--	--	--	--	--	--	--
	t3	--	0,317	--	--	--	--	--	--
	t4	--	0,083	0,157	--	--	--	--	--
	t5	--	0,083	0,157	1,000	--	--	--	--
	t6	--	0,157	0,317	0,317	0,317	--	--	--
	t7	--	0,046	0,083	0,564	0,564	0,157	--	--
	t8	--	0,083	0,157	1,000	1,000	0,317	0,317	--
	t9	--	--	--	--	--	--	--	--
	BIS	t2	--	--	--	--	--	--	--
t3		--	1,000	--	--	--	--	--	--
t4		--	1,000	1,000	--	--	--	--	--
t5		--	1,000	1,000	1,000	--	--	--	--
t6		--	0,317	0,317	0,317	0,317	--	--	--
t7		--	0,157	0,157	0,157	0,157	0,317	--	--
t8		--	0,157	0,157	0,157	0,157	0,317	1,000	--
t9		--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 63: Dosis de remifentanilo. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo.

### \* CORRELACIÓN POR GRUPO CONCENTRACIÓN EFECTO DE PROPOFOL Y BIS

Se presenta en la siguiente tabla la correlación de las concentraciones efecto de propofol y nivel de BIS en los diferentes tiempos (tabla 64), diferenciando por grupo de sedación.

Grupo		Ce2 BIS2	Ce3 BIS3	Ce4 BIS4	Ce5 BIS5	Ce6 BIS6	Ce7 BIS7	Ce8 BIS8	Ce9 BIS9
No BIS	Rho	-0,134	-0,132	-0,083	-0,180	0,085	-0,081	-0,320	-0,460
	Intervalo de confianza 95%	-0,332 0,075	-0,330 0,077	-0,285 0,126	-0,373 0,028	-0,124 0,287	-0,283 0,128	-0,494 0,121	-0,609 -0,279
	Nivel de significación	0,381	0,392	0,586	0,237	0,580	0,624	0,032	0,001
BIS	Rho	0,025	-0,174	-0,327	0,144	0,050	0,122	-0,037	-0,113
	Intervalo de confianza 95%	-0,183 0,231	-0,368 0,034	-0,500 -0,129	-0,065 0,341	-0,159 0,254	-0,087 0,321	-0,242 0,171	-0,313 0,096
	Nivel de significación	0,870	0,266	0,029	0,344	0,743	0,454	0,812	0,461

Tabla 64: Correlaciones entre concentraciones efecto de propofol y nivel de BIS según grupo de sedación.

### 2.3. EFECTOS ADVERSOS DURANTE LA PRUEBA

En 45 (100%) de los pacientes no monitorizados con BIS se registró algún EA por 44 (97,8%) de los monitorizados, no encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p=1,000$ ), pero si encontrando diferencias estadísticas ( $p<0,001$ ) en función del número global de episodios diferentes de manera que los pacientes no monitorizados presentaron un total de 164 diferentes EA (media de 3,64 EA en cada paciente y DT de 1,20) por 102 los monitorizados (media de 2,27 y DT de 0,86), exponiendo la distribución de los EA en la siguiente tabla y figura, donde se observa que exceptuando la bradicardia y taquicardia (no diferencias significativas), el resto de los EA fue superior en el grupo no BIS, siendo estadísticamente significativos la desaturación, frecuencia respiratoria menor de 8 y la hipotensión.

Pacientes con algún/a...	No BIS		BIS		Valor p
	n	%	n	%	
acceso de tos	41	91,1	38	84,4	0,334
aspiración oral	9	20,0	5	11,1	0,245
desaturación	27	60,0	7	15,6	<0,001
frec.resp <8/min	18	40,0	5	11,1	0,002
etCO2 >=50	9	20,0	3	6,7	0,063
hipotensión	45	100,0	27	60,0	<0,001
hipertensión	2	4,4	1	2,2	0,557
bradicardia	13	28,9	14	31,1	0,818
Taquicardia	0	0,0	2	4,4	0,494

Tabla 65: Comparación de la presencia de algún EA durante la prueba y grupo de sedación.

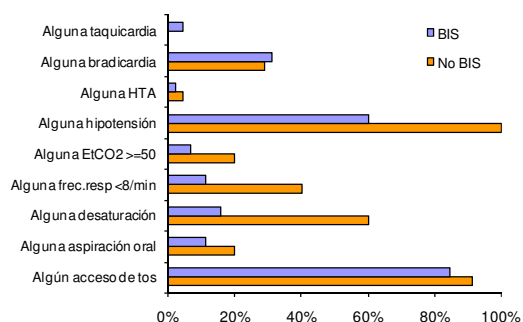


Figura 43: Distribución de los EA en la prueba según grupo.

La distribución de los siguientes EA separados por grupo recogidos durante los diferentes momentos de la prueba se muestran en la siguiente tabla.

Variables	Grupo	Basales (t1)	1-5 min (t2)	5-10 m (t3)	Fibro in (t4)	Punción (t5)	30 min (t6)	60 min (t7)	Fibro out (t8)	Ordenes (t9)
Tos	No BIS		2	3	31	6	24	27	10	6
	BIS		3	1	32	8	17	16	5	3
Asp oral	No BIS				2		3	6	2	
	BIS				2		3	1		
Desat O2	No BIS	1	5	6	8	10	9	9	7	1
	BIS	1	1	1	3	1	2	1	0	0
Frec resp	No BIS		1	3	7	6	7	10	3	
	BIS		1	1	2	1	3	1	3	
EtCO2	No BIS					3	6	5	3	1
	BIS						1	1	1	
hta	No BIS	--	9	19	25	35	36	29	34	27
	BIS	--	1	8	8	19	22	14	17	10
HTA	No BIS	--			1		1			
	BIS	--	1							
Bradic.	No BIS	--	2	4	2	6	5	6	9	7
	BIS	--	2	2	5	7	9	4	8	5
Taquic.	No BIS	--								
	BIS	--								2
ACxFA	No BIS									
	BIS									
Otras arritm.	No BIS									
	BIS									
Hemorr	No BIS									
	BIS									
Parada cardiaca	No BIS									
	BIS									
Rigidez muscular	No BIS									
	BIS									
Impos o dificultad	No BIS									
	BIS									

Tabla 66: Número total de EA recogidos en cada uno de los nueve momentos de la prueba según grupo de sedación.

\* La presencia de hipotensión, hipertensión, bradicardia y taquicardia está en relación con la basal. Las celdas vacías son valores cero.

El número de EA totales en cada grupo se presenta en la siguiente tabla 67.

	No BIS			BIS			Total
	n	%*	%**	n	%*	%**	
Tos	109	22,4%	56,2%	85	32,7%	43,8%	194
Asp oral	13	2,7%	68,4%	6	2,3%	31,6%	19
Desat O2	52	10,7%	83,9%	10	3,8%	16,1%	62
Frec resp	37	7,6%	75,5%	12	4,6%	24,5%	49
EtCo2>50	18	3,7%	85,7%	3	1,2%	14,3%	21
Hipotensión	214	44,0%	68,4%	99	38,1%	31,6%	313
Hipertensión	2	0,4%	66,7%	1	0,4%	33,3%	3
Bradicardia	41	8,4%	49,4%	42	16,2%	50,6%	83
Taquicardia	0	0,0%	0,0%	2	0,8%	100,0%	2
ACxFA							0
Otras arritm.							0
Hemorragia							0
Parada card							0
Rigidez mus							0
Impos/dific							0
TOTAL	486	100,0%	65,1%	260	100,0%	34,9%	746

Tabla 67: Distribución del total de cada uno de los tipos de EA durante de la prueba en función del grupo.

\* Porcentaje de columna. \*\* Porcentaje de fila.

Con respecto a la tos, los pacientes no monitorizados tosían por término medio 5 veces (DT 4,49) por 4,02 (DT 4,51) de los monitorizados, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,306$ ), de manera que los no monitorizados tosieron un total de 225 veces por 181 de los monitorizados. Tabla 68.

	No BIS		BIS	
	Pacientes	Suma de tos	Pacientes	Suma de tos
Número de accesos de tos de 0	4	0	7	0
Número de accesos de tos de 1	4	4	7	7
Número de accesos de tos de 2	5	10	7	14
Número de accesos de tos de 3	7	21	5	15
Número de accesos de tos de 4	6	24	6	24
Número de accesos de tos de 5	5	25	3	15
Número de accesos de tos de 6	3	18	1	6
Número de accesos de tos de 7	1	7	2	14
Número de accesos de tos de 8	3	24	2	16
Número de accesos de tos de 9	2	18	2	18
Número de accesos de tos de 10	1	10	0	0
Número de accesos de tos de 12	1	12	0	0
Número de accesos de tos de 14	1	14	1	14
Número de accesos de tos de 15	1	15	1	15
Número de accesos de tos de 23	1	23	1	23
Total	45	225	45	181

Tabla 68: Número de pacientes y suma de accesos de tos según el número de accesos de tos y grupo de sedación.

## ACTITUD FRENTE A DESATURACIÓN

En caso de saturación de oxígeno menor de 90%, en 27 (60,0%) pacientes del grupo no BIS se realizó alguna medida frente a la misma mientras que en el grupo BIS sólo se hizo en 7 (15,6%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). En total, se realizaron 54 medidas en el grupo no BIS por 18 en el BIS, presentando el porcentaje de pacientes a los que no se ha aplicado ninguna medida por no desaturarse hasta los que se han aplicado hasta cuatro medidas en la figura 42, siendo el número medio de actuaciones frente a desaturación de 1,20 (DT 1,27) y 0,40 (DT 0,96) en el grupo no BIS y BIS respectivamente ( $p<0,001$ ).

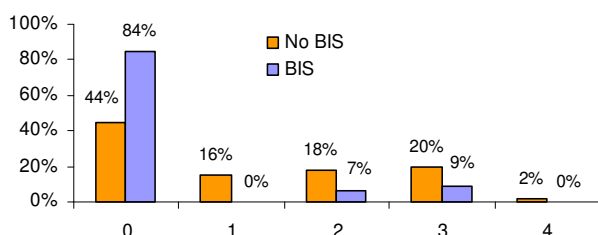


Figura 44: Porcentaje de pacientes en función del número de medidas aplicadas frente a la desaturación y grupo de sedación.

La distribución de los 72 medidas frente a la desaturación en los 90 pacientes según grupo se presenta en la siguiente tabla y figura, siendo mayor el porcentaje de todas medidas aplicadas en el grupo no BIS observando además significación estadística en todas ellas excepto en la MAF.

Pacientes con algún/a...	No BIS		BIS		Valor p
	n	%	n	%	
Levant. mandíbula	23	51,1	7	15,6	<0,001
MAF	4	8,9	3	6,7	0,694
VAMA	13	28,9	4	8,9	0,015
CPAP	14	31,1	4	8,9	0,008

Tabla 69: Medidas frente a la desaturación y grupo.

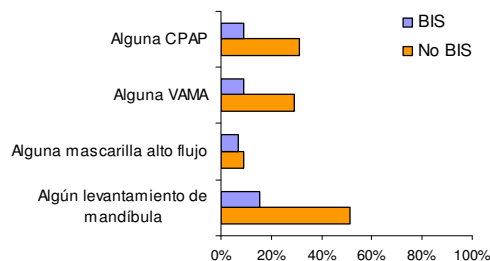


Figura 45: Medidas frente a desaturación y grupo.

La distribución de las sumas totales de todas las medidas aplicadas (213 en el grupo no BIS frente a 73 en el grupo BIS) en cada uno de los momentos frente a la desaturación fue la siguiente (tabla 70).

Variables	Grupo	Basales (t1)	1-5 min (t2)	5-10 m (t3)	Fibro in (t4)	Punción (t5)	30 min (t6)	60 min (t7)	Fibro out (t8)	Ordenes (t9)
LM	No BIS	1	4	10	7	9	5	4	5	1
	BIS	1	1	2	3	1	2	1		
MAF	No BIS		1	1	2	3	3	3	4	4
	BIS	1	2	2	2	2	2	3	3	3
VAMA	No BIS		1	5	9	12	13	13	13	13
	BIS		2	3	3	3	4	4	4	4
CPAP	No BIS			5	9	12	13	13	14	1
	BIS			1	1	1	4	4	4	
Intubación	No BIS									
	BIS									
Suspensión	No BIS									
	BIS									

Tabla 70: Número total de medidas aplicadas frente a la desaturación en cada uno de los nueve momentos y grupo.

El número de medidas frente a la desaturación totales en cada grupo se presenta en la siguiente tabla 71.

	No BIS			BIS			Total
	n	%*	%**	n	%*	%**	
LM	46	21,6%	80,7%	11	15,1%	19,3%	57
MAF	21	9,9%	51,2%	20	27,4%	48,8%	41
VAMA	79	37,1%	74,5%	27	37,0%	25,5%	106
CPAP	67	31,5%	81,7%	15	20,5%	18,3%	82
TOTAL	213	100,0%	74,5%	73	100,0%	25,5%	286

Tabla 71: Número total de medidas aplicadas frente a la desaturación y grupo de sedación.

\* Porcentaje de columna. \*\* Porcentaje de fila.

## 2.4. URPA

38 (84,4%) pacientes de los pacientes no monitorizados presentaron algún EA en URPA por 33 (73,3%) de los monitorizados, no encontrando diferencias significativas ( $p=0,197$ ), exponiendo su distribución en la tabla 72. En cambio, el número medio de EA en los no monitorizados fue de 1,42 (DT 0,99) por 1,02 (DT 0,78) sí siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,036$ ).

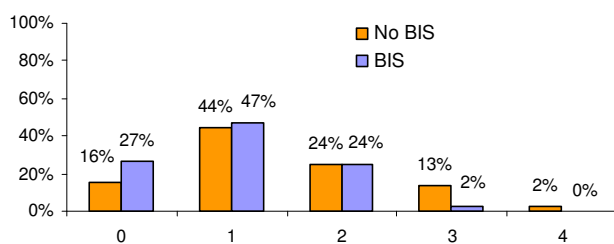


Figura 46: Porcentaje de pacientes en función del número de EA en URPA.

Las variables recogidas durante la estancia en la URPA del paciente se presentan en la siguiente tabla y figura, siendo más frecuentes el dolor de garganta, tórax (este estadísticamente significativo), tos y disnea en el grupo no BIS. El recuerdo de la prueba, el no repetir la prueba y el alta a domicilio fue igual en ambos grupos. Además, se presenta la tolerancia de la prueba percibida por el paciente en ambos grupos, siendo mejor tolerada por el grupo BIS ( $p=0,003$ ).

	No BIS		BIS		Valor p
	n	%	n	%	
URPA Dolor garganta	18	40,0%	13	28,9%	0,267
URPA Dolor tórax	8	17,8%	1	2,2%	0,030
URPA Tos	30	66,7%	26	57,8%	0,384
URPA Disnea	5	11,1%	3	6,7%	0,714
Recuerdo	2	4,4%	2	4,4%	1,000
No repetiría	1	2,2%	1	2,2%	1,000
No alta	0	0,0%	0	0,0%	--

Tabla 72: Porcentaje de pacientes en los que ocurre lo siguiente durante la estancia en URPA.

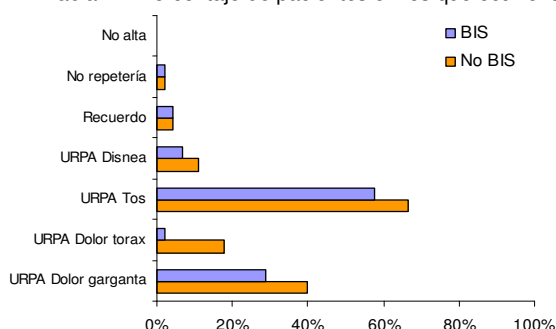


Figura 47: Porcentaje de pacientes en los que ocurre lo siguiente durante la estancia en URPA.

Tolerancia por parte del paciente		Media	Mediana	DT	RI	Valor p
	No BIS	8,78	9,00	1,28	2	
BIS	9,53	10,00	0,73	1		

Tabla 73: Estadísticos de la tolerancia del paciente según grupo de sedación.

## 2.5. DIFICULTAD VALORADA POR EL ENDOSCOPISTA

Se muestra en la siguiente tabla y figura la valoración del endoscopista del grado de dificultad en la realización de la prueba, no observando diferencias estadísticamente significativas.

Dificultad del endoscopista		Media	Mediana	DT	RI	Valor p
	No BIS	8,0	9,0	1,9	3	
BIS	8,4	9,0	1,2	1		

Tabla 74: Estadísticos en la dificultad del endoscopista en la realización de la prueba según grupo de sedación.

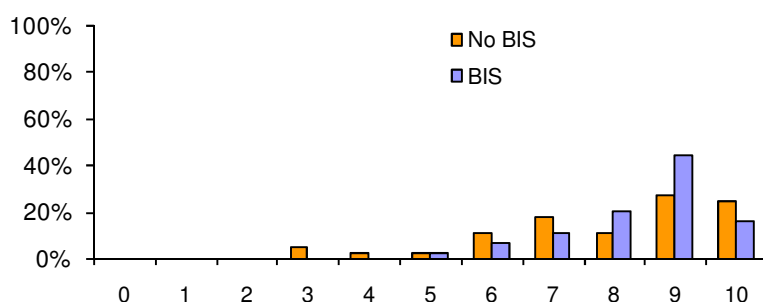


Figura 48: Dificultad del endoscopista en la realización de la prueba según grupo de sedación.

# DISCUSIÓN



## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA TESIS

Este estudio analítico observacional de cohortes prospectivo aleatorio, compara la sedación durante la ecobroncoscopia con propofol y remifentanilo guiada con BIS o mediante escala clínica MOAA/S, asimismo evalúa los efectos adversos.

Para la realización de la ecobroncoscopia se requiere una sedación moderada<sup>24</sup>. En este estudio se han titulado los fármacos utilizados en perfusión continua hasta obtener y mantener un MOAA/S menor o igual a 3 en el grupo control y un nivel de BIS entre 60-80 en el grupo de estudio. No existe ningún protocolo establecido ni fármacos ideales para proporcionar la sedación en EBUS<sup>137</sup> variando según los centros. En nuestro hospital el procedimiento es de mayor duración que en otros centros (media de 75 minutos) por la curva de aprendizaje de los residentes. Se eligió propofol y remifentanilo en perfusión continua por sus ventajas y sinergias farmacocinéticas y farmacodinámicas, además de ser los fármacos utilizados últimamente durante las endoscopias digestivas y respiratorias con una alta satisfacción<sup>126,161</sup>. El propofol tiene una estrecha ventana terapéutica y al asociar un opiáceo aumenta el riesgo de depresión respiratoria, por tanto es necesaria una adecuada monitorización que evite los riesgos de una sedación profunda. La monitorización clínica mediante MOAA/S tiene el inconveniente de la frecuente estimulación para su valoración además de su subjetividad. La monitorización mediante BIS nos permite valorar objetivamente el nivel de sedación alcanzado, requiriendo para este procedimiento un nivel 60-80 para evitar los efectos adversos de una sobredosificación.

El propofol se puede administrar con los regímenes clásicos de sedación de 1-3 mg/kg/min. Pero estos regímenes no tienen en cuenta la variabilidad de  $\pm 70\%$  en la farmacocinética ni la variabilidad farmacodinámica de  $\pm 300-400\%$  entre los pacientes. Esta amplia variabilidad interindividual junto con la escasa predicción de las medidas clínicas y subjetivas de sedación (parámetros hemodinámicos, respuesta ante estímulos verbales, táctiles o nociceptivos) es la causa de la supra o la infra dosificación durante la sedación. El BIS permite disminuir esta variabilidad farmacocinética y farmacodinámica<sup>125</sup>.

No existen trabajos de valoración del monitor BIS durante la sedación en la ecobroncoscopia, pero si durante las fibrobroncoscopias de más corta duración<sup>123,124,127</sup>, de ahí la necesidad de valorar esta monitorización en procedimientos de mayor duración, con pacientes de mayor edad y ASA con la finalidad de una menor utilización de dosis de propofol como primer objetivo y por tanto menores complicaciones.

El propofol se ha administrado en perfusión TCI según el modelo farmacocinético de Marsh B et al<sup>187</sup>, utilizándose como objetivo una concentración plasmática hasta una concentración efecto (biofase) determinada. Se ha elegido como objetivo la concentración plasmática de 2 µg/ml hasta alcanzar la concentración efecto de 1 µg/ml y aumentando o disminuyendo gradualmente 0,3 µg/min la concentración plasmática hasta el nivel de sedación deseado. Estas concentraciones han sido utilizadas por Crawford M et al<sup>221</sup> durante la sedación en fibrobronoscopias ambulatorias. Igualmente por Gambus PL et al<sup>121</sup> en sedación para endoscopias digestivas avanzadas.

Para el propofol existen 2 modelos farmacocinéticos Marsh<sup>187</sup> y Schnider<sup>222,223</sup>, el primero funciona en una población tipo pero no incluye la edad, el género, o la masa magra en sus parámetros, tiene en cuenta un volumen central grande, dependiente del peso del paciente, con un equilibrio concentración plasmática- concentración en el sitio efecto algo tardío, en parte por un bolo excesivo de carga y por una Ke0 pequeña de 0,26 min<sup>-1</sup> (Bomba TCI Alaris Carefusion), (constante de eliminación desde el sitio efecto), con un tiempo de equilibrio t1/2 ke0 mayor de 4 minutos (tiempo en que la concentración en el sitio efecto alcanza el 50% de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante). En nuestro estudio el tiempo entre el inicio de la sedación y la pérdida de contacto verbal a la llamada es de 5,1 minutos en el grupo no BIS y 5,6 minutos en el grupo BIS, con unos niveles medios de BIS observados de 74 y 75 respectivamente. El modelo de Schnider incluye variables para la edad, peso y masa magra, pero tiene un volumen central (V1) fijo de 4,27 l haciendo el bolo similar, independiente del peso o la edad, con una ke0 de 0,456 min<sup>-1</sup> mayor, que implica que el equilibrio entre plasma y cerebro se produce en menor tiempo 1,7 min, ya que sólo modifica el V2 (V1 y V3 fijos). Por ello, después de un bolo se produce escasa disminución de la concentración por distribución y la concentración plasmática se equilibraría con la concentración efecto a concentraciones más altas. Si bien el modelo de Marsh no es afectado por la edad, en el modelo Schnider si lo es, porque el V2 y la transferencia a ese compartimento cambian con la edad, no siendo mejor ese modelo para ancianos. El modelo de Marsh se puede utilizar para ancianos reduciendo las concentraciones diana y hacerlo de forma escalonada, como se ha realizado en este estudio, al igual que en los obesos o cardioinestables. Ningún TCI es ideal para hacer inducciones a la concentración efecto, Schnider sobreestima la Ce al administrar poca droga y Marsh subestima la Ce al administrar más droga<sup>224</sup>. Aunque las opciones más seguras son el modelo Marsh en modo plasmático, como se ha utilizado en este estudio o el modelo Schnider en modo efecto. Además el propofol se ha combinado

con un opiáceo, el remifentanilo por sus sinergias farmacocinéticas y farmacodinámicas, a dosis ajustadas según la edad del paciente o la comorbilidad según estado ASA, disminuyendo la perfusión continua de 0,04 µg/kg/min a 0,02 µg/kg/min en pacientes >70 años o ASA>3. Esta asociación ha sido estudiada por Kern SE, Xie G, White et al<sup>173</sup> encontrando que una concentración plasmática de propofol de 2 µg/ml asociado a remifentanilo con una concentración plasmática de 2 ng/ml proporciona sedación con una predicción del 95%. También han estudiado las sinergias de los dos fármacos Mertens M J, Olofsen E, Engbers FH et al<sup>180</sup>. Las dosis de remifentanilo que se han empleado se ajustan a las requeridas para la sedación y analgesia durante las fibrobronoscopias, como en el estudio de Ryu JH et al<sup>161</sup> que utiliza remifentanilo a dosis de 0,02-0,08 µg/kg/min, y a las dosis empleadas en la sedación para la intubación de pacientes despiertos, como en los estudios de Yeganeh N et al<sup>225</sup> y de Machata AM et al<sup>226</sup>. Durante las bronoscopias, Berkenbosch JW et al<sup>227</sup> también ha utilizado esta combinación de propofol y remifentanilo en pediatría.

En EUS y endoscopias avanzadas digestivas Gambus PL et al<sup>121</sup> han estimado según el modelo de Schnider, las concentraciones en el sitio efecto óptimas del propofol y del remifentanilo para un grado de sedación moderado Ramsay 4 variando entre 2,7 µg/ml a 1,8 µg/ml para el propofol y 1,5 ng/ml a 0 ng/ml para el remifentanilo, con un nivel BIS de 71 a 75.

En bronoscopias también se han utilizado otros opiáceos como alfentanil e hidrocodona con el objetivo de disminuir la tos, proporcionar analgesia y disminuir las dosis de propofol, aunque la incidencia de desaturación puede ser mayor<sup>126,178,228,229</sup>.

En ecobronoscopias con punción aspiración EBUS-TBNA, Vila y col<sup>53</sup>, administran remifentanilo a 0,13 (0,09-0,17) µg/kg/min y propofol a 2,34 (1,5-3,6) mg/kg/h de media, con menores dosis de propofol y mayores de remifentanilo que en el presente estudio para un nivel de sedación con respuesta a estímulos verbales.

Por lo que respecta al EBUS-TBNA se ha mostrado una herramienta eficaz en la evaluación de las adenopatías malignas o benignas mediastínicas e hiliares y otras lesiones pulmonares o mediastínicas<sup>4,22,23,230,231</sup>. Esta técnica mínimamente invasiva está disponible desde 2005 y ha llegado a ser el procedimiento de elección para la evaluación de dichas adenopatías<sup>22,23</sup> y cada vez más instituciones están adquiriendo la experiencia y la tecnología necesaria<sup>232</sup>. En nuestro centro está disponible desde 2009 y se realiza con el protocolo de sedación utilizado en este estudio, al principio sin guiar por BIS y actualmente mediante BIS con el cual se consigue una mejor titulación de fármacos y una disminución global de efectos adversos. En nuestro centro se

obtiene una sensibilidad diagnóstica del 98% con una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 75% incluyendo lesiones benignas. Esta sensibilidad es comparable con la revisión de Varela-Lema L et al<sup>50</sup> del 85%-100% y un VPN del 11%-97,4% y 2 recientes metanálisis<sup>26,233</sup> con una sensibilidad de 88%-93%. Últimamente Chandra S et al<sup>234</sup> en su revisión sistemática de 14 estudios, reporta una sensibilidad media del 92% mostrando ventajas del EBUS frente a la cirugía de mediastinoscopia ya que presenta menos morbimortalidad. Más recientemente Jelabalan y Medford<sup>235</sup> reportan una sensibilidad para el estadiaje de cáncer de pulmón, diagnóstico de cáncer o granulomatosis del 90%, 94,1% y 87,5% respectivamente y Abu-Hijleh M et al<sup>236</sup> reporta una sensibilidad del 87,4%.

Diversos estudios han mostrado que el EBUS-TBNA requiere mayor sedación que la TBNA convencional y requiere mayor tiempo<sup>231,237,238</sup>. Kennedy<sup>46</sup> y Sazak<sup>239</sup> recomiendan una sedación moderada profunda en vez de anestesia general. También Yarmus LB et al<sup>45</sup> en su estudio retrospectivo ha relacionado la sedación profunda o anestesia general con mayor probabilidad de diagnóstico y con un mayor número de ganglios biopsiados sin complicaciones al igual que Ost DE et al<sup>240</sup>, aunque existen resultados variables. En contraposición Hsia DW et al<sup>48</sup> en su estudio retrospectivo de 40 pacientes no encuentra diferencias significativas, al igual que Casal RF et al<sup>47</sup> en su estudio prospectivo al comparar anestesia general y sedación moderada.

En nuestro estudio se han evaluado las complicaciones en este procedimiento sobre todo asociadas a la sedación. La mayoría de los estudios no citan complicaciones mayores<sup>4,241,242,243,244</sup> al igual que en este estudio, pero se recogen los efectos adversos asociados a la propia prueba o a la sedación. La revisión sistemática de Varela-Lema L et al<sup>50</sup> solo reporta complicaciones menores como tos y sangrado autolimitado. Entre las complicaciones propias del EBUS se encuentran el neumotórax, la hemorragia y la linfadenitis. Otras se comparten con las de las fibrobronoscopias como el fallo cardiaco congestivo, el infarto de miocardio, la neumonía postbroncoscopia, y la exacerbación EPOC<sup>245</sup>. Eapen GA et al<sup>27</sup> encuentra un porcentaje de complicaciones del 1.44%, siendo la biopsia transbronquial el único factor de riesgo de presentar complicaciones, fundamentalmente neumotórax. La edad mayor de 70 años, los pacientes ingresados por su comorbilidad, y la anestesia general o sedación profunda requieren un mayor nivel de cuidados, pero no por presentar un mayor número de complicaciones sino por sus consecuencias, aunque recientemente la anestesia general no presentó mayores complicaciones ni mayor nivel de cuidados comparada con la sedación moderada<sup>47</sup>. Gu P et al<sup>26</sup> en otra revisión sistemática reportan una tasa de complicaciones del 0.15%.

Las complicaciones de la reciente revisión sistemática de 190 estudios de von Bartheled MB et al<sup>28</sup> son del 0.14% de efectos adversos mayores (infecciones, perforaciones gastrointestinales, infecciones respiratorias, neumotórax y hemorragia significativa) y del 0.22% de efectos adversos menores (pequeños sangrados, depresión respiratoria, apneas, desaturaciones, estridor, fibrilación auricular, taquicardia, hipotensión, tos severa, dolor). Los EA serios se producen más durante la EUS que durante la EBUS, siendo la infección más frecuente en pacientes con lesiones quísticas y sarcoidosis. En cáncer de pulmón las complicaciones son raras. Argumenta que esta baja tasa de complicaciones menores puede estar infravalorada siendo las hemoptisis, el dolor de garganta o la tos incoercible más comunes que las referenciadas.

Además la incidencia de complicaciones menores relacionadas con la sedación en el ámbito de la endoscopia respiratoria varía según si el responsable de la investigación es anestesiólogo o endoscopista, aumentando la incidencia cuando el análisis lo realiza un anestesiólogo<sup>53,160,239</sup> en contra de cuando lo realiza un endoscopista<sup>27,28,51,246,247</sup>.

También recogemos la satisfacción de los pacientes valorándola mediante una escala numérica y preguntando si repetiría la exploración, comparándola con otros estudios, pero teniendo en cuenta los diferentes grados de sedación en cada uno de ellos. En nuestro estudio con una sedación moderada profunda, repetirían el procedimiento el 98% de los pacientes. El estudio de Sazak H et al<sup>239</sup> reporta una satisfacción del 99% con una sedación también profunda. Recientemente Casal RF et al<sup>47</sup> encuentra que la satisfacción es similar con anestesia general o con sedación moderada. Con menores grados de sedación, la satisfacción del EBUS-TBNA ha sido reportada por Steinfors DP et al<sup>51</sup> en Australia en su estudio de 41 pacientes con combinaciones de dosis variables de agentes sedativos incluyendo propofol, para una sedación moderada reportando una alta satisfacción también del 98% y sin presentar complicaciones serias al igual que el estudio en Reino Unido de Jeyabalan A y Medford ARL<sup>235</sup> con una satisfacción del 87% con una sedación consciente.

También hemos analizado la influencia del BIS en la dosificación de los fármacos utilizados y en la incidencia de los diversos efectos adversos observados, la satisfacción de los pacientes y la facilidad del procedimiento por parte de los endoscopistas. Igualmente, se ha valorado en este estudio la correlación de la monitorización BIS con el grado de sedación mediante escala clínica MOAA/S y con la concentración en el sitio efecto del propofol.

## **2. LIMITACIONES**

En este estudio existe sesgo de medición en dos aspectos, uno en la información recogida de ETCO<sub>2</sub> por el tipo de gafas nasales utilizadas, ya que dejaban de recoger si parte de la espiración se producía por la boca, debiendo recolocar las gafas nasales a la altura de la boca. Existen en el mercado gafas de capnografía con lengüeta bucal que recoge el ETCO<sub>2</sub> a ese nivel. Otro aspecto a considerar fue que las gafas nasales tampoco poseían filtro y se podían obstruir por secreciones o por saliva debiendo cambiarlas para que fuesen funcionantes nuevamente. También en caso de obstrucción de la vía aérea la cifra observada de ETCO<sub>2</sub> puede estar infravalorada hasta la aplicación de las mediadas para su desobstrucción.

El segundo sesgo de medición sería en cuanto a la valoración de la dificultad del procedimiento por el endoscopista ya que realizaron dicho procedimientos diversos facultativos incluyendo médicos residentes y podría influir la pericia y subjetividad de cada uno de ellos.

## **3. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS**

### **3.1. Correlación del BIS con el grado clínico de sedación mediante MOAA/S**

En este estudio existe correlación positiva en todos los tiempos entre la escala clínica de sedación MOAA/S y el nivel BIS salvo en Tiempo basal 1 y en Tiempo 9 que corresponde a la respuesta a órdenes verbales al despertar, correlacionando positivamente en los diferentes tiempos con el grado de sedación MOAA/S. En ellos se ha encontrado un grado MOAA/S de 4 con un nivel medio de BIS de 83 en el Tiempo 2, un MOAA/S de 3 con BIS de 74 en el Tiempo 3, un MOAA/S de 2 con BIS de 71 en el Tiempo 4, un MOAA/S de 1 con BIS de 65 en el Tiempo 5, un MOAA/S de 1 con BIS de 68 en el Tiempo 6, un MOAA/S de 1 con BIS de 68 en el Tiempo 7 y de un MOAA/S 1/2 según los grupos con BIS de 70 en el Tiempo 8. Observamos que el grado MOAA/S de 1 puede aparecer con valores BIS desde 65 a 70, con lo que se puede discriminar mejor el grado de sedación con el nivel BIS que con la escala clínica.

Encontramos que el BIS correlaciona mejor con la escala clínica que con la Concentración en el sitio efecto del propofol (cerebro) donde encontramos sólo correlación en Tiempo 4 (introducción del fibrobroncoscopio) por grupos y al despertar en Tiempo 9 globalmente.

Glass PS et al<sup>71</sup>, Kearse L et al<sup>108</sup> y Sandler NA & Sparks S<sup>248</sup> también encontraron que el BIS correlacionaba mejor con la escala clínica de sedación OAA/S que con la concentración de propofol, al igual que los estudios de Liu J<sup>99,249</sup> donde encuentra que

un nivel medio de 80 de BIS se correspondía con un grado 3 de OAA/S con buena correlación tanto en la inducción como en la recuperación, administrando sólo propofol en bolos. Además estudios posteriores muestran<sup>99,104</sup> que la sedación con propofol más remifentanilo mantiene la capacidad de predecir la escala OAA/S, detectada con BIS.

### **3.2. Correlación del BIS con la concentración efecto del propofol**

En nuestro estudio encontramos correlación significativa negativa al diferenciar los pacientes por grupo de sedación en el Tiempo 4 (introducción fibrobroncoscopio) una vez alcanzado el nivel requerido de sedación; éste se produce con una Ce de propofol de 2 µg/ml en el grupo no BIS y de 2,1 µg/ml en el grupo BIS encontrando en ese tiempo un BIS de 71 en el grupo no BIS y de 73 en el grupo BIS. Se puede inferir que con esa concentración efecto de propofol se alcanza un nivel BIS de 71-73 grado de sedación moderado. En este Tiempo 4, la escala clínica de sedación MOAA/S es de 2 (sedación moderada) con nivel BIS de 71.

Estas dosis coinciden con las del estudio de Gambus PL et al<sup>121</sup> donde con unas concentraciones efecto de propofol de 1,8-2,7 µg/ml asociadas a unas concentración efecto de remifentanilo de 1,5-0 ng/ml consiguen un de BIS 71-75.

Esta correlación también se observa en el estudio de sedación en voluntarios sanos con propofol en TCI con el modelo farmacocinético de Schnider de Naser Yeganeh<sup>110</sup> donde se encuentra mayor correlación del BIS con las concentraciones efecto del propofol durante la sedación moderada y profunda (niveles OAA/S 3 y 2) en la inducción. Doi M et al<sup>75</sup> encuentran una correlación significativa entre BIS y la concentración de propofol con el modelo farmacocinético del Diprifusor durante la anestesia de urgencia con propofol. Igualmente Struys MM<sup>99</sup> combinando propofol más remifentanilo en cirugía ginecológica también encuentra correlación entre el BIS y la concentración efecto cerebral de propofol y remifentanilo mostrando que al potenciar el remifentanilo al propofol se precisan unas concentraciones efecto de propofol menores y los BIS obtenidos son mayores.

El BIS puede utilizarse para demostrar el efecto sinérgico entre hipnóticos y opiodes. Conway DH et al<sup>206</sup> encuentra que el BIS al cual el 50% de los pacientes pierden la conciencia es mayor cuando se administra remifentanilo. En nuestro estudio se ha producido la pérdida de conciencia con niveles BIS de 74,5 acorde con los estudios que combinan propofol con opiáceos<sup>72,98,99,101,102,103,104</sup>.

### 3.3. Influencia del BIS sobre las dosis y los tiempos de recuperación

El BIS se ha encontrado útil para titular fármacos y así disminuir los tiempos de recuperación en pacientes bajo sedación en procedimientos diagnósticos y terapéuticos<sup>116,248</sup>. Igualmente al disminuir las dosis se disminuyen los efectos adversos de los fármacos manteniendo unos niveles entre 70 y 85<sup>117</sup>.

En los primeros estudios de sedación en procedimientos endoscópicos digestivos, Wehrmann T et al<sup>118</sup> durante CPRE encuentra más rápida recuperación y mejor titulación de propofol con menores dosis con la monitorización mediante EEG. También Paspatis GA et al<sup>250</sup> encuentra menores dosis significativas de propofol guiadas con BIS.

Estudios posteriores<sup>120,251</sup> han cuestionado la utilidad del BIS en colonoscopias ambulatorias. En el estudio de Chen SC y Rex DX<sup>120</sup> de 50 pacientes durante colonoscopias se controlaba simultáneamente la escala OAA/S y el nivel BIS, y se apreció, paradójicamente, que la administración de dosis por valores de BIS aumentaba la dosis de propofol total y empeoraba los tiempos de recuperación. Este hecho fue interpretado debido a la lenta velocidad de adaptación de las cifras del BIS al estado neurológico real del paciente. En el estudio de Drake LM et al<sup>251</sup> también en colonoscopias en 100 pacientes no encuentra menores dosis de propofol ni menores tiempos de recuperación. Estos resultados pueden estar influidos por el reducido tiempo de la exploración y la administración en bolos del propofol en vez de perfusión continua. De Witt JM et al<sup>119</sup>, en un estudio prospectivo en EUS, en el que compara la sedación con propofol por NAPS en bolos para EUS guiada por BIS 65-75 o por escala clínica (MOAA/S < 3) tampoco encuentra disminución de dosis de propofol o mejora en los tiempos de recuperación en el primer grupo.

También Gill M et al<sup>112</sup> durante la sedación en urgencias en 37 adultos encuentra escasa correlación del BIS con las escalas de sedación, no pudiendo discriminar el BIS entre sedación ligera-moderada y moderada-profunda encontrando mayor correlación en niveles moderados y profundos. Naser Yeganesh<sup>110</sup> también encuentra mayor correlación en niveles moderados y profundos. Por ello el BIS se correlaciona mejor y es de mayor utilidad con niveles clínicos de sedación profunda cercano a 60 alcanzados en sedaciones de mayor duración, que con niveles de sedación moderada cercanos a 80, en procedimientos de menor duración o con sedación consciente moderada.

A diferencia, otros estudios como el de Liu SS<sup>82</sup>, un metanálisis en cirugía ambulatoria, muestra que la utilización del BIS disminuye significativamente el consumo de



anestésico en un 19%. Además la titulación del propofol con BIS en la anestesia balanceada disminuye los requerimientos del mismo<sup>83</sup>.

En endoscopia respiratoria durante el EBUS no existen trabajos publicados en la literatura que valoren la utilidad del BIS en la titulación de los fármacos. Las dosis de propofol varían ampliamente según el grado de sedación administrado, la duración del procedimiento y la asociación de otros fármacos analgésicos como opiáceos y ketamina o ansiolíticos como midazolam.

Jensen JT et al<sup>160</sup> en su estudio utiliza unas dosis totales de 495/582 mg de media de propofol administrado en bolos por NAPS guiado clínicamente (sedación moderada) con alta satisfacción del paciente y endoscopista, pero con una alta incidencia de desaturación 50%. Vila E et al<sup>53</sup>, utilizando unas dosis medias de propofol 163-202 mg asociado a remifentanilo 0,09-0,17 µg/kg/min en perfusión continua también presenta una tasa de desaturación del 47,8%.

Otros estudios utilizan dosis menores para una sedación consciente, Dal T, Sazak H et al<sup>182</sup> con dosis de 50 mg de propofol asociada con ketamina 50 mg no reportan ninguna desaturación y el estudio retrospectivo de Sazak H et al<sup>239</sup> utilizando propofol 100 mg de media asociado a midazolam o ketamina presenta un 7% de desaturación. En el estudio de Steinfort DP et al<sup>51</sup> realizan el EBUS bajo sedación consciente con midazolam y fentanilo, solo o asociado a propofol en un 68%, con dosis de propofol entre 130 y 240 mg de media, reportando una alta satisfacción 98% con sólo desaturación en 1 pacientes, aunque un 20% de los pacientes refieren disnea durante la realización del EBUS. Recientemente Jeyabalan y Medford<sup>235</sup> reportan buenos resultados con una sedación consciente con dosis menores de midazolam y de fentanilo sin asociar propofol y no reportan complicaciones durante el procedimiento, pero igualmente que en el estudio anterior, un 33% de los pacientes refieren disnea durante el mismo.

En nuestro estudio, la duración media es mayor que en los estudios anteriores, 75,5 minutos, debido al aprendizaje de médicos residentes; esto ha sido estudiado por Stather et al<sup>245</sup> encontrando una mayor duración del procedimiento y mayores dosis de propofol. Las dosis medias de propofol utilizadas son de 534,4 mg en el grupo no BIS y de 397,8 mg en el grupo BIS, con diferencias estadísticamente significativas. Cuando se evalúa las dosis de propofol/kg de peso encontramos diferencias estadísticamente significativas, siendo de 6,8 mg/kg en el grupo no BIS y de 5,6 mg/kg en el grupo BIS. Al analizar las dosis de remifentanilo empleadas en ambos grupos encontramos diferencias (grupo no BIS 2,29 µg/kg y grupo BIS 2,31 µg/kg) pero sin ser

estadísticamente significativas. Este hecho puede ser explicado por la mayor administración de lidocaína en grupo BIS ante la aparición de tos (dosis de lidocaína de 8,8 mg/kg en el grupo no BIS y de 10,7 mg/kg en el grupo BIS con diferencias estadísticamente significativas).

Por lo que respecta a las concentraciones en el sitio efecto del propofol observadas para el nivel BIS de 74,5 cuando se produjo la pérdida de conciencia (Tiempo 3) en nuestro trabajo son de 1,7-1,8 µg/ml, variando posteriormente entre 1,8 y 2,1 µg/ml, asociadas a remifentanilo en perfusión continua a 0,03 µg/kg/min de media. Estos resultados coinciden con los estudios de Gambus PL<sup>121</sup>, Glass PS<sup>71</sup> y Lysakowsky C<sup>98</sup>.

En nuestro estudio el nivel BIS alcanzó diferencias estadísticamente significativas en tres tiempos: en el límite de la significación en el Tiempo 5 (punción), en el Tiempo 6 (30 minutos del inicio de la sedación) y en el Tiempo 9 (respuesta del paciente a órdenes verbales), contribuyendo a reducir el consumo de propofol.

Cuando estudiamos los tiempos de recuperación, encontramos diferencias significativas al medir el tiempo desde el final de sedación hasta la respuesta verbal, siendo en el grupo BIS de 3,6 minutos y en el grupo no BIS de 4,4 minutos, e igualmente menor en valor absoluto pero no significativo, el tiempo desde el final de sedación hasta alcanzar un BIS >90 (7,6 minutos en el grupo BIS y 8,4 minutos en el grupo no BIS).

### **3.4. Influencia del BIS en la incidencia de fenómenos adversos**

El número de pacientes que presentó algún efecto adverso en ambos grupos es similar (45 pacientes en grupo no BIS respecto a 43 del grupo BIS), pero el número global de episodios diferentes (266 en total) fue significativamente mayor en el grupo no BIS, 164 (con una media de efectos adversos diferentes en cada paciente de 3,65) respecto a 102 (con una media de efectos adversos diferentes de 2,27) del grupo BIS. Los efectos adversos fueron superiores en el grupo no BIS, siendo las diferencias estadísticamente significativas en la desaturación, la bradipnea y la hipotensión, y no se observaron diferencias significativas en cuanto a la bradicardia ni a la taquicardia.

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias significativas en el número de efectos adversos en función de la edad mayor de 65 años, fumador, IMC mayor de 30, estado ASA mayor de 3 y spO<sub>2</sub> basal, si respecto a presentar SAOS previo, y también se encuentra correlación lineal positiva entre el número de efectos adversos y la duración de la prueba.

En la revisión retrospectiva de 571 pacientes bajo EBUS-TBNA de Sazak H et al<sup>239</sup> encuentra un 21% de complicaciones (destacando un 7% de desaturación,

relacionándola con la spO2 basal y un 14% de HTA sobre todo en los pacientes sedados con ketamina). No encuentra correlación de estas complicaciones con la edad, el estado ASA, comorbilidad ni con la duración del EBUS-TBNA. Eapen GA et al<sup>27</sup> tampoco encuentra mayor porcentaje de complicaciones en los pacientes >70 años, mayor estado ASA o con niveles de sedación más profunda o anestesia general, corroborado recientemente por el estudio de Casal RF et al<sup>47</sup>.

En endoscopias digestivas avanzadas, Wehrmann T y Riphaut A<sup>247</sup> en su estudio prospectivo sobre 9547 pacientes encuentran un 1,4% de eventos adversos, siendo factores independientes de éstos, la necesidad del procedimiento urgente, las dosis de propofol total y la duración del mismo, al igual que el estudio de Jensen JT et al<sup>160</sup> y de El Chafic et al<sup>252</sup>. Agostoni<sup>253</sup> también ha relacionado la desaturación con 4 variables, edad, IMC, ASA 3 y 4 y mayor duración del procedimiento.

### **3.5 Influencia del BIS en la desaturación**

La desaturación durante las fibrobronoscopias no se debe sólo a la sedación sino que también la encontramos en estudios donde no se administra sedación<sup>254</sup>. González, De la Rosa<sup>175</sup> no encuentra diferencias significativas entre los pacientes sedados con propofol y sin sedación. Este hecho se justifica por la disminución de la luz traqueal por el fibrobronoscopio siendo aún mayor en el caso del ecobronoscopio, aumentando las resistencias de las vías aéreas y disminuyendo el volumen corriente. Además la administración de la anestesia tópica o suero salino o la succión endoluminal puede empeorar la hipoxemia como consecuencia de la alteración de la relación ventilación–perfusión<sup>139,255,256</sup>.

Durante el procedimiento se produce una obstrucción de la vía aérea provocada por el ecobronoscopio y la sedación con propofol ya que se produce una relajación de la musculatura faríngea, aplanándose la curva de ETCO2; Miner<sup>257</sup> define la depresión respiratoria, como aplanamiento hasta ausencia de onda de CO2, un ETCO2 > 10 mmHg del basal o un ETCO2 > 50 mmHg, por ello se aconseja mantener unos niveles de BIS entre 70 y 85 al correlacionarlos con menores tasas de depresión respiratoria<sup>258</sup>.

Por ello se ha visto que valores de BIS mayores de 75 durante la sedación con propofol puede ser indicativo de sedación sin compromiso de la vía aérea, resultando en una sedación óptima sin incrementar el riesgo de depresión respiratoria<sup>62,99,117</sup>.

En nuestro estudio la desaturación global es del 37.8%, con una frecuencia relativa del 12,4% dentro de todos los efectos adversos registrados. Por grupos se observó en el 60% de los pacientes del grupo no BIS y en el 15.6% del grupo BIS siendo estos

valores estadísticamente significativos. Analizando las desaturaciones en los diversos tiempos registrados, se observa una correlación positiva con el nivel BIS, observando diferencias significativas en el Tiempo 5 (de punción) y en Tiempo 6 (30 minutos). También se encuentran desaturaciones en el Tiempo 3 (5-10 min) y en el Tiempo 4 (introducción del fibrobroncoscopio) sin diferencias significativas en el BIS. No se encuentran diferencias significativas en cuanto al BIS en estos primeros tiempos, desde el Tiempo 1 al Tiempo 4; estas desaturaciones pueden ser debidas a que las dosis de “inducción” de propofol hasta alcanzar el nivel de sedación, MOAA/S  $\leq 3$ , son iguales en ambos grupos. También en el Tiempo 4 se produce desaturación por la ocupación de la vía aérea al introducir el ecobroncoscopio o por la tos. Respecto a los valores de ETCO<sub>2</sub> en nuestro estudio no se observan cifras altas de CO<sub>2</sub>, indicando nuevamente obstrucción de la vía aérea, y sin diferencias significativas en los valores de ETCO<sub>2</sub>  $>55$  mmHg en ambos grupos, aunque estas cifras de ETCO<sub>2</sub> pueden estar infravaloradas como se expone en las limitaciones del estudio. Respecto a la bradipnea se observa en un 25.6% existiendo diferencias significativas entre ambos grupos, produciéndose sobre todo en los tiempos de punción T5, a los 30 minutos T6 (con diferencias significativas en niveles BIS) y a los 60 minutos T7 (con mayor duración de la prueba).

Los estudios para el mismo procedimiento EBUS-TBNA muestran incidencias de desaturación variables, así en el estudio de Jensen JT et al<sup>160</sup> aparece hipoxemia en un 50% con una dosis media de propofol de 538,4 mg; este trabajo presenta mayores dosis de propofol por la utilización de propofol a bolos sin asociar opiáceos y sin guiar la sedación con BIS. Vila E et al<sup>53</sup> en su estudio también presenta un porcentaje alto de desaturación del 47,8 %, en el que también asocia remifentanilo, pero donde tampoco utiliza la monitorización BIS.

En fibrobronoscopias con una duración menor del procedimiento, el propofol se ha mostrado igual o superior a midazolam, asociado o no a opiáceos, sin diferencias significativas en términos de hipoxemia: así, el estudio prospectivo de Lo Y et al<sup>124</sup> titulan el propofol para un nivel BIS de 65-75 con un porcentaje de desaturación del 39.9%, no encontrando diferencias significativas con el grupo control midazolam guiado clínicamente. Clark G et al<sup>123</sup> titula el propofol para un nivel BIS de 70-85 con un porcentaje de desaturación del 35.9% similar al grupo control con midazolam del 34.9%. Estas tasas de desaturación son comparables a nuestro estudio, si bien no comparan con otro grupo de propofol sin BIS guiado. Ultimamente Fruchter O et al<sup>127</sup> con una sedación menos profunda con propofol con objetivo escala clínica OAA/S 2-4 o BIS 70-85, no encuentran ventajas clínicamente significativas de la monitorización

con BIS en términos de menores dosis de propofol, incidencia de desaturaciones ni en términos de recuperación, quizá por el tiempo reducido que dura la fibrobroncoscopia y por la menor administración de propofol en bolos, a diferencia de lo encontrado en este estudio con mayor duración del procedimiento y mayores dosis de propofol.

### **3.5.1. Las medidas frente a la desaturación**

Las 72 medidas realizadas a los 34 pacientes que presentaron desaturación (27 pacientes fueron del grupo no BIS y 7 en el grupo BIS) se distribuyeron en 54 medidas en el grupo no BIS y 18 en el grupo BIS, siendo las actuaciones medias frente a la desaturación de 1,2 y 0,4 en el grupo no BIS y BIS respectivamente. Todas las medidas aplicadas frente a la desaturación son mayores significativamente en el grupo no BIS, excepto la mascarilla de alto flujo. El mayor porcentaje de actuaciones aplicadas es el levantamiento de mandíbula un 33,3% (51,1% no BIS /15,6% BIS), seguido de CPAP 20% (31,1% no BIS / 8,9% BIS) y VAMA 18,9% (28,9% no BIS / 8,9% BIS) por ser la obstrucción de la vía aérea la causa más común de desaturación, sobre todo en los tiempos de punción T5, 30 minutos T6 y 60 minutos T7.

No se realizó ninguna intubación y no se suspendió ninguna prueba a causa de las desaturaciones, ya que éstas se consideraron transitorias pues mejoraron con las actuaciones realizadas, mostrando unas spO<sub>2</sub> medias mayores de 92%, consiguiendo al despertar parámetros de saturación de O<sub>2</sub> similares a los basales.

Las maniobras que ayudan a desobstruir y modificar la vía aérea como el levantamiento de mandíbula, la colocación de una cánula orofaríngea, en este caso la cánula VAMA por permitir el paso del ecoendoscopio, pueden liberar la vía aérea permitiendo su desobstrucción<sup>259</sup>. En este estudio la cánula VAMA no se incluyó en el protocolo, sólo como una medida más en caso de desaturación. La administración de presión continua en las vías aéreas (CPAP) puede mejorar el volumen minuto y disminuir la posibilidad de atelectasias<sup>260</sup>. La CPAP actúa como un “stent neumático” aumentando la presión transmural de las vías aéreas centrales, aumentando su diámetro. Además al elevar el volumen pulmonar, incrementa el flujo espiratorio pico, la capacidad funcional residual y la eficacia de la tos. Se ha comprobado que la CPAP disminuye el riesgo de aparición de fallo respiratorio agudo tras la fibrobroncoscopia<sup>261,262</sup>. Se mejora la relación paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al aumentar la paO<sub>2</sub> en comparación con pacientes tratados sólo con oxigenoterapia convencional<sup>263</sup>. También la CPAP durante la fibrobroncoscopia está recomendada por la BTS en caso de neumonías nosocomiales en fallo respiratorio<sup>264</sup>. En nuestro estudio se utilizó CPAP en

un 20% de los casos, sobre todo en pacientes SAOS para tratar la desaturación observada durante el procedimiento.

### **3.6. Influencia del BIS en la tos y la necesidad de aspiración oral**

El porcentaje de pacientes que tuvo algún acceso de tos fue del 87,8%, basalmente presentaban tos un 58,9%. Por grupos se observa menor porcentaje en el grupo BIS 84,4% frente al no BIS 91,1%, sin diferencias estadísticamente significativas. Igualmente es menor el número de accesos de tos en el grupo BIS pero sin diferencias significativas. Sucede lo mismo con la necesidad de aspiración oral que fue necesaria en un 20% en el grupo no BiS respecto al 11% del grupo BIS sin diferencias significativas.

Este hecho se puede explicar por las mayores dosis de lidocaína empleadas en el grupo BIS 10,7 mg/kg respecto al grupo no BIS 8,87 mg/kg, con diferencias significativas. No aparecieron signos de toxicidad debidas a estas dosis por la impredecible absorción de lidocaína en el tracto respiratorio.

La tos se produjo sobre todo al pasar el ecoendoscopio por las cuerdas vocales, siendo la incidencia similar en ese tiempo, pero menor en el resto de los tiempos en el grupo BIS. En ningún caso se tuvo que retirar el ecoendoscopio ni se suspendió el procedimiento por la tos.

Vila E et al<sup>53</sup> en su estudio encuentra una incidencia de tos del 81% de los pacientes, siendo la mayor incidencia también (75,6%) al pasar el ecoendoscopio por las cuerdas vocales y al introducir la cánula orofaríngea tipo Williams. Dicho porcentaje de tos no se relacionó con las dosis de sedación de los fármacos utilizados ni con el test de la tos positivo, ni con ser tosedor habitual, ni con el habito tabáquico, ni tampoco con el grado de severidad de la EPOC. Estos porcentajes coinciden con los nuestros y con la revisión de Steinfert DP<sup>51</sup> que encuentra un porcentaje de tos del 71% de los pacientes.

En una revisión más reciente de Jeyahalen y Medford<sup>235</sup> encuentran un porcentaje de tos mayor, del 93%, ello puede estar relacionado por la utilización de una sedación menos profunda.

### **3.7. Influencia del BIS en parámetros hemodinámicos**

#### **3.7.1. Hipotensión**

En nuestro estudio se registró hipotensión definida como un descenso de la PAM del 20% respecto de la basal en el 80% de los pacientes, con una frecuencia relativa del 26,3% respecto del resto de los efectos adversos. Se observó en el 100% de los

pacientes del grupo no BIS y en el 60% de los del grupo BIS. Por tiempos aparece a partir de los 10 minutos de iniciar la sedación y se asocia a una mayor duración del procedimiento, siendo más frecuente a partir de los 30 y 60 minutos hasta el final, encontrando diferencias significativas en PAM en el tiempo de fibro in T4, punción T5, y fibro out T8. Este hecho se puede relacionar con la menor cantidad de propofol administrada en el grupo BIS.

En ningún caso se precisó de tratamiento farmacológico o cese del procedimiento, sino que se resolvieron reduciendo fármacos sedativos y con el aumento de la administración de líquidos intravenosos. No se produjeron arritmias ni signos de isquemia miocárdica en ningún caso.

El porcentaje de hipotensión es mayor que en otros estudios en EBUS, como el de Jensen J T et al<sup>160</sup> que considera hipotensión una disminución > 30% de la PAS basal, encontrando 1 caso de 51. Esto puede ser debido a que en nuestro estudio se consideró hipotensión un descenso >20% de la PAM basal, obteniéndose unos valores medios de 76 mmHg en el grupo no BIS y de 82 mmHg en el grupo BIS desde el tiempo de punción, manteniéndose en esas cifras hasta el final del procedimiento. Ebert TJ<sup>163</sup> estudia los mecanismos implicados en la hipotensión asociada a dosis sedativas moderadas y profundas de propofol (BIS 70 y 54 respectivamente) en voluntarios sanos, encontrando una reducción de la actividad simpática en la sedación moderada y un descenso de la noradrenalina y la resistencia vascular en sedación profunda, llevando a unas disminuciones de la PAM del 9% y del 18% en la sedación moderada y profunda respectivamente. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes HTA es del 46,7% pudiendo afectar en mayor medida estos efectos hemodinámicos del propofol.

Casal RF et al<sup>47</sup> comparando sedación moderada o anestesia general durante EBUS, encuentra la hipotensión más frecuente en el grupo de anestesia general, siendo común en la fase de inducción, y la hipertensión más frecuente en el grupo de sedación moderada con midazolam y fentanilo, al igual que otros estudios donde asocian ketamina a la sedación con propofol<sup>182,239</sup>.

Otros estudios en fibrobronoscopias como el de Lo Y et al<sup>124</sup> con una duración de 25 minutos de media, compara propofol guiado por BIS 65-75 con midazolam guiado clínicamente para una sedación moderada, considerando hipotensión una PAM < 60 mmHg o una PAS < 90 mmHg, encuentra lógicamente porcentajes menores de hipotensión al aplicar estos criterios, siendo en el grupo propofol de 4,5% y de 7,4% y en el grupo midazolam de 1,6% y de 4,4% respectivamente, sin diferencias en ambos

grupos. Fluchter O et al<sup>127</sup> compara propofol guiado por BIS 70-85 o clínicamente OAA/S 2-4 (sedación menos profunda, con dosis menores de propofol) y encuentra hipotensión significativa que requirió soporte hemodinámico en un 5% y un 7.5% respectivamente, sin encontrar diferencias significativas. GrendeimeierP et al<sup>265</sup> en la sedación durante fibrobronoscopias con dosis medias de 200 mg de propofol también, encuentra mayores porcentajes de hipotensión, un 37% de PAS<20% de la basal y un 15,4% de PAS<90 mmHg, quizá unos porcentajes comparables a nuestro estudio, si bien la duración y la dosis media de propofol es menor.

En endoscopias digestivas avanzadas Jensen JT et al<sup>160</sup> y Wheirmann T et al<sup>247</sup> encuentran una incidencia de hipotensión del 26% (<20%PAS) y del 48% (PAS<90 mmHg) respectivamente y asocian una mayor incidencia a la mayor duración del procedimiento por la necesidad de mayores dosis totales de propofol. El Chaffic et al<sup>252</sup> en 757 endoscopias digestivas no urgentes con sedación con propofol, o midazolam y fentanilo reporta varios grupos de variaciones tensionales mostrando un descenso del 10-19% en un 26% y del 20-29% en un 25% de los pacientes, llegando a disminuir del 30-39% en un 14% de los pacientes. Analiza que de media la PAS disminuye un 7.3% y la PAD un 5.6%. Estos cambios se resolvieron espontáneamente en todos los casos y ninguno requirió agentes farmacológicos o el cese del procedimiento. No encuentra correlación con la duración del procedimiento pero sí una asociación entre la caída de la PAD y el grado de profundidad de la sedación. Como vemos en este estudio se observan también porcentajes equiparables de hipotensión con el mostrado en el nuestro, aunque la significación clínica tampoco es importante.

### **3.7.2. Bradicardia**

Aparece en un 30% de los pacientes, con una frecuencia relativa dentro de todos los EA del 9,9%. El porcentaje de bradicardia es similar en ambos grupos, un 31,1% BIS y un 28,9% en el no BIS. La bradicardia está relacionada con el menor aumento de la FC del propofol y a la asociación de remifentanilo.

Estos datos coinciden con el estudio de El Chaffic et al<sup>252</sup> donde encuentra un 15% de bradicardia siendo ésta mayor si la duración del procedimiento es mayor.

### **3.8 Influencia del BIS en la URPA**

De los 71 pacientes (78,9%) que presentaron algún EA recogidos en la URPA, 38 de ellos pertenecía al grupo no BIS y 33 al BIS no observando diferencias significativas, pero con diferencias estadísticamente significativas en el número medio de EA en los pacientes del grupo no BIS, que fue de 1,42 frente a 1,02 en el grupo de pacientes



monitorizados ( $p= 0,036$ ). Los EA más frecuentes fueron tos, dolor de garganta y dolor de tórax.

El número de pacientes que recordaron “poco” la prueba fue de 2 pacientes en el grupo BIS y otros 2 en el grupo no BIS sin diferencias significativas. Glass PS et al<sup>266</sup> encuentra ausencia de recuerdo con BIS de 70 pero puede haber recuerdo con cifras de 50, aunque generalmente la pérdida de recuerdo (<10%) ocurre con valores BIS entre 75 y 80. Flaishon R et al<sup>267</sup> no encuentra ningún paciente consciente por debajo de 65. Los valores BIS entre 65 y 80 definen una aceptable pérdida de información consciente y recuerdo durante la sedación<sup>78</sup>. También como se ha visto en numerosos estudios<sup>72,98,99,101,102,103,104</sup> si se asocia el propofol con opiáceos y/o midazolam, la ausencia de recuerdo se produce con niveles de BIS de 68 y 75.

### **3.9 Satisfacción**

Todos los pacientes excepto 1 en el grupo BIS y otro en el grupo no BIS repetirían el procedimiento, siendo la satisfacción global del 98% con este grado de sedación moderada resaltando que no han estado conscientes durante la exploración, y que encontraron el momento de la anestesia local previa al procedimiento y la sedación el recuerdo más molesto. Sazak H et al<sup>239</sup> también encuentra un nivel de satisfacción del 99% con niveles de sedación profundos.

En el estudio de Yamamoto S et al<sup>268</sup> se relaciona la satisfacción de los pacientes durante la fibrobroncoscopia con unos valores 75-85 de BIS durante la sedación con midazolam. Encuentran el dolor de garganta como un factor de disatisfacción recomendando asociar un analgésico durante la fibrobroncoscopia.

En nuestro estudio la sedación es moderada según criterios BIS pero no es consciente en la mayoría de los casos, sin embargo otros estudios reportan niveles similares de satisfacción con menores grados de sedación aunque el tiempo de realización es menor. Así, Steinfort DP, Irving LB<sup>51</sup> en 41 pacientes con combinaciones variables de agentes sedativos incluyendo propofol, para una sedación consciente en la mayoría de los casos, encuentra una satisfacción del 98% y Jeyabalan A y Medford ARL<sup>235</sup> también reportan una satisfacción del 87% con sedación consciente. Finalmente Casal et al<sup>47</sup> ha encontrado similar satisfacción en cuanto a la repetición del procedimiento con anestesia general y con sedación moderada, aunque algún paciente no toleró el procedimiento requiriendo anestesia general.

En este estudio se valoró igualmente la tolerancia por parte de los pacientes con una escala numérica variando de 0 (totalmente molesta) a 10 (totalmente confortable),

encontrando una media en el grupo BIS de 9,53 y en el grupo no BIS 8,78 con diferencias significativas.

### **3.10. Grado de dificultad del endoscopista**

Los endoscopistas también valoraron la realización del procedimiento con una escala numérica de 0 (muy dificultosa) a 10 (muy fácil). Se encontró una valoración por parte de los endoscopistas de 8 en el grupo no BIS y de 8,4 en el grupo BIS sin diferencias entre ambos grupos, pero con un alto grado de facilidad en la realización de la exploración. No se tuvo que interrumpir o suspender ningún procedimiento.

En el estudio de Vila E et al<sup>53</sup> en 90 pacientes bajo EBUS con sedación con propofol y remifentanilo, en 37 casos la satisfacción del neumólogo es excelente y buena en 42 casos, mostrando igualmente una alta aceptación. El estudio de Jensen JT et al<sup>160</sup> con sedación con propofol también valora las condiciones de trabajo durante el EBUS obteniendo una puntuación de 7,6 en la escala numérica de 0 a 10.

# CONCLUSIONES

1. Durante la sedación con propofol y remifentanilo para EBUS los pacientes monitorizados con BIS presentaron menor consumo de propofol.
2. El tiempo desde el final de la sedación hasta la respuesta verbal fue menor en el grupo BIS.
3. El BIS presenta mejor correlación con la escala clínica MOAA/S que con la concentración en el sitio efecto del propofol.
4. El grupo de pacientes en los que se utilizó la monitorización BIS para su sedación tuvieron menos efectos adversos durante el EBUS, siendo estadísticamente significativos la desaturación, la bradipnea y la hipotensión. La tos fue menor en el grupo BIS en valores absolutos.
5. En la URPA presentaron menor número de efectos adversos los pacientes que se había guiado su sedación con la monitorización BIS.
6. Los pacientes del grupo BIS presentaron una mayor tolerancia del procedimiento.

# ANEXOS

## ANEXO 1: ABREVIATURAS

ACV	Accidente Cerebro Vascular
ACXFA	Arritmia completa por fibrilación auricular
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectral index, índice Biespectral
BTS	British Thoracic Society
CAM	Concentración Alveolar Mínima
Ce	Concentración en el lugar efecto (cerebro)
Cl	Aclaramiento
Cp	Concentración plasmática
Cp50/Cp95	Concentración plasmática que produce un efecto clínico en el 50%/95% de los pacientes
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CPCP	Carcinoma pulmonar de células pequeñas
CPNP	Carcinoma pulmonar de células no pequeña
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CSHT	Context Sensitive Half Time/ Vida media sensible al contexto
CVF	Capacidad Vital Forzada
DSC	Convertidor digital de la señal
DT	Desviación típica
EA	Efecto Adverso
EBUS-TBNA	Endobronquial-guided ultrasound transbronchial needle aspiratiion. Ultrasonografía endobronquial con punción-aspiración en tiempo real
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESA	Sociedad Europea de Anestesiología y Reanimación
ETCO2	End tidal CO2/ Dióxido de carbono al final de la espiración
EUS-FNA/USED	Endoscopic ultrasound scanning-fine needle aspiration biopsy Ultrasonografía endoscópica digestive
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Food and Drug Administration/ Agencia de Alimentos y Medicamentos
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
GABA	Acido Gamma-aminobutírico
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer. Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón
ICS	Indice de calidad de la señal
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la Angiotensina
IMC	Indice de Masa Corporal
K	Constantes de velocidad de distribución
K10	Constante de eliminación renal
Ke0	Constante de eliminación desde el sitio efecto
LPM	Latidos por minuto
MAF	Mascarilla de alto flujo
MOAA/S.OAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness Sedation Scale. Escala de sedación y vigilancia evaluada por el observador
NAPS	Nurse- Administered Propofol Sedation
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence. Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica
NMDA	N-metil-D-aspartato
ORL	Otorrinolaringología
PA/S/D/M	Presión Arterial /Sistólica/Diastólica/ Media
PAAF	Punción aspirativa con aguja fina

PaO2	Presión arterial de oxígeno
PET	Tomografía de Emisión de Positrones
RI	Rango intercuartílico
ROSE	Rapid on site cytopathologic examination
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SEDAR	Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación
SEPAR	Sociedad Española
SNC	Sistema Nervioso Central
spO2	Saturación periférica de oxígeno
T1/2 Ke0	Tiempo en que la concentración en el sitio efecto alcanza el 50% de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante
TAC	Tomografía Computarizada
TCI	Target Controlled Infusion, Infusión controlada por objetivo
TEMLA	Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. Linfadenectomía mediastínica transcervical
TIVA	Anestesia Total Intravenosa
TNM	Tumor primario, Ganglio linfático regional, Metástasis a distancia
TS	Tasa de supresión
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
URPA	Unidad de Recuperación Postanestésica
V1	Compartimento central
V2	Compartimento de alta vascularización
V3	Compartimento de baja vascularización
VAMA	Cánula orofaríngea Valentín Madrid
VAMLA	Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy. Linfadenectomía mediastínica asistida por video
Vc	Volumen central
VEMS	Volumen Espiratorio Máximo en el primer Segundo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

## ANEXO 2: TABLAS

Tabla	Nombre	Pag.
1	Clasificación ganglionar mediastínica de la AJCC-UICC y método diagnóstico adecuado	15
2	Estaciones ganglionares accesibles y rendimiento diagnóstico de la mediastinoscopia y la videotoracosocopia (adaptado de Toloza et al	16
3	Nivel de sedación. Modificado de American Society of Anesthesiologists (ASA)	25
4	Escala de Ramsay modificada	26
5	Escala MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale).	27
6	Relación nivel sedación ASA con la escala de de Evaluación de Alerta /Sedación OAA/S	27
7	Escala de índice biespectral (BIS)	30
8	Clasificación de la situación física según el ASA	32
9	Escala de Aldrete modificada	35
10	Regímenes de infusión de propofol para sedación-anestesia	45
11	Dosis recomendadas y modos de administración del remifentanil en varias aplicaciones clínicas	53
12	Variables demográficas, comorbilidad y respiratorias	63
13	Variables hemodinámicas, respiratorias, de alerta, farmacológicas en los nueve momentos de la prueba	64
14	Variables de tiempos y dosis de fármacos	64
15	Posibles efectos adversos a recoger en los nueve momentos de la prueba	64
16	Medidas utilizadas si desaturación menor de 90% en los nueve momentos de la prueba	65
17	Efectos adversos en URPA, alta a domicilio y valoración por endoscopista	65
18	Motivos de indicación de la prueba	68
19	Estadísticos de variables sociodemográficas y respiratorias	69
20	Estadísticos de los diferentes tiempos de realización de la prueba	70
21	Estadísticos de las dosis totales y por peso de los diferentes fármacos usados durante la prueba	70
22	Estadísticos (media y DT) de las variables variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba	70
23	Presión arterial sistólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	71
24	Presión arterial diastólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	72
25	Presión arterial media. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	72
26	Frecuencia cardiaca. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	72
27	Saturación de oxígeno. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	72
28	End tidal de CO <sub>2</sub> . Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	72
29	Frecuencia respiratoria. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	72
30	Escala MOAAS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	73
31	Escala BIS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	73
32	Concentración plasmática de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	73
33	Concentración efecto de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	73
34	Dosis de remifentanilo. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas	73
35	Correlaciones entre concentraciones efecto de propofol y nivel de BIS en los diferentes momentos	74
36	Correlaciones entre el nivel de MOAAS y el nivel de BIS en los diferentes momentos	74
37	Número total de EA recogidos en cada uno de los nueve momentos de la prueba	75
38	Nº EA totales	76
39	Número total de medidas aplicadas frente a la desaturación en cada uno de los nueve momentos	77
40	Estadísticos del número de EA en función de sexo, edad recodificada, fumador, obesidad, SAOS y ASA	77
41	Correlación entre duración de la prueba y la saturación basal de oxígeno con el número de EA	78
42	Estadísticos de la tolerancia del paciente y dificultad del endoscopista en la realización de la prueba	78
43	Variables demográficas y grupo de sedación	79
44	Motivos generales de solicitud de la prueba y grupo de sedación	79
45	Motivos específicos de solicitud de la prueba y grupo de sedación	80
46	Estadísticos de variables sociodemográficas y respiratorias en función del grupo	80
47	Variables comorbilidad según grupo de sedación	80
48	Estadísticos de los diferentes tiempos de realización de la prueba según grupo de sedación	81
49	Estadísticos de las dosis totales y por peso de los fármacos usados durante la prueba según grupo	81
50	Estadísticos (media y DT) de las variables variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y	82



<b>Tabla</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pag.</b>
	farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba según grupo	
51	Valores p de las variables variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba según grupo	82
52	Presión arterial sistólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	83
53	Presión arterial diastólica. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	83
54	Presión arterial media. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	84
55	Frecuencia cardiaca. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	84
56	Saturación de oxígeno. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	84
57	End tidal de CO2. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	85
58	Frecuencia respiratoria. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	85
59	Escala MOAAS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	85
60	Escala BIS. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	86
61	Concentración plasmática de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	86
62	Concentración efecto de propofol. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	86
63	Dosis de remifentanilo. Valores p entre las nueve medidas repetidas registradas según grupo	87
64	Correlaciones entre concentraciones efecto de propofol y nivel de BIS según grupo de sedación	87
65	Comparación de la presencia de algún EA durante la prueba y grupo de sedación	88
66	Número total de EA recogidos en cada uno de los nueve momentos de la prueba según grupo de sedación	88
67	Distribución del total de de cada uno de los tipo de EA durante de la prueba en función del grupo	88
68	Número de pacientes y suma de accesos de tos según el número de accesos de tos y grupo de sedación	89
69	Medidas frente a la desaturación y grupo	90
70	Número total de medidas aplicadas frente a la desaturación en cada uno de los nueve momentos y grupo	90
71	Número total de medidas aplicadas frente a la desaturación y grupo de sedación	90
72	Porcentaje de pacientes en los que ocurre lo siguiente durante la estancia en URPA	91
73	Estadísticos de la tolerancia del paciente según grupo de sedación	91
74	Estadísticos en la dificultad del endoscopista en la realización de la prueba según grupo de sedación	91

### ANEXO 3: FIGURAS

Figura	Nombre	Pag.
1	Mapa de las estaciones ganglionares adaptado de Mountain y Dresler	14
2	Algoritmo de estadificación en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón	17
3	Ilustración esquemática mostrando las regiones más importantes que pueden alcanzarse por EUS y EBUS	20
4	Esquema del modelo tricompartmental utilizado para infusiones controladas por objetivo	46
5	Esquema de desarrollo de la tesis	61
6	Resumen de la distribución de los pacientes	68
7	Distribución de las comorbilidades en todos los pacientes	69
8-19	Variables hemodinámicas, respiratorias, sedación y farmacológicas en los nueve tiempos identificados durante la prueba	71
20	Gráfico de dispersión entre los valores de Ce de propofol y el grado de BIS en las órdenes verbales	74
21	Porcentaje de pacientes en función del número de EA durante la prueba	75
22	Distribución de los EA durante la prueba	75
23	Distribución de los EA totales durante la prueba	76
24	Porcentaje de pacientes en función el número de accesos de tos	76
25	Porcentaje de pacientes en función de presentar medidas frente a desaturación	76
26	Porcentaje de pacientes a los que se aplica cada medida	77
27	Porcentaje de pacientes en función del número de EA en URPA	78
28	Porcentaje de pacientes en los que ocurre lo siguiente durante la estancia en URPA	78
29	Dificultad del endoscopista en la realización de la prueba	79
30	Variables comorbilidad según grupo de sedación	80
31-42	Variables en función del tiempo y el grupo de sedación	82-83
43	Distribución de los EA en la prueba según grupo	88
44	Porcentaje de pacientes en función del número de medidas aplicadas frente a la desaturación y grupo de sedación	89
45	Medidas frente a desaturación y grupo	90
46	Porcentaje de pacientes en función del número de EA en URPA	90
47	Porcentaje de pacientes en los que ocurre lo siguiente durante la estancia en URPA	91
48	Dificultad del endoscopista en la realización de la prueba según grupo de sedación	91

## **ANEXO 4. DEFINICIÓN DE VARIABLES.**

### **Etapa basal**

Se registrarán los siguientes datos de la evaluación preoperatoria realizada previamente en la consulta preanestésica:

**Edad:** medida en años desde el nacimiento.

**Sexo:** hombre o mujer.

**ASA**, estado físico según la American Society of Anesthesiologists

-I: paciente sin alteración orgánica, bioquímica o psiquiátrica diferente del proceso localizado que es subsidiario de la cirugía/prueba en este caso. Paciente sano

-II: paciente que sufre alguna alteración leve o moderada sistémica que no produce incapacidad o limitación funcional (diabetes ligera, hipertensión sistémica leve-moderada)

-III: paciente que sufre una alteración o enfermedad severa de cualquier causa, que produce limitación funcional definida, en determinado grado (diabetes severa con repercusión vascular, insuficiencia respiratoria en grado moderado o severo...)

### **Las enfermedades asociadas valorando el ASA**

#### **Enfermedades Respiratorias:**

-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): tipo bronquitis crónica o enfisema pulmonar, diagnosticados por espirometría: cociente FEV1/CV <70% y test broncodilatador (-).

-Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS): estudio de polisomnografía positivo. Ausencia de volumen corriente durante más de 10 segundos, con hipoventilación superior al 50% y saturación arterial de oxígeno inferior al 90%.

-Asma bronquial: diagnosticada por espirometría, con un cociente FEV1/CV >70% y test broncodilatador (+).

-Enfermedades pulmonares restrictivas: diagnosticadas por espirometría con un cociente FEV1/CV >80%

Se registrará si el paciente es tosedor habitual.

#### **Enfermedades Cardiovasculares:**

-Hipertensión arterial (HTA): cifras de TA superiores a 140/90 en tres determinaciones separadas por una semana.

-Cardiopatía isquémica; tipo angor o IAM certificados electrocardiográficamente, mediante ergometría, ecocardiograma de estrés o gammagrafía.

-Insuficiencia cardíaca: pacientes con fracción de eyección <55%.

#### **Hábitos tóxicos:**

-Alcohol: certificando si es consumidor ocasional o habitual y en tal caso el número de gramos de alcohol consumidos por día. En el caso de ser exconsumidor se verificará el tiempo sin consumir, el tiempo que estuvo consumiendo y la cantidad.

-Tabaco: registrando si es fumador actualmente, con número de paquetes por año o si es exfumador más de tres meses o menos, indicando también el número de paquetes por año.

-Drogas: tipo de droga y cantidad consumida.

#### **Enfermedades Renales:**

-Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <75 ml/min.

-Otras: Glomerulonefritis, trastornos túbulo-intersticiales, enfermedades vasculares renales.

#### **Enfermedades Hematológicas:**

-Anemia: pacientes con hemoglobina <12g/dl.

#### **Enfermedades Neurológicas:**

-Demencia: con mini mental test <24.

-Accidente cerebro-vascular (ACV): con repercusión clínica superior a 24 h y diagnóstico por imagen TAC/RMN.

-Otras: trastornos extrapiramidales, enfermedades por alteración de la mielina, epilepsia, neuropatías mielopáticas, enfermedades de la placa motora.

#### **Enfermedades Digestivas:**

-Hepatitis crónica: de origen vírico, alcohólico o farmacológico.

-Cirrosis hepática: diagnosticada anatomopatológicamente.

-Otras.: Gastropatías, trastornos motores del esófago, enfermedades inflamatorias del esófago, enfermedad inflamatoria intestinal, Sd malabsorción intestinal, pancreatitis.

### **Enfermedades Endocrinológicas:**

-Diabetes mellitus: glucemia plasmática en ayunas > o igual a 126 mg/dl o > a 200 mg/dl objetivada en cualquier momento del día

-Hiperlipemia: colesterol total >200 mg/dl o colesterol LDL > 130 mg/dl corroboradas en dos determinaciones separadas por 3 semanas

-Otras: hiper/hipotiroidismo, enfermedades de la hipófisis, o el hipotálamo, enfermedades de las suprarrenales, hiper/hipocalcemia, tumores carcinoides, trastornos de la diferenciación y desarrollo sexual.

**Fibroendoscopia previa:** se registrará si se ha realizado previamente.

**Grado de ansiedad I:** previa a la realización de la prueba mediante **escala numérica de 0 a 10** (0, totalmente relajado, 10 muy tenso).

### **Etapa durante la realización del EBUS-TBNA**

**Variables hemodinámicas:** PAS, PAD, PAM en los tiempos descritos en la hoja de recogida de datos

**Variables respiratorias:** FR, SPO2, ETCO2 en los mismos tiempos

**Escala de alerta/sedación MOAA/S (Modified observer's assessment of alertness/sedation scale)**

Escala modificada de alerta sedación del observador (MOAA/S)

<b>Respuesta/sedación</b>	<b>Puntuación:</b>
Agitado	6
Respuesta rápida a la llamada en tono normal	5
Respuesta letárgica a la llamada en tono normal	4
Respuesta solo a la llamada en voz alta o repetida	3
Respuesta solo a estímulo físico suave	2
No respuesta a estímulo físico suave	1
No respuesta a estímulo físico intenso	0

**Nivel BIS:** varía de 0 (silencio eléctrico) a 99 (totalmente despierto), considerando entre 60-80 el nivel objetivo de este estudio.

**Concentración efecto y plasmática de propofol** en los diferentes registros

**Dosis de perfusión intravenosa de remifentanilo**

**Tiempo desde inicio de la sedación hasta pérdida de contacto verbal**

**Tiempo desde final de sedación hasta respuesta verbal**

**Tiempo desde final de sedación a nivel BIS>90**

**Dosis total de propofol**

**Dosis total de remifentanilo**

**Dosis total de Lidocaína al 2%**

**Efectos adversos observados durante la realización del EBUS-TBNA en los registros (en los 9 tiempos)**

**Respiratorios:**

-Tos.

-Necesidad de aspiración oral de secreciones.

-Desaturación arterial:  $spO_2 < 90\%$  mayor de 1 minuto y tratamiento aplicado hasta su resolución: levantar mandíbula, mascarilla alto flujo,  $O_2$  a 15 lpm, cánula VAMA, CPAP, intubación.

-Hipercapnia  $ETCO_2 > 55$  mmHg.

-Frecuencia respiratoria  $< 8$  respiraciones por minuto.

**Cardiovasculares:**

-Hipotensión arterial:  $< 20\%$  PAM de la basal.

-Hipertensión arterial:  $> 20\%$  PAM de la basal.

-Bradicardia: Disminución de 15 latidos por minuto de la basal

-Taquicardia: Aumento de 30 latidos por minuto de la basal

-Fibrilación auricular

-Otras arritmias

-Hemorragia

-Parada cardíaca

**Presencia de rigidez muscular**

**Imposibilidad de realización de la prueba**

### **Etapa en la URPA**

Se registrarán las siguientes variables:

-Dolor de garganta

-Dolor en el tórax

-Tos

-Sensación de falta de aire

Se realizarán las siguientes preguntas de satisfacción al paciente: al cabo de 60 minutos de su estancia en URPA:

-Recuerdo de la prueba con una escala de 3 puntos no, si poco, si bastante

-Repetiría la prueba en caso necesario

**ANEXO 5. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS.**

# PEGATINA

Fecha nac	Sexo	ASA	Peso	Talla	SatO2	O2(s/n)	VEMS	CVF
Tabaco(s/n)	Tipo de fumador*							
Tos (s/n)	SAOS(s/n)	Escala SAOS**	Fibr prev (s/n)	Ansiedad (0-10)				

\*Tipo de fumador: 1(nunca fumador), 2(exfumador >3meses), 3(exfumador <=3meses), 4(fumador <10c/d), 5 (fumador>=10 c/d)

\*\*Escala SAOS: según índice Apnea/Hipopnea.

Comenzar Propofol Ce 1 microg/ml y subir 0,3 microg/ml / 1 min  
 Remifentanilo 0,04 microg/kg/min salvo >70 años y > ASA 3 : 0.02  
 hasta grado de sedación OAAS de 2 a 3(<=3).

Variables	Basales	1-5 min	5-10 min	Fibro in	punción	30 min	60 min	Fibro out	Ordenes verbales
PAS									
PAD									
PAM									
FC									
SPO2									
ETCO2									
FR									
MOAA/S									
BIS									
Cp/Ce PROPOF									
REMI (mg/kg/min)									

	Minutos	BIS	Cp	Ce	Prop.(mg)
Tiempo inicio sedación –pérdida contacto verbal					
Tiempo final sedación despertar (respuesta verbal)					
Tiempo final sedación a bis>90					
Duración sedación/prueba					

	Dosis
Dosis total propofol (mg)	
Dosis total remifentanilo (ml)	
Dosis lidocaina	



## EPISODIOS ADVERSOS

Variables	Basal	1-5	5-10	Fibro in	punción	30min	60min	Fibro out	orden verb
Tos (s/n)									
Si tos: nº de accesos de tos									
Aspiración oral									
Desaturación <90**									
Levantar mandibula									
Mascarilla alto flujo									
VAMA									
CPAP									
Intubación									
Suspensión									
Frec resp. <8/min									
Hipotensión >20%									
Hipertensión									
Bradicardia <45 lpm									
Taquicardia									
Fibrilación auricular									
Otras arritmias									
Hemorragia									
Parada cardiaca									
Rigidez muscular									
Imposibilidad/dificultad para realizar la prueba									

## URPA

Dolor garganta	No	Si	
Dolor tórax	No	Si	
Tos	No	Si	
Sensación falta de aire/disnea	No	Si	
Recuerdo de la prueba	No	Si poco	Si bastante
Repetiria en caso necesario	No	Si	
Tolerancia global 0 (inconfortable) 10 (confortable)			
Alta al domicilio	No	Si	

## ENDOSCOPISTA

Dificultad de la exploración 0 (muy dificultosa) 10 (muy fácil )	
--	--

# BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Strohm WD, Phillip J, Hagenmüller F et al. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberoendoscope. *Endoscopy* 1980; 12: 241-44.
- <sup>2</sup> Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography in the diagnosis of pulmonary and mediastinal tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115:1899-905.
- <sup>3</sup> Goldberg BB, Steiner RM, Liu JB et al. Ultrasound-assisted bronchoscopy with use of miniature transducer-containing catheters. *Radiology* 1994; 190:233-37.
- <sup>4</sup> Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003; 58 (12): 1083-1086.
- <sup>5</sup> Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional versus endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004; 125: 322-25.
- <sup>6</sup> Yasufuku K, Chajed PN, Sekine Y et al. Endobronchial ultrasound using a new convex probe: a preliminary study on surgically resected specimens. *Oncol Resp* 2004; 11: 293-96.
- <sup>7</sup> Monsó E, Andreo F, Rosell A et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography with real-time needle aspiration for lung cancer staging. *Med Clin* 2007; 128:481-85.
- <sup>8</sup> Jett JR, Schild SE, Kesler KA et al. Treatment of small cell lung cancer; diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* .2013; 143(5)(suppl): e 400S-e419S.
- <sup>9</sup> Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-723.
- <sup>10</sup> Sánchez de Cos J, Hernández J, Jiménez MF y col. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(9): 454-465.
- <sup>11</sup> Goldstraw P, Crowley J, Chansky K et al. On behalf of the international association for the study of lung cancer international staging committee and participating institutions. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
- <sup>12</sup> Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Non invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123(I Suppl): 137S-46S.
- <sup>13</sup> Rosell A, Ginés A, Serra M, et al. Estadificación mediastínica del cáncer de pulmón en el siglo XXI: un reto de carácter multidisciplinario. *Med Clin* 2008; 130: 415-22.
- <sup>14</sup> Schüder G, Isringhaus H, Kubale B et al. Endoscopic ultrasonography of the mediastinum in the diagnosis of bronchial carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 299-303.
- <sup>15</sup> Pedersen BH, Vilmann P, Folke K et al. Endoscopic ultrasonography and real-time guide fine-needle aspiration biopsy of solid lesions in the mediastinum suspected of malignancy. *Chest* 1996; 100: 539-44.
- <sup>16</sup> Gill KR, Wallace MB. Endoscopic ultrasound and staging of non-small cell lung cancer. *Miner Med* 2007; 98: 323-30.
- <sup>17</sup> Rosell A. *Ecobroncoscopia*. ICG Marge ed. 1ª edición 2009.
- <sup>18</sup> David C. Endobronchial ultrasound (EBUS) biopsy of mediastinal lymph nodes. *Thoracic Techniques*. The Cardiothoracic Surgery Network. [http:// www. Cts-net.org/sections/clinicalresources/thoracic/expert\\_tech\\_40.html](http://www.Cts-net.org/sections/clinicalresources/thoracic/expert_tech_40.html) (25-jul-2008).
- <sup>19</sup> Vilmann P, Annema J, Clementsen. *Endosonography in bronchopulmonary disease*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2009; 23: 711-728.
- <sup>20</sup> Yasufuku K, EBUS-TBNA bronchoscopy. In: Ernst A, Herth F, editors. *Endobronchial Ultrasound: An Atlas and Practical Guide*. New York: Springer; 2009. P 119-44.
- <sup>21</sup> Hyo Jae Kang, Bin Hwangbo. Technical Aspects of EBUS-TBNA. *Tuberc Respir Dis*. 2013; 75(4): 135-39.
- <sup>22</sup> Yasufuku K. Current clinical applications of endobronchial ultrasound. *Expert Rev Respir Med*. 2010; 4(4): 491-498
- <sup>23</sup> Colt HG, Davoudi M, Murgu S. Scientific evidence and principles for the use of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration. *Expert Rev Med Devices*. 2011; 8(4): 493-513.
- <sup>24</sup> Du Rand JA, Barber PV, Goldring J et al British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011; 66 supplement 3: iii1-iii21.
- <sup>25</sup> Silvestri GA, González AV, Jantz MA et al .Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e211S-e250S.
- <sup>26</sup> Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. EBUS-TBNA for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1389-96.
- <sup>27</sup> Eapen GA, Shah AM, Lei X et al. Complications, consequences, and practice patterns of EBUS-TBNA: results of the AQuiRE registry. *Chest* 2013; 143: 1044-53.
- <sup>28</sup> Von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration* 2014. (Epub ahead of print).
- <sup>29</sup> Du Rand IA, Blaikley J, Booton R et al. Summary of the British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2013; 68: 786-787 desarrolladas en *Thorax* 2013; 68 (suppl 1); i1-i44. Accredited by NICE.

- <sup>30</sup> Flandes Aldeyturriaga J, Navio Martín P, Alonso Plasencia M. Guía Neumomadrid para sedación en broncoscopia. *Revista de Patología Respiratoria* 2010; 13(supl 1): 14-19.
- <sup>31</sup> Pickles J, Jeffrey M, Datta A, et al. Is preparation for bronchoscopy optimal? *Eur Respir J* 2003; 22: 203-206.
- <sup>32</sup> Poi PJ, Chuah SY, Srinivas P et al. Common fears of patients undergoing bronchoscopy. *Eur Resp J* 1998; 11(5): 1147-1149.
- <sup>33</sup> Rees PJ, Hay JG, Webb JR. Premedication for fiberoptic bronchoscopy. *Thorax* 1983; 38 (8): 624-627
- <sup>34</sup> Gomm SA, Jones M, Hilton AM, et al. Comparison of rigid and fiberoptic bronchoscopy: the patients view. *Thorax* 1990; 45: 333P.
- <sup>35</sup> Palayew M, Dajezman E, Klebansky W et al. Perception of discomfort by patients, physician and respiratory technicians during flexible bronchoscopy. *J Bronchol* 2004; 11: 17-21.
- <sup>36</sup> Williams TJ, Nicoulet I, Coleman E, et al. Safety and patient acceptability of intravenous midazolam for the fibre optic bronchoscopy. *Respir Med* 1994; 88 (4): 305-308.
- <sup>37</sup> Sarkiss M, Kennedy M, Riedel B et al. Anesthesia technique for EBUS fine needle of mediastinal lymph node. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 892-6.
- <sup>38</sup> Tournoy KG, Bolly A, Aerts JG et al. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 1329-35.
- <sup>39</sup> Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y et al. Real-time EBUS-TBNA of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126: 122-8.
- <sup>40</sup> Nakajima T, Yasufuku k. The techniques of EBUS-TBNA. *Innovations*. 2011; 6(1): 57-64.
- <sup>41</sup> Kurimoto N, Fielding D, Musani A, editors. *Endobronchial ultrasonography*. Chistester: Wiley-Blackwell;3011.
- <sup>42</sup> Houiste C, Louérat C, Nesme P, et al. Sédation consciente par KALINOX versus placebo dans la fibroscopie bronchique : résultats d'une étude pilote en ouvert. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 82
- <sup>43</sup> Doudadi Y, Dayen C, Lachkar S. Endobronchial ultrasound (EBUS): The state of art. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 475-490.
- <sup>44</sup> Doudadi Y, Bentayeb H, Malinowski S, et al. Anaesthesia for bronchial echoendoscopy: experience with laryngeal mask. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 37-41.
- <sup>45</sup> Yarmus LB, Akulian JA, Gilbert C. Comparison of moderate versus deep sedation for endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (2): 121-126.
- <sup>46</sup> Kennedy MP, Shweihat Y, Sarkiss M, Eapen GA. Complete mediastinal and hilar lymph node staging of primary lung cancer by endobronchial ultrasound: moderate sedation or general anesthesia? *Chest* 2008; 134(6): 1350-1351.
- <sup>47</sup> Casal RF, Lazarus DR, Noguera-González G et al, Randomized trial endobronchial ultrasound-guided tranbronchial needle aspiration under general anesthesia versus moderate sedation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; Jan 9 (Epub ahead of print).
- <sup>48</sup> Hsia DW, Jensen KW, Currant-Everett D et al. Diagnosis of lung nodules with peripheral/radial endobronchial ultrasound guided transbronchial biopsy. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2012; 19(1): 5-11.
- <sup>49</sup> Herth FJ, Eberhard R, Vilman P et al. Real-time EBUS-TBNA for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795-8.
- <sup>50</sup> Varela-Lema L, Fernandez Villar A, Ruano- Ravina A. Effectiveness and safety of EBUS-TBNA: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33: 1156-64.
- <sup>51</sup> Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during EBUS-TBNA performed under conscious sedation. *Respir Care* 2010 55(6): 702-6.
- <sup>52</sup> Goyal G, Pisani MA, Murphy TE et al. Advanced Diagnostic bronchoscopy using conscious sedation and the laryngeal nerve block: tolerability, thoroughness, and diagnostic yield. *Lung*. published on line 28 June 2014.
- <sup>53</sup> Vila E, Mases A, Vela E, Moltó L, et al. Sedación con propofol y remifentanilo para la ultrasonografía endobronquial con punción-aspiración en tiempo real. *Rev Colom Anesthesiol* 2013; 41(2): 120-6.
- <sup>54</sup> Lee HJ, Haas AR, Sterman DH et al. Pilot randomized study comparing two techniques of airway anaesthesia during curvilinear probe endobronchial ultrasound bronchoscopy (CP-EBUS). *Respirology* 2011; 16: 102-106.
- <sup>55</sup> Gross JB, Bailey PL, Connis RT et al. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-17.
- <sup>56</sup> Continuidad en la profundidad de la sedación: definición de anestesia general y niveles de sedación/analgesia (aprobado por el Consejo de Delegados de la ASA el 13 de Octubre de 1999 y corregido el 27 de Octubre de 2004).
- <sup>57</sup> Cohen L B, Delege MH, Aisenberg J et al. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007; 133: 675-701.
- <sup>58</sup> Ramsay MAE, Savage TM, Simpson BRJ et al. Controlled sedation with alphaxolone/alphadolone. *Br J Med* 1974; 2: 656-9.
- <sup>59</sup> Hansel-Flasche J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994; 22: 732-33.
- <sup>60</sup> Chernick DA. Validity and reliability of the OAA/S study with iv midazolam *J Clin Psychofarmacol* 1990; 10: 244-51.

- <sup>61</sup> Avramov MN, White P. Methods for monitoring the level of sedation. *Crit Care Clinics* 1995; 11(4): 803-26.
- <sup>62</sup> Singh H. Bispectral index monitoring during propofol-induced sedation and analgesia *Eur J Anesthesiol* 1999; 16; 31-6.
- <sup>63</sup> Karan SB, Bailey PL. Update and review of moderate and deep sedation. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004(14): 289-312.
- <sup>64</sup> Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, et al. Visual EEG analysis to measure depth of anesthesia. Comparison with an automatic classification. *Anesthesiology* 1999 (3A): 470.
- <sup>65</sup> Rampil IJ. A primer for EEG signals processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89 (4): 980-1002.
- <sup>66</sup> SighJS, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis of the electroencephalogram. *J Clin Monit*. 1994; 10: 392-404.
- <sup>67</sup> Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1336-44.
- <sup>68</sup> Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America*. 2001; 19(4): 947-66.
- <sup>69</sup> Sennholz. Bispectral analysis technology and equipment. *Minerva Anesthesiol*; 2000; 66: 368-8.
- <sup>70</sup> Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiol* 1997; 86 (3): 613-9.
- <sup>71</sup> Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847.
- <sup>72</sup> Iselin-Chaves I A, Flaishon R, Sebel PS et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg*. 1998; 87: 949-955.
- <sup>73</sup> Kears L, Rosow C, Sebel P et al. The bispectral index correlate with sedation hypnosis and recall: comparison using multiple agents: *Anesthesiology* 1995; 83: A507.
- <sup>74</sup> Kears L, Rosow C, Zalavsky A et al. Bispectral analysis of electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88(1): 25-34.
- <sup>75</sup> Doi M, Gajraj R J, Mantzaridis H et al. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia: comparison of BIS, Spectral Edge Frequency, Median Frequency and Auditory Evoked Potential Index. *Br J Anesthesia* 1997; 78: 180-4.
- <sup>76</sup> Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF et al A multicenter study of BIS for monitoring anesthetic effects. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 84: 891-9.
- <sup>77</sup> Singh H, Sakai T, Matsuki A. Movement response to skin incision: analgesia versus BIS and 95% spectral edge frequency. *Eur J Anesthesiol* 1999; 16 (9): 610-14.
- <sup>78</sup> Johansen JW, Update on BIS. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2006; 20(1): 81-99.
- <sup>79</sup> Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: The B-aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9423): 1757-63.
- <sup>80</sup> Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 10: 1-89.
- <sup>81</sup> Bruhn J, Bouillon T W, Shafer S L. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*. 2000; 92(3): 604-8.
- <sup>82</sup> Liu SS. Effects of Bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology*. 2004; 101(2): 311-5.
- <sup>83</sup> Gan T J, Glass P S, Windsor A et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*. 1997; 87 (4): 808-15.
- <sup>84</sup> Song D, Joshi G, White PF. Titration of volatile anesthetics using BIS index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87(4): 842-8.
- <sup>85</sup> Punjasawadwong Y, Boojeungmonkol N, Phongchiewboon A,. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art N<sup>o</sup> CD003843.
- <sup>86</sup> Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl J C. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100 (1): 4-10.
- <sup>87</sup> Avidan MS, Zhang L, Burnside BA et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358 (11): 1097-108.
- <sup>88</sup> Akire M. Quantitative eeg correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89:323-333.
- <sup>89</sup> Schultz A, Grouven U, Zander I et al. Age related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 2004; 48: 27-34.
- <sup>90</sup> C. Lysakowski, N Elia, C Czarnetzki et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *BJA* 2009; 103(3): 387-93.
- <sup>91</sup> Ibrahim AE, Taraday JK & Kharaday ED. BIS monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95: 1151-1159.
- <sup>92</sup> Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt et al. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 2005; 25(5 Pt 2): 19S-27S.

- <sup>93</sup> Friedberg BL. The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index. *J Clin Anesth* 1999; 11 (1): 4-7.
- <sup>94</sup> Sakai T, Singh H, Mi WD et al. The effect of ketamine in clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43 (2): 212-6.
- <sup>95</sup> Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth&Analg* 2005; 101 (3): 765-773.
- <sup>96</sup> Kasuya Y, Govinda R, Rauch S et al. The correlation between Bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesthesia&Analgesia* 2009; 109 (6):1811-1815.
- <sup>97</sup> Kaskinoro K, Maksimow A, Långsjo J et al. Wide inter-individual variability of BIS and Spectral Entropy at loss of Consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol and sevoflurane. *Br J Anaesth* 2011; 107(4): 573-80.
- <sup>98</sup> Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, et al. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and BIS during propofol induction of anaesthesia. *BrJAnaesth* 2001; 86(4): 523-7.
- <sup>99</sup> Liu J , Singh H, White PF EEGram bispectral correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185-189.
- <sup>100</sup> Struys MM, Vereecke H, Moerman A et al. Ability of BIS, autoregressive modeling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patients responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2003; 99(4): 802-812.
- <sup>101</sup> Billard V, Gambus PL, Chamon N et al. A comparison of spectral edge, delta power, and BIS as EEG measures of alfentanil, propofol and midazolam drug effect. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1997; 61: 45-58.
- <sup>102</sup> Mi WD, Sakai T, Singh H et al. Hypnotic endpoints vs the BIS, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. *Eur J. of Anesthesiology* 1999; 16: 47-52.
- <sup>103</sup> Xu Z, Liu F, Yue Y et al. C50 for propofol-remifentanil TCI and BIS at loss of consciousness and response to painful stimulus in Chinese patients: a multicenter clinical trial. *Anesth Analg* 2009; 108(2): 478-83
- <sup>104</sup> Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE et al. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanil. A comparison with the BIS. *Br. J Anaesth* 2004; 93 (5): 645-54.
- <sup>105</sup> Leslie K, Sessler DI, Schroeder M et al. Propofol blood concentration and the BIS predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1269-1274.
- <sup>106</sup> Struys M, Mortier E, DeMey JC, et al. Correlation between propofol target blood concentration and facial electromyography, SEF, MF and Bispectral Index during sedation. *Anesthesiology* 1997; 87(3A): A174.
- <sup>107</sup> Struys M, Versichelen L, Byttebier G, et al. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998, 53: 4-12.
- <sup>108</sup> Kearse L, Rosow C, Connors P, et al. Propofol sedation/hypnosis and bispectral EEG analysis in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83 (3A): A506.
- <sup>109</sup> Milne SE, Troy A, Irwin MG. Relationship between BIS, Auditory Evoked Potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth* 2003; 90 (2): 27-31.
- <sup>110</sup> Naser Yeganeh. Correlation between BIS and predicted effect-site concentration of propofol in different levels of target concentration of propofol induced sedation in healthy volunteers. *Arch Iran Med* 2010; 13 (2): 126-34.
- <sup>111</sup> Weaver CS, Hauter W, Duncan CE et al. An assessment of the association of BIS with 2 clinical sedation scales for monitoring depth of procedural sedation. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 918-24.
- <sup>112</sup> Gill M, Green SM, Krauss B. A study of the BIS during Procedural sedation and analgesia in the emergency department. *AnnEmerg Med* 2003; 41: 234-41.
- <sup>113</sup> Iannuzzi E, Iannuzzi M, Viola G et al. BIS-AAI and clinical measures during propofol target controlled infusion with Schnider's pharmacokinetic model. *Minerva Anesth* 2007; 73: 1081-85.
- <sup>114</sup> Frenzel D, Greim CA, Sommer C, et al. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? *Intensive Care Med* 2002; 28: 178-83.
- <sup>115</sup> Rikert PR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the sedation agitation scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1325-29.
- <sup>116</sup> Sandler NA, Hodges J, Sabino M. Assessments of recovery in patients undergoing intravenous conscious sedation using BIS. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 59:603-611.
- <sup>117</sup> Miner JR, Bachman A, Kosman L et al. Utility of BIS in procedural sedation with propofol in the Emergency Department. *Ac Emerg Med* 2005; 12(6): 190-196.
- <sup>118</sup> Wehrmann T, Grotkamp J, Stergiou N, et al. Electroencephalogram monitoring facilitates sedation with propofol for routine ERCP: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(6): 817-24.
- <sup>119</sup> De Witt J M. Bispectral index monitoring for NAPS during upper endoscopic ultrasound: a prospective, randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*; 2008; 53: 2739-45.
- <sup>120</sup> Chen S C, Rex DK. An initial investigation of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1081-6.

- <sup>121</sup> Gambus PL, Jensen EW, Jospin M, Borrat X, Martínez Pallí G, Fernández Candil J, Valencia JF, Barba X, Caminal P, Trocóniz IF. Modeling the effect of propofol and remifentanyl combinations using an Adaptive Neuro Fuzzy Inference System (ANFIS). *Anesth Analg* 2011 Feb ; 112(2): 331-9.
- <sup>122</sup> Cases Viedma. Sedación en la broncoscopia flexible en el adulto. *Controversias. Medicina Respiratoria* 2010; 3(1):7-13.
- <sup>123</sup> Clark G, Licker M, Younossian AB et al. Titrated sedation with propofol or midazolam for FB: a randomized trial. *Eur Respir J*. 2009; 34: 1277-1283.
- <sup>124</sup> Lo Y, Lin TY, Fang YF, et al. Feasibility of BIS –guided propofol infusión for flexible bronchoscopy sedation: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2011; 6: e27769.
- <sup>125</sup> Lichtenbelth BJ, Mertens M, Vuyk J. Strategies to optimize propofol-opioid anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (9): 577-593.
- <sup>126</sup> Yoon HI, Kim JH, Lee JM, et al. Comparison of propofol and the combination of propofol and alfentanil during bronchoscopy: a randomized study. *Acta Anaesth Scand* 2011; 55: 104-109.
- <sup>127</sup> Fruchter O, Tirosh M, Carmi U et al. Prospective randomized trial of BIS of sedation during flexible bronchoscopy. *Respiration* 2014; 87(5): 388-93.
- <sup>128</sup> Kuo CH, Chen HC, Chung FT, Lo YL, Lee KY et al Diagnostic Value of EBUS-TBNA for Lung Cancer with Non-Enlarger Lymph Nodes: A Study in a Tuberculosis-Endemic Country. *PLoS One* 2011; 6: e1687
- <sup>129</sup> Depth of anaesthesia monitors-BIS, E-Entropy and Narcotrend-Compact M. NICE diagnostics guidance 6. [www.nice.org.uk/dg6](http://www.nice.org.uk/dg6).
- <sup>130</sup> American Society of Anesthesiologist Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring; a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology* 2006; 104(4); 847-64. ASA Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring: [www.ASAhq.org](http://www.ASAhq.org).
- <sup>131</sup> Knape JTA, Adriaensen H, van Aken H et al. Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anesthesiology doctors. *Eur Journal of Anesthesiology* 2007; 24: 563-567.
- <sup>132</sup> Standards for Basic Anesthetic Monitoring ( Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, and last amended on October 25, 2005).
- <sup>133</sup> Daabis M, American Society of anesthesiologist's physical status classification. *Indian J Anaesth* 55 (2): 111-5.
- <sup>134</sup> Samsoun GL, Young JR. Difficult traqueal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. 1987; 42: 487-90.
- <sup>135</sup> Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, et al. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a close claims analysis. *Anesthesiology*. 2006; 104: 228-34.
- <sup>136</sup> Practice Guidelines for preoperative Fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration. Application to Healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology* 2011; 114: 495-511.
- <sup>137</sup> Wahidi MM, Jain P, Jantz M, et al. American College of Chest Physicians Consensus Statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *Chest* 2011; 140: 1342-1350.
- <sup>138</sup> Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR et al .The upper airway during anaesthesia. *Br J Anesth* 2003; 91: 31-9.
- <sup>139</sup> Deegan PC, Mulloy E, McNicholas WT. Topical oropharyngeal anesthesia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1108-12.
- <sup>140</sup> Lobato E. Complicaciones de la sedación y monitoreo anestésico. *Rev Mexicana de Anestesiología* 2011;34(1): S254-263.
- <sup>141</sup> Vargo JJ, Zuccaro Jr G, Dumot JA et al. Automated graphic assessment of respiratory depression during therapeutic upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 826-31.
- <sup>142</sup> Nagler J, Krauss B. Capnography: a valuable tool for airway management. *Emergence Medicine Clinics of North America*. 2008; 26(4):881-97.
- <sup>143</sup> Aldrete JA. The postanesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995; 7(1): 89-91.
- <sup>144</sup> Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half- time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334-41.
- <sup>145</sup> Levin E, Ismail AM, Shaheen HT et al. Bronchoscopy: Sedation update and review of the literature. *Clin Pulm Med* 2014; 21: 225-229.
- <sup>146</sup> Putinati S, Ballerin L, Corbeta L, et al. Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy. *Chest* 1999 ; 115 : 1437-1440.
- <sup>147</sup> Cases Viedma E, Pérez Pallarés J, Martínez García MA. Et al. A randomized study of midazolam in flexible bronchoscopy. *Archivos de Bronconeumología*. 2010; 46: 302-309.
- <sup>148</sup> Rolo R, Mota PC, Coelho F et al. Sedation with midazolam in flexible bronchoscopy; a prospective study. *Rev Portuguesa De Pneumología* 2012; 18: 226-232.
- <sup>149</sup> Contoli M, Gnesini G, Artioli D, et al. Midazolam in flexible bronchoscopy premedication: effects on patient-related and procedure-related outcomes. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2013; 20: 232-240.
- <sup>150</sup> Antoniades N, Worsnop C. Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy. *Respirology* 2009; 14: 873-6.

- <sup>151</sup> Hasmoni MH, Rani MFA, Harun R, et al. Randomized-controlled trial to study the equivalence of 1% versus 2% lignocaine in cough suppression and satisfaction during bronchoscopy. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2008; 15: 78-82.
- <sup>152</sup> Stolz D, Kurer G, Meyer A et al Propofol versus combined sedation in flexible bronchoscopy: a randomized non-inferiority trial. *Eur Resp J* 2009; 34: 1024-1030.
- <sup>153</sup> Stolz D, Chhajed PN, Leuppi J et al. Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2005; 128: 1756-60.
- <sup>154</sup> Milman N, Fauschou P, Grode G, et al. Pulse oximetry during fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia in local anesthesia: frequency of hypoxemia and effect of oxygen supplementation. *Respiration* 1994; 61: 342-7.
- <sup>155</sup> José RJ, Shaefi S, Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. *Eur Respir Rev* 2013; 22(128): 106-116.
- <sup>156</sup> Öztürkt, Cakan A, Gülerce G et al. Sedation for fiberoptic bronchoscopy : fewer adverse cardiovascular effects with propofol than with midazolam. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2004; 39(10): 597-602.
- <sup>157</sup> Matot I, Kramer MR. Sedation in outpatient bronchoscopy: alfentanil-propofol versus meperidina-midazolam. *Anesthesiology* 1997; 87 Suppl(3A): A12.
- <sup>158</sup> Matot I, Kramer MR. Sedation in outpatient bronchoscopy. Topical Review. *Respir Med* 2000; 94 (12): 1145-1153.
- <sup>159</sup> Bosslet GT, Devito ML, Lahm T, Sheski FD, Mathur PN. Nurse-administered propofol sedation: feasibility and safety in bronchoscopy. *Respiration* 2010; 79(4):315-321.
- <sup>160</sup> Jensen JT, Banning AM, Clementsen P, Hammering A, Hornslet T, Vilmann P. Nurse administered propofol sedation for pulmonary endoscopies requires a specific protocol. *Dan Med J.* 2012 ; 59(8): A 4467
- <sup>161</sup> Ryu J H, Lee SW, Lee EH, Do SH, Kim CS, Kim CS. Randomized double-blind study of remifentanil and dexmedetomidine for flexible bronchoscopy. *Br J Anaeth* 2012; 108 (3): 503-11. Doi 10.1093/bja/aer400.
- <sup>162</sup> Fox BD, Kylov Y, Leon P et al. Benzodiazepine and opioid sedation attenuate the sympathetic response to fiberoptic bronchoscopy. Prophylactic labetalol gave no additional benefit. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Respir Med* 2008; 102: 978-983.
- <sup>163</sup> Ebert T J. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology* 2005; 103: 20-4.
- <sup>164</sup> Guillermo Galeotti. Farmacocinética del propofol en infusión. Artículo de formación continuada. *Revista Argentina de Anestesiología.* 2009; Volumen 87Nº 2: 154-184.
- <sup>165</sup> Pecaro BC, Houting T, Diprivan (ICI 35868, 2, 6, di-isopropylphenol), a new intravenous anesthetic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 60: 586-8.
- <sup>166</sup> Bryson HM, Bret R, Fulton and Diana Faulds. Propofol: an update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50(3): 513-559.
- <sup>167</sup> Vanlersberghe C, Camu F. Propofol. *Handb Exp Pharmacol* 2008: 227-52.
- <sup>168</sup> Steinbacher DM. Propofol. A sedative-hypnotic anesthetic agent for use in ambulatory procedures. *Anesth Prog* 2001; 48: 66-71.
- <sup>169</sup> Vuyk J, Engbers FHM, Lemmens HJM, et al Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 3-9.
- <sup>170</sup> Smith C, McEwan AI, Jhaven R et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81: 820-8.
- <sup>171</sup> Marinella MA. Propofol for sedation in the intensive care unit: essentials for the clinician. *Respir Med* 1997; 91: 505-10.
- <sup>172</sup> Dumonceau JM, Riphaut A, Aparicio JR et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anesthesiologist Guideline: Non anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy* 42: 960-74.
- <sup>173</sup> Kern SE, Xie G, White et al. A response surface analysis of propofol-remifentanil pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology* 2004; 100 (6): 1373-1381.
- <sup>174</sup> Dang D, Robinson PC, Winnicki S. The safety of flexible fiberoptic bronchoscopy and proceduralist-administered sedation: a tertiary referral centre experience. *Inter Med J* 2010; 42 (3): 300-5.
- <sup>175</sup> González R, De la Rosa Ramirez I, Maldonado Hernández A et al. Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated?. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 411-15.
- <sup>176</sup> Grendelmeier P, Tamm M, Pflimlin E et al. Propofol sedation for flexible bronchoscopy: a randomized, noninferiority trial. *Eur Respir J.* 2014; 43: 591-601.
- <sup>177</sup> eMC Summary of product characteristics. Diprivan 1% [www.Medicines.org.uk/EMC/medicine/2275/SPC/Diprivan+1](http://www.Medicines.org.uk/EMC/medicine/2275/SPC/Diprivan+1). 2012.
- <sup>178</sup> Hwang J, Jeon Y, Park HP, Lim YJ, Oh YS. Comparison of alfentanil and ketamine in combination with propofol for patient-controlled sedation during fiberoptic bronchoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005. Oct;49(9): 1334-8.
- <sup>179</sup> Schlatter L, Pflimlin E, Fehrke B et al. Propofol versus propofol plus hydrocodone for flexible bronchoscopy: a randomised study. *Eur Respir J* 2011; 38: 529-37.



- <sup>180</sup> Mertens M J, Olofsen E, Engbers FH et al. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative propofol-remifentanil interactions. *Anesthesiology* 2003; 99: 347-59.
- <sup>181</sup> Benítez I, López JL, Rodríguez I. Sedación para la realización de ecobroncoscopia lineal Reporte de un caso. *Rev Colomb Anestesiol* 2013; 4(2): 155-157.
- <sup>182</sup> Dal T, Sazak H, Tunç M et al. A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-propofol combinations used for sedation in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a prospective, single-blind, randomized study. *J Thorac Dis* 2014, 6(6): 742-751.
- <sup>183</sup> Schnider TW, Minto CF, Stanski DR, The effect compartment concept in pharmacodynamic modeling. *Anesthetic Pharmacology Review* 1994; 2: 204-213.
- <sup>184</sup> Shafer SL, Principles pharmacokinetics and pharmacodynamics. Principles and practice in Anaesthesiology. 2nd Edition. 1998 pp 1159-1210.
- <sup>185</sup> Shafer SL, Gregg KM; Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drugs concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 147-69.
- <sup>186</sup> Alaris Asena PK™ (Cardinal Heath, Alaris Products, Basingstoke, UK [www.carefusion.com](http://www.carefusion.com) Bomba de jeringa AlarisR PK manual del usuario.
- <sup>187</sup> Marsh B, White M, Morton N, et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67 (1): 41-48.
- <sup>188</sup> Leslie K et al TCI vs manually-controlled infusion of propofol for anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD006059.
- <sup>189</sup> Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil II: model application, *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33.
- <sup>190</sup> Stark RD, Binks SM, Dulka VN et al. A review of the safety and tolerance of propofol. *Postgrad Med J*. 1985; 62:575-80.
- <sup>191</sup> Hug CC, McLesskey CH, Nahrwold ML, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from 25000 patients. *Anesth Analg* 1993; 77: S21-9.
- <sup>192</sup> Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*. 1988; 35: 334-72.
- <sup>193</sup> Walder B, Tramer MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology* 2002; 58: 1327-32.
- <sup>194</sup> Vernooy K, Delhaas T, Cremer O et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm*. 2006; 3: 131-7.
- <sup>195</sup> Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89 (4 suppl.): S7-14.
- <sup>196</sup> Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83:968-75.
- <sup>197</sup> Deshwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20.
- <sup>198</sup> Hoke JF, Shulgman D, Deshwitz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 533-41.
- <sup>199</sup> Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 562-73.
- <sup>200</sup> Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I: model development. *Anesthesiology* 1997; 86(1): 10-23.
- <sup>201</sup> Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery of diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001; 93: 1393-401.
- <sup>202</sup> Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, et al. Remifentanil by patient controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *Br J. Anaesth* 2002; 88: 374-8.
- <sup>203</sup> Lang E, Kapila A, Shlugmann D, et al. Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992; 76: 52-9.
- <sup>204</sup> Song D, White PF. Remifentanil as an adjuvant during desflurane anesthesia facilitates early recovery after ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11: 364-7.
- <sup>205</sup> Wilhelm W, Biedler A, Huppert A, et al. Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 350-6.
- <sup>206</sup> Conway DH, Hasan SK, Simpson ME. Target-controlled propofol requirements at induction of anaesthesia: effect of remifentanil and midazolam. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 580-4.
- <sup>207</sup> Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS. Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesth Anal* 2002; 94: 1530-3.
- <sup>208</sup> Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the BIS. *Anesthesiology* 2001; 94: 799-803.
- <sup>209</sup> Cortínez LI, Brandes V, Muñoz HR, et al No clinical evidence of acute tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J. Anaesth* 2001; 87: 866-9.
- <sup>210</sup> Burkle H, Dunbart S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting,  $\mu$ -opioid. *Anesth Analg* 1996; 83: 646-51.

- <sup>211</sup> Avramov MN, Smith I, White PF. Interactions between midazolam and remifentanil during monitored anaesthesia care. *Anesthesiology* 1996; 85: 1283-9.
- <sup>212</sup> Stolz D. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2014; 59:773-776.
- <sup>213</sup> Ni T-L, Lo T-Y, Lin T-Y, et al. Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy. *Chang Gung Med J*. 2010; 33: 443-452.
- <sup>214</sup> Vuyk J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between opioids and propofol. *J Clin Anesth* 1997; 9: 23S-26S.
- <sup>215</sup> Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997, 87 (6): 1549-62.
- <sup>216</sup> Milne SE, Kenny NC and Schraag S. Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90 (5): 623-9
- <sup>217</sup> Bouillon T, Schmidt C, Garska G et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of alfentanil. *Anesthesiology* 1999; 91 (1): 144-55.
- <sup>218</sup> Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L et al. Individual effect-site concentrations of propofol at return of consciousness are related to the concentration at loss of consciousness and age in neurosurgical patients, *J Clin Anesth* 2009; 21(1): 3-8.
- <sup>219</sup> Nunes CS. Propofol predicted effect concentrations at loss of consciousness are strongly correlated with predicted concentrations at recovery of consciousness. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16 (4): 342-3.
- <sup>220</sup> Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg et al. Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 2003; 98: 312-22.
- <sup>221</sup> Crawford M, Pollock J, Anderson K et al. Comparisons of midazolam with propofol for sedation in outpatients bronchoscopy. *Br. J. Anesth* 1993; 70: 419-422.
- <sup>222</sup> Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90 (6): 1502-16.
- <sup>223</sup> Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998; 88 (5): 1170-82.
- <sup>224</sup> Sepúlveda PO. ¿Qué aprendemos de los modelos de propofol? *Rev Chil Anest* 2011; 40: 66-76.
- <sup>225</sup> Yeganeh N, Roshani B, Azizi B et al. Target-controlled infusion of remifentanil to provide analgesia for awake nasotracheal fiberoptic intubations in cervical trauma patients. *J Trauma*. 2010 ; 69 (5): 1185-90.
- <sup>226</sup> Machata AM, Gonano C, Holzer A et al. Awake nasotracheal fiberoptic intubation: patient comfort, intubating conditions, and hemodynamic stability during conscious sedation with remifentanil. *Anesth Analg* 2003; 97: 904-8.
- <sup>227</sup> Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM et al. Use of a remifentanil-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 941-946.
- <sup>228</sup> Schlatter L, Pflimlin E, Fehrke B et al. Propofol versus propofol plus hydrocodone for flexible bronchoscopy: a randomised study. *Eur Respir J* 2011; 38: 529-37.
- <sup>229</sup> Carmi U, Kramer MR, Zemtov D et al Propofol safety in bronchoscopy: prospective randomized trial using transcutaneous carbon dioxide tension monitoring. *Respiration* 2011; 82: 515-21.
- <sup>230</sup> Anantham D, Koh MS, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Respir Med* 2009; 103 (10): 1406-1414.
- <sup>231</sup> Temblay A, Stather DR, MacEachern P et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis *Chest* 2009; 136:340-346.
- <sup>232</sup> Unroe MA, Shofer SL, Wahidi MM. Training for endobronchial ultrasound: methods for proper training in new bronchoscopic techniques. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16 (4): 295-300.
- <sup>233</sup> Adams K, Shah PL, Edmonds L et al. Test performance of EBUS-TBNA for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009; 33: 1156-64.
- <sup>234</sup> Chandra S, Nehra M, Agarwal D & Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2012; 57(3): 384-391.
- <sup>235</sup> Jeyabalan A, Medford ARL. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: patient satisfaction under light conscious sedation. *Respiration* 2014; 88: 244-250.
- <sup>236</sup> Abu- Hijleh M, El-Sameed Y, Eldridge K et al. Linear probe endobronchial ultrasound bronchoscopy with guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the evaluation of mediastinal and hilar pathology: introducing the procedure to a teaching institution. *Lung* 2013; 191: 109-115.
- <sup>237</sup> Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest* 2003; 123 (2): 604-607.
- <sup>238</sup> Plat G, Pierard P, Haller A, et al. Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J*. 2006; 27(2): 276-281.
- <sup>239</sup> Sazak H, Tunç M, Alagöz A et al. Assessment of perianesthetic data in subjects undergoing EBUS-TBNA. *Respir Care* 2014; 60 in press.
- <sup>240</sup> Ost DE, Ernst A, Lei X et al. AQUIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic yield of EBUS-TBNA: results of the AQUIRE Bronchoscopy Registry. *Chest* 2011; 140(6): 1557-1566.
- <sup>241</sup> Yasufuku K, Chiyo M, Koh E et al. EBUS-TBNA for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50 (3): 347-354.

- <sup>242</sup> Wong M, Yasufuku K, Nakajima T et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2007; 29(6): 1182-6.
- <sup>243</sup> Kennedy MP, Jiménez CA, Bruzzi JF et al. EBUS-TBNA in the diagnosis of lymphoma 2008; *Thorax* 2008; 63 (4): 360-365.
- <sup>244</sup> Baram D, Garcia RB, Richmann PS. Impact of rapid on-site cytologic evaluation during transbronchial needle aspiration. *Chest* 2005; 128 (2): 869-875.
- <sup>245</sup> Stather DR, Maceachern P, Chee A, Temblay A et al. Trainee impact on advanced diagnostic bronchoscope: an analysis of 607 consecutive procedures in an interventional pulmonary practice. *Respirology* 2013; 18: 179-184.
- <sup>246</sup> Cote GA, Hovis RM, Anstas MA, et al. Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 137-142.
- <sup>247</sup> Wehrmann T y Riphhaus A. Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: a risk factor analysis 2008; 43: 368-374.
- <sup>248</sup> Sandler NA, Sparks BS. The use of BIS analysis in patients undergoing intravenous sedation for third molar extractions. *J. Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 364-368.
- <sup>249</sup> Liu J, Wu G, Singh H et al. Use of EEG bispectral analysis for assessing depth of sedation. *Anesthesiology* 1993; 79: A455.
- <sup>250</sup> Paspatis G A, Chainaki I, Manolaraki M M et al. Efficacy of BIS monitoring as an adjunct to propofol deep sedation in ERCP. *Endoscopy* 2009; 41: 1046-1051.
- <sup>251</sup> Drake LM, Chen S C, Rex DK. Efficacy of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2003-7.
- <sup>252</sup> El Chafic AH, Eckert G & Rex DK. Prospective description of coughing, hemodynamic changes, and oxygen desaturation during endoscopic sedation. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1899-1907.
- <sup>253</sup> Agostoni M, Fantì L, Gemma M et al. Adverse events during monitored anesthesia care for GI endoscopy: an 8-year experience. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74: 266-275.
- <sup>254</sup> Putinati S. Patient satisfaction with conscious sedation in bronchoscopy. *Chest* 1999; 115: 1437-1440.
- <sup>255</sup> Creedle Jr. WF, Smiddy JF, Shea DW et al. Fiberoptic bronchoscopy in acute respiratory failure in adult. *New Eng J Med* 1973; 288: 49-50.
- <sup>256</sup> Shelley MP. Sedation for fiberoptic bronchoscopy. *Thorax* 1989; 44(10): 769-75.
- <sup>257</sup> Miner JR, Heegaard W, Plummer D. End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. *Acad Emerg Med*. 2002; 9: 275-80.
- <sup>258</sup> Miner JR, Biros MH, Heegaard W & Plummer D. BIS of patients undergoing procedural sedation in the emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2003; 10: 638-643.
- <sup>259</sup> Chhajed P N, Glanville AR. Management of hypoxemia during flexible bronchoscopy. *Clin Chest Med* 2003; 24: 511-516.
- <sup>260</sup> Hammer J, Reber A, Trachsel D et al. Effect of jaw-thrust and continuous positive airway pressure on tidal breathing in deeply sedated infants. *J Pediatr* 2001; 138: 826-30.
- <sup>261</sup> International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure during fiberoptic bronchoscopy in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:283-91.
- <sup>262</sup> Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients. A randomized double blind study using a new device. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1063-7.
- <sup>263</sup> Antoni Esquinas, Marcos Zuñil y col. Broncoscopia durante la ventilación mecánica no invasiva: revisión de técnicas y procedimientos. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(3): 105-112.
- <sup>264</sup> Antoneli M, Pennisi MA, Conti G, et al. Fiberoptic bronchoscopy during non invasive positive pressure ventilation delivery by helmet. *Intensive Care Med* 2003; 29: 126-9.
- <sup>265</sup> Grendelmeier P, Kurer G, Pflimlin E, et al. Feasibility and safety of propofol sedation in flexible bronchoscopy. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13248.
- <sup>266</sup> Glass PS, Gan TJ, Sebel PS et al. Comparison of the bispectral index and measured drug concentrations for monitoring the effects of propofol, midazolam, alfentanil and isoflurane. *Anesthesiology* 1995; 83 (3A): A374.
- <sup>267</sup> Flaishon R, Sebel PS, Sigl J. Bispectral analysis of the EEG for monitoring the hypnotic effect of propofol and propofol/alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83(3A): A514.
- <sup>268</sup> Yamamoto S, Igarashi T, Tetsuka K et al. BIS monitoring of midazolam sedation during fiberoptic bronchoscopy. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2009; 16 (4): 241-244.