

# TESIS DOCTORAL EN MEDICINA

## Estudio de validación de pulsioximetría como método diagnóstico no invasivo de atelectasias tras anestesia general

3042 Programa de doctorado en Ciencias de la Salud, RD 1393/2007.

Facultad de Medicina y Odontología.

Escuela de Doctorado. Universitat de València Estudi General.



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Carolina Soledad Romero García

Directores: Dr. D. Carlos Ferrando Ortolá\*. Dra. D<sup>a</sup> Marina  
Soro Domingo\*. Dr. D. Javier Belda Nacher\*.  
Tutor: Dr. D. David Conesa Guillén\*\*.

---

Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del dolor.  
HCUV. Facultad de Medicina\*.

Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Facul-  
tad de Matemáticas\*\*.

Universidad de Valencia

Julio 2017



Javier Belda Nácher, Jefe de Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del dolor del Hospital Clínico Universitario de Valencia,

Marina Soro Domingo, Jefa clínica del Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del dolor del Hospital Clínico Universitario de Valencia,

Carlos Ferrando Ortolá, Facultativo especialista del Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del dolor del Hospital Clínico Universitario de Valencia,

CERTIFICAN que la presente tesis doctoral, *Estudio de validación de pulsoximetría como método diagnóstico no invasivo de atelectasias tras anestesia general*, ha sido realizada bajo su dirección en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, por Doña Carolina Soledad Romero García y constituye su Tesis Doctoral correspondiente al Programa de Doctorado en Medicina.

Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente, la presenta ante la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia en Julio de 2017.

Los directores,

Javier Belda Nácher      Marina Soro Domingo      Carlos Ferrando Ortolá



## Agradecimientos

A mi Familia, con amor.

A todas las personas que me han ayudado en el camino.

# ¡GRACIAS!



*Que el sol te traiga nuevas energías durante el día.*

*Que la luna suave te restaure por la noche.*

*Que la lluvia lave tus preocupaciones.*

*Que la brisa sople nuevas fuerzas en tu interior.*

*Que camines tranquilo por el mundo y aprecies su belleza todos los días de tu vida.*

*Que todos los Seres de todos los mundos seamos eternamente libres y felices.*

*Que nuestras almas bailen alegremente esta noche y que todos tengamos un maravilloso y plácido despertar.*

*Bendición Apache*





## Resumen

**Introducción.** Las complicaciones pulmonares postoperatorias son una entidad muy frecuente tras una anestesia general, llegando a diagnosticarse hasta en el 20 % de los pacientes<sup>1</sup>. Sin embargo, se piensa que este porcentaje está infraestimado debido al uso de fracciones inspiratorias de oxígeno altas, y a que se requieren técnicas de imagen para el diagnóstico. Estas complicaciones, en concreto las atelectasias, disminuyen la presión arterial de oxígeno causando hipoxemia. Esto conlleva un aumento de la morbimortalidad de los pacientes, pudiendo reagudizar las patologías de base y favoreciendo la aparición de otras complicaciones. Por ello, es necesario determinar un método de diagnóstico sencillo, universal y a pie de cama para poder diagnosticar de forma precoz las atelectasias pulmonares y determinar la necesidad de tratamiento.

**Material y métodos.** Se ha recogido 30 pacientes de forma consecutiva con una **Saturación periférica de Oxígeno (SpO<sub>2</sub>)**  $\leq 96\%$  respirando aire ambiente (Fracción inspiratoria de **Oxígeno (O<sub>2</sub>)** de 0.21) en la unidad de recuperación postanestésica. En este momento, se tomó una gasometría arterial basal y se realizó una ecografía pulmonar. Tras 10 maniobras de capacidad vital forzada, se repitió la gasometría y la ecografía. Al alta de la **Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA)**, se realizó tomografía pulmonar.

**Resultados.** Todos los pacientes con una **SpO<sub>2</sub>**  $\leq 96\%$  mostraron atelectasias pulmonares en el tomografía computerizada pulmonar. La **SpO<sub>2</sub>** no guardó correlación con la medida en 1D de las atelectasias, sin embargo, sí que se evidenció una relación inversamente proporcional entre la **SpO<sub>2</sub>** y la medidas 2D de atelectasias. El análisis de *Bland-Altman* mostró una buena correlación de la presencia de atelectasias en la ecografía, en comparación con la **Tomografía Axial Computerizada (TAC)**, principalmente para atelectasias menores de 2 cm.

**Conclusiones.** La **SpO<sub>2</sub>** es un método sencillo, universal y fiable para diagnosticar a pie de cama atelectasias pulmonares tras una anestesia general. La ecografía es un buen método para el diagnóstico por imagen de las atelectasias pulmonares comparándolo con el **TAC**.

**Palabras clave.** Atelectasias, shunt, anestesia general, pulsioximetría, ecografía, **SpO<sub>2</sub>**.





# Índice general

---

<b>Glosario</b>	<b>20</b>
<b>1. Introducción a las atelectasias pulmonares y justificación del trabajo</b>	<b>21</b>
1.1. Atelectasias . . . . .	21
1.1.1. Factores relacionados con la formación de atelectasias .	25
1.2. Signos y síntomas . . . . .	33
1.2.1. Signos . . . . .	33
1.2.2. Síntomas de la hipoxemia . . . . .	33
1.3. Fisiología de la oxigenación . . . . .	34
1.3.1. Presión inspirada de oxígeno ( $PiO_2$ ) . . . . .	34
1.3.2. Presión alveolar de oxígeno . . . . .	35
1.3.3. Presión arterial de Oxígeno . . . . .	37
1.3.4. Difusión alveolar de los gases . . . . .	39
1.3.5. Transporte de oxígeno en la sangre . . . . .	41
1.3.6. Cesión del oxígeno a los tejidos . . . . .	42
1.4. Determinación de la oxigenación en clínica . . . . .	45
1.5. Diagnóstico de las atelectasias . . . . .	45
1.5.1. Técnicas de imagen . . . . .	45
1.5.2. Pulsioximetría . . . . .	46
1.5.3. Diagnóstico diferencial de la hipoxemia . . . . .	47
1.6. Complicaciones pulmonares postoperatorias . . . . .	47
1.6.1. Complicaciones postoperatorias no pulmonares debidas a hipoxemia . . . . .	48
1.7. Justificación del trabajo . . . . .	49
<b>2. Hipótesis y Objetivos</b>	<b>51</b>
2.1. Hipótesis . . . . .	51
2.1.1. Hipótesis primaria . . . . .	51
2.1.2. Hipótesis secundarias . . . . .	51

2.2. Objetivos . . . . .	52
2.2.1. Objetivo primario . . . . .	52
2.2.2. Objetivos secundarios . . . . .	52
<b>3. Material y métodos</b>	<b>53</b>
3.1. Tipo de estudio . . . . .	53
3.2. Población a estudio . . . . .	53
3.2.1. Criterios de inclusión . . . . .	53
3.2.2. Criterios de exclusión . . . . .	53
3.2.3. Criterios de retirada . . . . .	54
3.3. Variables del estudio . . . . .	54
3.3.1. Variables . . . . .	54
3.3.2. Tiempos de estudio . . . . .	56
3.4. Procedimientos del estudio . . . . .	56
3.4.1. Manejo clínico . . . . .	56
3.4.2. Técnica de la ecografía pulmonar . . . . .	57
3.4.3. Técnica de la tomografía axial computerizada . . . . .	60
3.5. Análisis estadístico . . . . .	61
<b>4. Modelización estadística</b>	<b>65</b>
4.1. Modelos mixtos . . . . .	65
4.2. Efectos fijos y efectos aleatorios . . . . .	66
4.3. Los paquetes <code>nlme</code> y <code>lme4</code> . . . . .	67
4.3.1. La función <code>lmer()</code> . . . . .	68
4.4. Comparación y selección de modelos mixtos . . . . .	68
4.4.1. AIC y BIC . . . . .	69
4.4.2. Contraste de hipótesis . . . . .	69
4.4.3. Valoración de la significación estadística . . . . .	70
4.5. Significación de los efectos fijos . . . . .	70
4.5.1. Alternativas . . . . .	71
4.6. Cálculo del coeficiente de determinación en los modelos mixtos	71
4.7. Análisis de datos . . . . .	73
4.7.1. Planteamiento de modelos . . . . .	73
4.8. Análisis Bland-Altman . . . . .	74
4.8.1. Introducción . . . . .	74
4.8.2. Interpretación . . . . .	74
4.8.3. Medidas repetidas . . . . .	74
4.8.4. Limitaciones . . . . .	75
4.8.5. Calibración . . . . .	75

<b>5. Discusión de los resultados</b>	<b>77</b>
5.1. Atelectasias tras Air Test positivo en el TAC . . . . .	80
5.2. Atelectasias en 1D y SpO <sub>2</sub> . . . . .	81
5.2.1. Pulmón derecho . . . . .	81
5.2.2. Pulmón izquierdo . . . . .	82
5.3. Atelectasias en 2D y SpO <sub>2</sub> . . . . .	84
5.3.1. Modelo mixto de perímetro . . . . .	85
5.3.2. Modelo mixto de área . . . . .	90
5.4. Atelectasias tras Air Test positivo en la Ecografía . . . . .	94
5.5. Atelectasias: comparación Ecografía y TAC . . . . .	96
<b>6. Artículos derivados de la tesis</b>	<b>99</b>
6.1. Air-Test: A new simple, non invasive method to diagnose post-operative atelectasis . . . . .	99
6.2. Congreso European Society of Anesthesia, Berlin 2015 . . . . .	122
<b>7. Limitaciones y fortalezas</b>	<b>125</b>
7.1. Limitaciones . . . . .	125
7.2. Fortalezas . . . . .	126
7.2.1. Sesgo del investigador . . . . .	126
7.2.2. Sesgo de información . . . . .	127
7.2.3. Sesgo de dispersión de los datos (Sparse data bias) . . . . .	127
7.2.4. Mediciones de volumen pulmonar . . . . .	127
<b>8. Líneas futuras de investigación</b>	<b>129</b>
8.1. El volumen de las atelectasias y su correlación SpO <sub>2</sub> . . . . .	129
8.2. Calculando sensibilidad y especificidad . . . . .	131
8.3. Otras enfermedades en el pulmón . . . . .	131
<b>9. Conclusiones</b>	<b>133</b>
9.1. Atelectasias tras Air Test positivo en el TAC . . . . .	133
9.2. Atelectasias en 1D y SpO <sub>2</sub> . . . . .	133
9.3. Atelectasias en 2D y SpO <sub>2</sub> . . . . .	133
9.4. Tamaño ecográfico de la atelectasia tras Air Test positivo . . . . .	133
9.5. Comparación de atelectasias en ecografía y TAC . . . . .	134
<b>Bibliografía</b>	<b>147</b>



# Índice de figuras

---

1.1.	Diagrama $SpO_2-F_1O_2$ de <i>Jones y Jones</i> . Modificado de "Discriminating between the effect of shunt and reduced VA/Q on arterial oxygen saturation is particularly useful in clinical practice", JG Jones y SE Jones, 2000, <i>Journal of Clinical Monitoring and Computing</i> 16:339. . . . .	23
1.2.	Medición del flujo de shunt. Modificado de <i>Fisiología Respiratoria 7ª ed (pp 62.)</i> , West, 2000, Panamericana. . . . .	24
1.3.	Cociente V/Q y ventilación o flujo sanguíneo en distintas edades	37
1.4.	Representación del tiempo de intercambio de $O_2$ en el capilar pulmonar . . . . .	41
1.5.	Curva de disociación del $O_2$ (línea continua) para un pH de 7,4 con $PCO_2$ 40 mmHg y $T^a$ 37°C. Modificado de <i>Fisiología Respiratoria 7ª ed (pp 78.)</i> , West, 2000, Panamericana. . . . .	43
1.6.	Depresión de la $PO_2$ arterial por shunt durante la ventilación con $O_2$ al 100 %. Modificado de <i>Fisiología Respiratoria 7ª ed (pp 63.)</i> , West, 2000, Panamericana. . . . .	44
3.1.	Protocolo simplificado . . . . .	57
3.2.	División de las zonas exploradas con ecografía del tórax. Modificado de <i>Critical Care Ultrasonography Forum</i> , visto el 1 de Julio de 2016. <a href="http://www.critcaresono.com/page.php?page=27">http://www.critcaresono.com/page.php?page=27</a>	58
3.3.	Determinación de atelectasias con ecografía. Individuo 4. . . . .	59
3.4.	Demostración de la medición de atelectasias en el TAC a 5 cm por encima de la región supradiafragmática y en otro nivel pulmonar . . . . .	61
3.5.	Determinación del Área o Perímetro total pulmonar. . . . .	62
3.6.	Distribución de las atelectasias en el TAC. Individuo 3. . . . .	62
3.7.	Distribución de las atelectasias en el TAC. Individuo 13. . . . .	63
3.8.	Distribución de las atelectasias en el TAC. Individuo 23. . . . .	63

5.1. Pacientes evaluados en el estudio. <b>Air Test</b> , maniobra que consiste en respirar aire ambiente durante 5 minutos tras una anestesia general y evaluar la saturación periférica de oxígeno.	78
5.2. Modelo lineal con medida 1D con TAC en pulmón derecho . . .	81
5.3. Modelo lineal con medida 1D con TAC en pulmón izquierdo . .	82
5.4. Comparación entre el modelo sobreajustado y el modelo corregido . . . . .	83
5.5. Modelo lineal fisiológico 1D pulmón izquierdo . . . . .	84
5.6. Ajuste lineal realizado con variables fisiológicamente relevantes.	85
5.7. Modelo mixto saturado con el perímetro 5.4. . . . .	87
5.8. Modelo mixto parsimonioso con el perímetro 5.5. . . . .	88
5.9. Correlación entre el perímetro pulmonar total y el perímetro de atelectasias. . . . .	89
5.10. Correlación entre el perímetro de atelectasias y la escala ARIS-CAT. . . . .	90
5.11. Correlación entre el perímetro total de atelectasias y la SpO <sub>2</sub> .	90
5.12. Bland-Altman del pulmón derecho . . . . .	97
5.13. Bland-Altman del pulmón izquierdo . . . . .	98
8.1. Volumetría pulmonar . . . . .	130

# Índice de tablas

---

1.1. Factores predisponentes para la formación de atelectasias <sup>1,2</sup> . . .	26
1.2. Factores predisponentes para la formación de atelectasias <sup>1,2</sup> . . .	27
1.3. Factores protectores en la formación de atelectasias. . . . .	31
5.1. Variables categóricas. . . . .	79
5.2. Áreas pulmonares en el TAC. . . . .	79
5.3. Áreas pulmonares en el TAC. . . . .	80
5.4. Valores de Gasometría . . . . .	80
5.5. Áreas pulmonares en el TAC. . . . .	86
5.6. Perímetros pulmonares en el TAC. . . . .	86
5.7. Modelo definitivo para la medición Perímetro. . . . .	88
5.8. Modelo definitivo para la medición Área. . . . .	91
5.9. Modelo definitivo para la medición atelectasia en Ecografía. . .	96





# Glosario

---

- AIC** Akaiken Information Criterion. [68–70](#), [73](#), [81–83](#), [86](#), [87](#), [95](#)
- ARISCAT** Escala para la predicción de complicaciones pulmonares postoperatoria. [30](#), [73](#), [79–81](#), [83](#), [86](#), [88](#), [89](#), [91](#), [96](#)
- ASA** American Society of Anesthesiologist (Escala del Estado Físico). [78](#), [79](#)
- BIC** Criterio de Información Bayesiano. [68–70](#)
- Ca<sup>+2</sup>** Calcio. [28](#)
- CaO<sub>2</sub>** Contenido Arterial de Oxígeno. [24](#)
- CC'O<sub>2</sub>** Contenido Total de Oxígeno en los capilares pulmonares. [24](#), [38](#)
- CEIC** Comité Ético de Investigación Clínica. [53](#)
- CIV** Comunicación Interventricular. [38](#)
- CO** Monóxido de Carbono. [39](#), [43](#)
- CO<sub>2</sub>** Dióxido de Carbono. [25](#), [28](#), [30](#), [35](#), [36](#), [40](#), [45](#), [125](#)
- COHb** Carboxihemoglobina. [44](#)
- CONSORT** Normas consolidadas para informar y publicar ensayos clínicos. [77](#)
- CPAP** Continuous Positive Airway Pressure. [32](#)
- CPP** Complicaciones Pulmonares Postoperatorias. [47](#), [48](#)
- CRF** Capacidad Residual Funcional. [21](#), [22](#), [26](#), [27](#), [30](#)

**CVF** Capacidad Vital Forzada. [57](#), [59](#), [95](#), [96](#)

**CvO<sub>2</sub>** Contenido de Oxígeno en sangre venosa mixta. [24](#), [38](#)

**DICOM** Digital Imaging and Communications in Medicine. [131](#)

**ECO** Ecografía. [79](#), [87](#), [91](#)

**EPOC** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. [22](#)

**EVA** Escala Visual Analógica. [56](#)

**FC** Frecuencia Cardíaca. [80](#), [81](#)

**FiO<sub>2</sub>** Fracción Inspirada de Oxígeno. [22](#), [23](#), [29](#), [33–38](#), [41](#), [45](#), [46](#), [56](#), [57](#), [59](#), [77–79](#), [92](#), [125](#)

**FR** Frecuencia Respiratoria. [36](#)

**GLMM** Modelos Lineales Generalizados Mixtos. [67](#), [72](#)

$\Delta P$  Gradiente de Presiones. [39](#)

**H<sup>+</sup>** Hidrogeniones. [43](#)

**Hb** Hemoglobina. [22](#), [39](#), [40](#), [42](#), [43](#), [80–82](#)

**IMC** Índice de Masa Corporal. [26](#)

**LMM** Modelos Lineales Mixtos. [72](#)

**MCMC** Métodos de Monte Carlo basados en las cadenas de Markov. [71–73](#)

**MIGLET** Técnica de eliminación múltiple de gases inertes. [92](#)

**ML** Máxima Verosimilitud. [69](#)

$\mu$  Receptores Opiodes. [28](#)

**NO<sub>2</sub>** Dióxido de Nitrógeno. [22](#)

- O<sub>2</sub>** Oxígeno. 7, 22, 23, 25, 35, 37, 38, 40–45, 48, 51
- PACO** Presión Alveolar de Monóxido de Carbono. 39
- PaCO<sub>2</sub>** Presión Arterial de Dióxido de Carbono. 25, 28, 29, 36, 45, 55, 77
- PACO<sub>2</sub>** Presión Alveolar de Dióxido de Carbono. 36, 45
- PAM** Presión Arterial Media. 80, 82, 96
- PaO<sub>2</sub>** Presión Arterial de Oxígeno. 22, 25, 29, 33, 37–40, 45, 55, 93
- PAO<sub>2</sub>** Presión Alveolar de Oxígeno. 36, 37, 41, 45
- PAO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** Cociente entre la Presión Alveolar de Oxígeno y la Fracción Inspirada de Oxígeno o Índice de oxigenación. 27, 33, 95, 96
- PB** Presión Barométrica. 34, 35, 45
- PBW** Ponderated Body Weight. 55
- PCO<sub>2</sub>** Presión de Dióxido de Carbono. 25, 43, 45, 80
- PEEP** Positive End Expiratory Pressure. 22, 32, 39, 77, 79
- PET** Tomografía por Emisión de Positrones. 94
- pH** Medida de la acidez o alcalinidad de una sustancia. 29, 55, 80, 95, 125
- PH<sub>2</sub>O** Presión de Vapor de Agua. 25, 45
- PiO<sub>2</sub>** Presión Inspirada de Oxígeno. 34–36
- PO<sub>2</sub>** Presión de Oxígeno. 23–25, 37, 42, 43, 45, 80, 88, 91
- Ppl** Presión Pleural. 21
- PTP** Presión Transpulmonar. 21
- $\check{Q}_S$  Gasto cardiaco asociado al shunt. 24, 38
- $\check{Q}_S/\check{Q}_T$  Fracción de shunt. 39
- $\check{Q}_T$  Gasto Cardíaco. 24, 38, 39
- $r^2$  Coeficiente de determinación lineal. 71–73

**REML** Máxima Verosimilitud Restringida. 69, 70, 73

**Richmonn** Escala de agitación-sedación de Richmond. 56

**RMN** Resonancia Magnética Nuclear. 46, 94, 96, 98

**RQ** Cociente Respiratorio. 45

**RVP** Resistencias Venosas Pulmonares. 22, 28, 39

**RVS** Resistencias Vasculares Sistémicas. 38

**SpO<sub>2</sub>** Saturación periférica de Oxígeno. 7, 22, 23, 46, 51, 52, 55–57, 59, 73, 77, 78, 80, 84, 85, 87–89, 91–93, 95, 96, 125, 133

**TAC** Tomografía Axial Computerizada. 7, 30, 45, 46, 51, 56, 59, 60, 74, 75, 77, 79, 80, 84, 91, 92, 94, 96, 98, 127, 129, 131, 134

**T<sup>a</sup>** Temperatura. 34, 125

**TOF** Train Of Four. 56

**UCI** Unidades de Cuidados Intensivos. 94

**UH** Unidades Hounsfield. 60, 130

**URPA** Unidad de Recuperación Postanestésica. 7, 56, 57, 59, 66, 73, 77–79, 85–88, 91, 95, 96

**V/Q** Relación Ventilación Perfusión. 22, 30, 33, 38, 39, 47

**VA** Ventilación Alveolar. 35, 36

**VC** Volumen Corriente. 36

**VCO<sub>2</sub>** Producción de CO<sub>2</sub>. 35, 36

**VM** Ventilación Mecánica. 22, 38

**VO<sub>2</sub>** Consumo de Oxígeno. 35

$\frac{V_{O_2}}{P_{ACO_2}}$  Cociente del consumo de Oxígeno entre la presión alveolar de Dióxido de Carbono. 36

# 1

## Introducción a las atelectasias pulmonares y justificación del trabajo

---

### 1.1. Atelectasias

El término atelectasia, deriva de dos palabras griegas, *ateles* y *ektasis*, que significan expansión incompleta. Las atelectasias se definen como la disminución de volumen pudiendo afectar una parte o todo el pulmón. Son un hallazgo muy frecuente en las pruebas de imagen, como la radiografía, la ecografía o la tomografía.

La producción de atelectasias es una de las complicaciones respiratorias mas frecuentemente observadas durante el período perioperatorio<sup>3</sup> y puede afectar a cerca del 90 % de los pacientes<sup>4</sup>.

Las causas de la aparición de atelectasias en el período perioperatorio no están completamente aclaradas, pero son 3 los mecanismos que clásicamente se han asociado:

1. **Compresión:** por resultado de las fuerzas ejercidas sobre el alvéolo, que aumenta la **Presión Pleural (Ppl)** y exceden la **Presión Transpulmonar (PTP)** que lo mantiene abierto:

$$PTP = P_{alv} - P_{pl} \quad (1.1)$$

Durante la anestesia general, se alteran las propiedades de la pared torácica y del pulmón, con disminución de la *compliance* del sistema respiratorio y de la **Capacidad Residual Funcional (CRF)**. Los bajos volúmenes pulmonares, cercanos al volumen residual, condicionan al colapso de las pequeñas vías aéreas exentas de tejido cartilaginoso en las zonas más declives del pulmón. La pérdida del tono muscular diafragmático contribuye a este efecto por aumento de la **Ppl** en las porciones declives del pulmón<sup>5</sup>.

2. **Absorción de gas alveolar:** las atelectasias absorptivas tienen dos posibles orígenes. Por un lado, por oclusión completa de la vía aérea pequeña y por el otro, por **Relación Ventilación Perfusión (V/Q)** muy bajas, ya que cuando el cociente **V/Q** se reduce, se alcanza un punto, en el que el gas que entra en el alvéolo se equilibra con el que se capta desde el capilar, por debajo de esa relación **V/Q** crítica el alvéolo tiende al colapso. Este segundo fenómeno se hace más significativo con el empleo de gases con una elevada solubilidad en sangre como el **Dióxido de Nitrógeno (NO<sub>2</sub>)** o elevadas concentraciones de **O<sub>2</sub>**<sup>6</sup>.
3. **Alteración del agente tensioactivo:** la apertura y el cierre repetido de los alvéolos (*reclutamiento tidal*) así como la anestesia general con la **Ventilación Mecánica (VM)** llevan a la eliminación de ésta desde el alvéolo a la vía aérea pequeña. Por otro lado, una vez formada una atelectasia, se reduce la producción del agente tensioactivo y ese alvéolo será inestable aunque se abra de nuevo<sup>7</sup>.

Las atelectasias alcanzan su nivel máximo en los primeros minutos de la anestesia. Entre los factores asociados con la aparición de atelectasias en el intraoperatorio, figuran el empleo de la **Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO<sub>2</sub>)** elevada, el empleo de volúmenes corrientes bajos especialmente en ausencia de **Positive End Expiratory Pressure (PEEP)**, la obesidad, el tipo de anestesia (todos los anestésicos a dosis elevadas atenúan la actividad de la musculatura respiratoria, pero incluso a dosis bajas pueden producir depresión respiratoria), la edad pediátrica y el tipo de cirugía (cirugía abdominal abierta y especialmente laparoscópica, cirugía torácica y cirugía cardiaca con circulación extracorpórea son de especial riesgo); cabe destacar que el riesgo de atelectasia es menor en el paciente con **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**, sin que se haya podido identificar causa específica<sup>8</sup>.

Las atelectasias pulmonares producen disminución de la compliancia pulmonar y de la **CRF**, con el consiguiente empeoramiento en la mecánica ventilatoria<sup>9</sup>. Por otro lado, la presencia de atelectasias aumenta el shunt y consecuentemente empeora la oxigenación. Por todo lo anteriormente señalado, las **Resistencias Venosas Pulmonares (RVP)** estarán aumentadas<sup>10</sup>. Finalmente, la aparición de atelectasias, condiciona la aparición de lesión pulmonar en forma de *atelectrauma*, debido al fenómeno de reclutamiento tidal<sup>11,12</sup>.

Las atelectasias producen shunt alveolar disminuyendo la **Presión Arterial de Oxígeno (PaO<sub>2</sub>)**<sup>13</sup>. Sin embargo, esta disminución de la **PaO<sub>2</sub>** en la **SpO<sub>2</sub>** cuando la saturación de **Hemoglobina (Hb)** es mayor al 97 %, se ve enmascarada si se usan fracciones de inspiración de oxígeno altas<sup>14</sup>. Sin embargo, la utilización de **FiO<sub>2</sub>** más bajas (0,21), sitúa a la **SpO<sub>2</sub>** en la zona de mayor

pendiente de la curva de disociación de la hemoglobina, lo cual puede ayudar a cuantificar el porcentaje de shunt. Basándose en el diagrama de  $SpO_2-FiO_2$  descrito por *Jones y Jones* (imagen 1.1), a una  $FiO_2$  de 0,21 le corresponde un valor de  $SpO_2$  situado en la zona con mayor pendiente de la curva de disociación de la hemoglobina, lo cual puede ayudar a cuantificar el shunt.

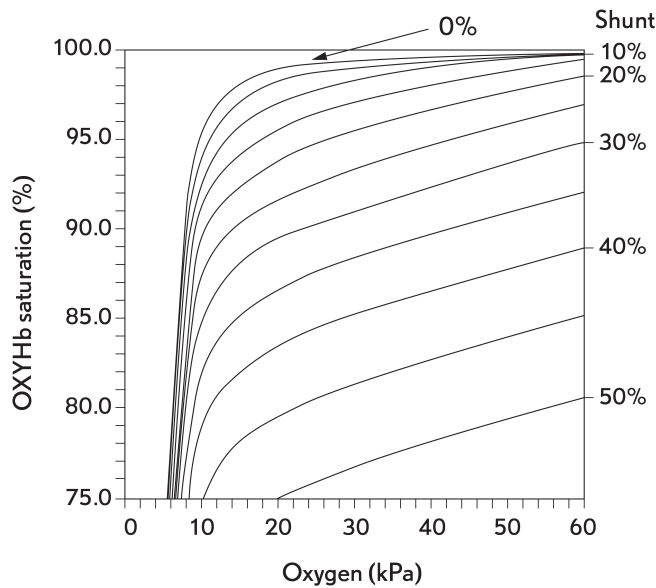


Figura 1.1: Diagrama  $SpO_2-FiO_2$  de *Jones y Jones*. Modificado de "Discriminating between the effect of shunt and reduced VA/Q on arterial oxygen saturation is particularly useful in clinical practice", JG Jones y SE Jones, 2000, *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 16:339.

El shunt alveolar o cortocircuito, implica que la sangre ingresa en el sistema arterial sin haber transcurrido por áreas ventiladas del pulmón. En el pulmón normal, parte de la sangre de las arterias bronquiales va hacia las venas pulmonares después de haber perfundido los bronquios, de manera que su  $O_2$  se ha agotado parcialmente. Otro shunt pulmonar siempre presente, es la sangre venosa coronaria que desemboca directamente en la cavidad del ventrículo izquierdo a través de las venas de *Tebesio*. Esta condición resulta en la disminución de la **Presión de Oxígeno ( $PO_2$ )** arterial. Si un sujeto tiene conexiones vasculares anormales entre una arteriola y una vénula pulmonar, (fístula arteriovenosa pulmonar) o una comunicación entre el lado derecho

e izquierdo del corazón, se produce igualmente una disminución de la  $PO_2$  arterial<sup>15</sup>.

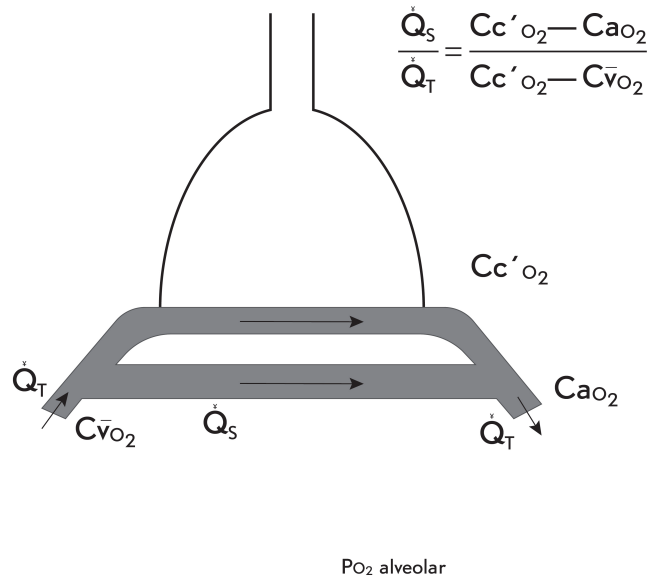


Figura 1.2: Medición del flujo de shunt. Modificado de *Fisiología Respiratoria 7<sup>a</sup> ed (pp 62.)*, West, 2000, Panamericana.

Donde:

- Gasto cardíaco asociado al shunt ( $\check{Q}_S$ ) se corresponde con la cantidad de sangre del shunt.
- Contenido Total de Oxígeno en los capilares pulmonares ( $CC'O_2$ ) expresa la cantidad total de oxígeno al final del capilar.
- Contenido Arterial de Oxígeno ( $CaO_2$ ) es la concentración de oxígeno en la sangre arterial.
- Gasto Cardíaco ( $\check{Q}_T$ ) es flujo sanguíneo total que se corresponde con la cantidad arterial de oxígeno que abandona el sistema.
- Contenido de Oxígeno en sangre venosa mixta ( $CvO_2$ ) es la cantidad total de oxígeno en la sangre venosa.



Como se muestra en la figura 1.2, el oxígeno transportado en la sangre arterial es igual a la suma del oxígeno transportado en la sangre capilar y el contenido en la sangre del shunt.

Una característica importante del shunt, es que la hipoxemia producida no desaparece ni administrando al individuo  $O_2$  al 100 %. Esto sucede así porque la sangre del shunt que no pasa por los alvéolos ventilados, no se expone a la  $PO_2$  alveolar alta, de manera que continúa disminuyendo la  $PaO_2$ . Sin embargo, se produce un aumento de la  $PO_2$  arterial por el  $O_2$  que se agrega a la sangre capilar del pulmón ventilado. La mayor parte del  $O_2$  agregado está disuelto y no unido a la hemoglobina, ya que la sangre que perfunde los alvéolos ventilados, se halla casi completamente saturada.

Por lo general, el shunt no conduce a un aumento de la **Presión Arterial de Dióxido de Carbono ( $PaCO_2$ )** aún cuando la sangre que pasa por el shunt sea rica en **Dióxido de Carbono ( $CO_2$ )**. Esto se debe a que los quimiorreceptores reconocen cualquier elevación de la **Presión de Dióxido de Carbono ( $PCO_2$ )** arterial y responden aumentando la ventilación, de manera que la  $PaCO_2$  de la sangre que no pasa por el shunt descienda hasta que la  $PaCO_2$  se normalice.

### 1.1.1. Factores relacionados con la formación de atelectasias

#### Factores predisponentes

El factor primordial que afecta a la formación de atelectasias pulmonares tiene relación con la alteración de la función mucociliar. Los gases inspirados pobremente humidificados reducen el movimiento ciliar y espesan el moco. Estudios experimentales han demostrado que la producción de moco ciliar se mantiene dentro del rango de la normalidad durante un tiempo de exposición de 40 minutos<sup>16,17</sup> cuando la **Presión de Vapor de Agua ( $PH_2O$ )** es de al menos 33 mg/L. Sin embargo, tras tres horas de inhalación de aire seco se observa la completa reducción de la formación del moco traqueal, la cual se restaura tras el uso de gases inspiratorios con una humedad relativa del 100 % y una temperatura de 38°C<sup>18</sup>.

El resto de factores que influyen en la presencia de atelectasias en el post-operatorio están directa o indirectamente relacionados con una disrupción de la función mucociliar y los dividiremos en **Factores relacionados con el paciente (1.1)** y **Factores relacionados con la intervención (1.2)** y se explicarán detalladamente a continuación.

### Factores relacionados con el paciente

Factores predisponentes relacionados con el paciente
Tabaco.
Edad.
Alteraciones de la compliancia pulmonar (cifoescoliosis, obesidad, etc.).
Hipertensión intraabdominal.

Cuadro 1.1: Factores predisponentes para la formación de atelectasias<sup>1,2</sup>.

El *Tabaco*, es un factor predisponente para la formación de atelectasias, ya que se ha observado que los fumadores tienen una velocidad de transporte del moco ciliar disminuido, según se evidenció en estudios realizados en pacientes intervenidos de cirugía abdominal o cirugía torácica. Esta observación, puede estar en relación con el aumento de complicaciones pulmonares en el postoperatorio<sup>19</sup>. Además, acorde con el estudio de *Dueck et al*<sup>20</sup>, el tabaco produce una alteración de la oxigenación arterial.

La *Edad* de los pacientes, produce un disrupción de los mecanismos normales de oxigenación arterial, la cual es más acentuada en las personas mayores<sup>21</sup>. En varios estudios en pacientes sanos de mediana edad que se sometieron a una anestesia general, se observó que la mezcla venosa (shunt) aumentaba hasta una media del 10%<sup>21,22</sup>. Sin embargo, en un estudio posterior, se evidencia que el shunt no aumenta con la edad, si no que hay un incremento de regiones con poca ventilación en relación a su perfusión<sup>22</sup>.

Las *Alteraciones de la compliancia pulmonar* como la obesidad o la cifoescoliosis también ocasionan un aumento en la formación de atelectasias como se demostró en un estudio realizado en pacientes obesos al alterar la oxigenación arterial<sup>23</sup>. La obesidad empeora la oxigenación arterial a través de varios mecanismos. Esto es debido a que se produce una reducción marcada de la *CRF*, lo que conduce al cierre de la vía aérea de forma más importante que en la población sana<sup>24</sup>. Los pacientes con un aumento del radio peso/altura, presentan un empeoramiento del intercambio gaseoso que además, se ve incrementado en decúbito supino, puesto que el volumen de cierre está incrementado con respecto a la *CRF*<sup>25</sup>. *Pelosi et al*, también investigaron los efectos del *Índice de Masa Corporal (IMC)* en la *CRF*, la mecánica respiratoria y el intercambio gaseoso durante la anestesia general. Los resultados que obtuvieron fueron que cuando el *IMC* está aumentado, la

CRF, la compliancia pulmonar y el cociente **Cociente entre la Presión Alveolar de Oxígeno y la Fracción Inspirada de Oxígeno o Índice de oxigenación** ( $PAO_2/FiO_2$ ), decrecen exponencialmente<sup>26</sup>.

El aumento de la *Presión abdominal* también favorece la formación de atelectasias pulmonares<sup>27</sup>, ya que genera los cambios anteriormente descritos al reducir la complianza pulmonar. Además se favorecen las atelectasias por compresión en supino, al producir un desplazamiento cefálico del diafragma. Este es el mecanismo común a otras patologías como el meteorismo, la hipertensión abdominal por íleo paralítico, etc.

### Factores predisponentes relacionados con la intervención

Factores predisponentes relacionados con la cirugía
Agentes anestésicos (gases fluorados, inductores intravenosos, etc.).
Agentes analgésicos (mórficos).
Relajantes musculares.
Drogas vasoactivas.
Fluidoterapia.
Volumen corriente.
Presión inspiratoria de oxígeno.
Posición durante la cirugía.
Neumoperitoneo.
Acidosis metabólica.
Incisión quirúrgica.
Tiempo de cirugía.
Dolor postoperatorio.
Retractores quirúrgicos.
Técnica quirúrgica inapropiada.

Cuadro 1.2: Factores predisponentes para la formación de atelectasias<sup>1,2</sup>.

En el paciente anestesiado, las atelectasias ocurren principalmente por una disminución de la **CRF** durante la inducción anestésica. Se produce un desplazamiento cefálico del diafragma ocasionado por la excursión de las vísceras abdominales. De esta forma, la oxigenación arterial está alterada en la mayoría de los pacientes durante la anestesia, ya sea con ventilación espontánea o ventilación controlada, debido a la formación de atelectasias<sup>28-31</sup>.

Los *Agentes anestésicos* halogenados, disminuyen la formación de surfactante pulmonar de los neumocitos tipo II en estudios *in vitro*<sup>16</sup>. Esta disminución es más significativa a medida que aumenta el tiempo de exposición al agente halogenado y es reversible, en el caso del halotano, a las 2 horas desde la finalización de la administración del gas. El surfactante pulmonar disminuye el trabajo respiratorio al disminuir la tensión superficial de la interfaz fluido-gas. De forma similar, el surfactante juega un papel importante al eliminar partículas extrañas de la vía aérea. Además, el surfactante pulmonar tiene función bactericida y estimula la acción de los macrófagos. Los agentes halogenados producen cambios que alteran las *RVP* y que ocasionan la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Esto se produce a través de la alteración de los mecanismos de acoplamiento del Calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ). Esta condición es única de la circulación pulmonar y es debido a la vasoconstricción de los lechos vasculares en respuesta a la hipoxia. La vasoconstricción pulmonar hipóxica es fundamental para mantener la oxigenación adecuada durante la hipoxia. Los factores que afecten a esta vasodilatación, pueden aumentar el shunt pulmonar reduciendo por tanto la oxigenación arterial. Este fenómeno ocurre cuando la tensión alveolar de oxígeno, disminuye a menos de 100 mmHg en el pulmón sano y es máxima cuando la tensión alveolar de oxígeno es de 30 mmHg.

Por otra parte, los agentes anestésicos como el midazolam, reducen la función de los quimiorreceptores para la hipoxia y la hipercapnia<sup>32</sup> produciendo hipoventilación y por lo tanto posibilitando la formación de atelectasias. El efecto del midazolam puede revertirse con el flumezenil, sin embargo la depresión respiratoria puede prolongarse pese a la reversión de la sedación<sup>33</sup>. Otros agentes estudiados son los barbitúricos, el propofol, la ketamina, la dexmedetomidina y el etomidato. De éstos, el etomidato es el que menos alteración produce a nivel respiratorio disminuyendo únicamente la respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$ . La dexmedetomidina reduce el volumen minuto pero conserva la respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$  por lo que aunque eleva ligeramente la  $\text{PaCO}_2$ , la frecuencia respiratoria está también aumentada<sup>34</sup>.

Los *Fármacos analgésicos* son comúnmente usados para la analgesia postoperatoria en el tratamiento del dolor severo agudo. Son bien conocidos como depresores respiratorios clásicos de forma dosis dependiente. Disminuyen la ventilación mediante la depresión de la frecuencia respiratoria y del volumen tidal. La depresión respiratoria se produce por un mecanismo central mediante los *Receptores Opiodes* ( $\mu$ )<sup>35</sup>.

La *Parálisis residual* postoperatoria se produce debido al empleo de rela-

jantes musculares durante la anestesia. Los fármacos más utilizados actualmente son el rocuronio y el cisatracurio. Ambos, se asocian con una incidencia de parálisis residual del 34 %, siendo esta cifra menor cuando se asocian con fármacos reversores<sup>36</sup>.

Las *Drogas vasoactivas* utilizadas comúnmente también tienen su repercusión sobre la mecánica ventilatoria. De éstas, la dopamina, un inhibidor directo de los cuerpos carotídeos, es la que más afecta a la mecánica ventilatoria. Los cuerpos carotídeos, son los principales quimiorreceptores periféricos que detectan la [Medida de la acidez o alcalinidad de una sustancia \(pH\)](#), la  $\text{PaO}_2$  y el  $\text{PaCO}_2$ . Mediante este mecanismo, se traducen estas modificaciones en señales nerviosas que regulan la respuesta ventilatoria, circulatoria y endocrinas, permitiendo la adaptación a la acidosis, a la hipercapnia y a la hipoxemia. Se ha demostrado que incluso bajas dosis de dopamina, producen una alteración significativa de la respuesta ventilatoria a la hipoxia aumentando el tiempo de adaptación del organismo a situaciones hipóxicas hasta 6 minutos<sup>37</sup>.

La *Fluidoterapia* utilizada en el período perioperatorio incrementa la formación de atelectasias en el postoperatorio, cuando ésta resulta en un balance positivo<sup>2</sup>. La respuesta fisiológica al estrés de la cirugía, induce inflamación y catabolismo junto con la retención de fluidos tras el estímulo neural aferente y la formación de factores proinflamatorios del área de la incisión quirúrgica.

Un *Volumen corriente* bajo, puede asociarse con la formación de atelectasias. Esto se previene con la combinación de estrategias de protección pulmonar junto con maniobras de pulmón abierto (maniobras de reclutamiento), las cuales consiguen un aumento de la  $\text{PaO}_2$  de hasta el 50 %<sup>38</sup>.

La *Fracción inspiratoria de oxígeno*, también es determinante en la producción de atelectasias postoperatorias. Se ha visto que disminuyendo la  $\text{FiO}_2$  desde el 1 al 0,8, se disminuye la aparición de atelectasias tras la intervención<sup>2,39</sup>. El uso de una  $\text{FiO}_2$  de 0,5, reduce la formación de atelectasias por reabsorción<sup>39-42</sup>, pero también disminuye el margen de seguridad para la hipoxia intraoperatoria, especialmente, en periodos donde se manipula la vía aérea<sup>43</sup>. Sin embargo, una reducción de la  $\text{FiO}_2$  de 1,0 a 0,8 puede reducir las atelectasias por reabsorción con mínimos efectos sobre el margen de seguridad en el evento hipóxico<sup>42,44,45</sup>.

La *Posición durante la cirugía* también es determinante en la formación de atelectasias. En la posición de decúbito supino, la más usada en la mayo-

ría de las cirugías, se disminuye la CRF debido a la pérdida de la actividad intercostal y paraesternal. A medida que la CRF disminuye, hay un riesgo potencial de que la capacidad de cierre exceda la CRF, lo que origina un desbalance del cociente V/Q ocasionando hipoxemia. No hay una correlación directa entre los cambios en la CRF y las atelectasias inducidas por la anestesia<sup>16,46</sup>.

El *Neumoperitoneo* necesario para las intervenciones laparoscópicas, es otro factor importante que favorece el desarrollo de atelectasias. Un estudio de *Andersson et al* en 2005, demostró mediante TAC, la formación de atelectasias producidas, mientras se realiza el neumoperitoneo con una presión media de 11-13 cmH<sub>2</sub>O<sup>47</sup>. Los resultados que obtuvieron a la inducción del neumoperitoneo, fueron que las atelectasias en zonas dependientes del pulmón aumentaron un 66 % y el diafragma sufrió un desplazamiento craneal de entre 1 y 3 cm de media.

La *Acidosis metabólica* favorece la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Cuando se aumenta la presión alveolar de CO<sub>2</sub>, se ocasiona una alteración del cociente V/Q y una hipoventilación alveolar que origina hipoxemia e hipercapnia en las áreas pulmonares bien perfundidas pero mal ventiladas. La hipoxemia severa y la hipoperfusión sistémica, conducen a una disminución de la disponibilidad de oxígeno por parte de los tejidos, favoreciendo el incremento del metabolismo anaerobio y secundariamente la acidosis láctica<sup>48</sup>.

La *Incisión quirúrgica* es otro factor estudiado que favorece la presencia de atelectasias. No sólo la localización de la incisión quirúrgica, si no también, el tipo de incisión y la longitud. En el caso de la cirugía abdominal, se tiene en cuenta si la incisión se encuentra por encima o por debajo del ombligo o si se localiza en ambas zonas<sup>49</sup>. Por otra parte, la *Escala para la predicción de complicaciones pulmonares postoperatoria (ARISCAT)*<sup>1</sup> establece un riesgo aumentado para aquellos pacientes con una incisión quirúrgica torácica o abdominal superior, frente a los pacientes a los que se realizó una incisión periférica. Además de lo anteriormente citado, en el caso del trasplante pulmonar, se añade la alteración de la función mucociliar. El mecanismo por el cual se produce esta disfunción, se debe a la alteración del transporte mucociliar distal a la sección bronquial y reanastomosis<sup>50</sup>.

El *Tiempo de cirugía* es otro factor implicado en la formación de atelectasias. La máxima reducción de la CRF ocurre en los primeros cinco minutos de la inducción acorde con lo establecido en varios estudios<sup>25,51</sup>. Por otra parte, se ha visto que el intercambio gaseoso empeora, a medida que transcurre la

cirugía en pacientes intervenidos de cirugía abdominal o torácica<sup>52,53</sup>.

El *Dolor postoperatorio* que no está controlado está asociado a un aumento de las atelectasias pulmonares en el postoperatorio<sup>54</sup>. Cuando el estímulo neural aferente activa el sistema nervioso autónomo, se desencadenan las respuestas por estrés endocrinas y metabólicas contribuyendo a la disfunción de varios órganos. Disminuyendo el dolor postoperatorio, se consigue disminuir estas respuestas que originan un entorno proinflamatorio<sup>55</sup>.

Los *Retradores quirúrgicos* y una *Técnica quirúrgica complicada* también son otros factores que se estudian como coadyuvantes en la formación de atelectasias pulmonares. Aunque no hay literatura al respecto, se piensa que la colocación de los retractoros quirúrgicos puede tener una acción directa cuando estos se localizan a nivel torácico o abdominal superior. Igualmente, una técnica quirúrgica demasiado prolongada o agresiva, puede tener diversos efectos deletéreos sobre los distintos sistemas del organismo además de los efectos nocivos sobre la función respiratoria.

### Factores protectores

Factores protectores
Fisioterapia respiratoria .
Presión al final de la espiración (PEEP).
Maniobras de reclutamiento pulmonar en intraoperatorio.
Maniobras de reexpansión pulmonar en el postoperatorio.
CPAP en el postoperatorio.
Tratamiento para el dolor postoperatorio.
Cambios posturales.
Decúbito prono.

Cuadro 1.3: Factores protectores en la formación de atelectasias.

Se ha determinado que la *fisioterapia respiratoria* tras la anestesia general, debe ser iniciada en el postoperatorio inmediato<sup>16</sup> aunque no está justificado su uso rutinario debido a los altos costes directos e indirectos. Dentro de la fisioterapia respiratoria, se incluye el *Entrenamiento muscular respiratorio preoperatorio*, que permite disminuir la presencia de atelectasias pulmonares en el postoperatorio<sup>56</sup>. El *Espirómetro*, incentiva la inspiración profunda, y es

otro método eficaz para disminuir las atelectasias postoperatorias. Se puede utilizar de forma aislada o combinándolo con la fisioterapia respiratoria y los cambios posturales. Permite ayudar a fortalecer los músculos respiratorios<sup>57</sup>.

La **PEEP** durante la inducción anestésica<sup>58-60</sup> disminuye la formación de atelectasias y aumenta el tiempo de apnea en niños<sup>61</sup>, personas con peso en rango dentro de la normalidad<sup>58</sup> y pacientes obesos<sup>59,60</sup>.

Las *Maniobras de reclutamiento pulmonar en el intraoperatorio* ayudan a re-expandir el pulmón colapsado. Estas maniobras deben realizarse de forma apropiada llegando a una presión inspiratoria de al menos 40 cmH<sub>2</sub>O en pulmones sanos<sup>39,62,63</sup>.

Las *Maniobras de reexpansión pulmonar en el postoperatorio* incluyen distintos métodos como las respiraciones profundas, maniobras de tos, etc. Estas técnicas se pueden realizar de forma horaria o en otros regímenes. Se ha visto que la repetición de estas técnicas, es más efectiva que la realización de una única sesión de fisioterapia<sup>64</sup>. Por consiguiente, estas técnicas son efectivas para disminuir el volumen de atelectasias pulmonares, tanto por sí solas, como añadidas a las vibraciones manuales de la pared torácica<sup>64</sup>. Las *Percusiones torácicas* son otro método que favorece la disminución de atelectasias formadas durante el periodo perioperatorio<sup>65</sup>.

El uso de **Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)** en el postoperatorio<sup>66-68</sup> ayuda a la disminución de las atelectasias pulmonares tras la anestesia general.

El *Tratamiento para el dolor postoperatorio* tanto de forma intravenosa como mediante analgesia epidural. La epidural postoperatoria, ayuda a disminuir la formación de atelectasias postoperatorias, como método para controlar el dolor, sin embargo, también puede tener el efecto contrario cuando existe bloqueo motor importante que interfiere con la respiración espontánea normal o con la fisioterapia respiratoria<sup>69</sup>.

Los *Cambios posturales* permiten el cambio de distribución del flujo sanguíneo pulmonar. Además es una maniobra reconocida que mejora el drenaje de las secreciones y mejora el intercambio gaseoso<sup>69</sup>.

El *Decúbito prono* permite que las áreas de atelectasias compresivas se reexpandan, cuando las zonas del pulmón pasan de ser zonas dependientes, a zonas no dependientes. En condiciones normales, el tórax de un individuo



anestesiado posee un cierto grado de elasticidad. esta condición, junto con la posición en prono, permite mantener la complianza pulmonar debido a una disminución en la elevación cefálica del diafragma, que se produce por la compresión de las vísceras abdominales<sup>70</sup>.

## 1.2. Signos y síntomas

### 1.2.1. Signos

La *hipoxemia* es el signo clínico de las atelectasia<sup>13</sup>. La hipoxemia se debe a una alteración en el cociente  $V/Q$  a favor del shunt pulmonar. La hipoxemia puede estar enmascarada, principalmente por las fracciones inspiratorias elevadas de oxígeno ( $FiO_2$ ) durante la cirugía y el postoperatorio inmediato. En estos casos, la hipoxemia y por tanto las atelectasias, pueden pasar desapercibidas. Sin embargo, evidenciaríamos la hipoxemia si midiéramos la  $PaO_2$  o el cociente  $PAO_2/FiO_2$ , métodos considerados "*Gold standard*".

Otros signos que pueden acompañar al cuadro clínico<sup>72</sup> y que se pueden presentar como medida inicial compensatoria son:

- Taquipnea.
- Uso de los músculos accesorios.
- Taquicardia.
- Aumento de la tensión arterial.
- Aleteo nasal.
- Pulso paradójico.

Finalmente, si la hipoxemia no se resuelve las respuestas iniciales se agotan y se observará bradipnea, hipopnea, bradicardia e hipotensión.

### 1.2.2. Síntomas de la hipoxemia

Los síntomas de la hipoxemia son variados y dependen de la duración de ésta y de las condiciones basales del paciente. La hipoxia altera la función celular mitocondrial alterando el metabolismo oxidativo de las células y conduciendo a la acumulación de metabolitos tóxicos. Si esta situación se mantiene en el tiempo, los tejidos se necrosan y finalmente se produce la muerte celular.

Son síntomas de hipoxemia:

- Disnea.
- Cianosis.
- Obnubilación.
- Agitación.
- Coma.

## 1.3. Fisiología de la oxigenación

La llegada del oxígeno ambiental a la sangre arterial viene determinada por un gradiente de presiones, *Presión Inspirada*, *Presión Alveolar* y *Presión arterial*. Éstas, se denominan globalmente la *Cascada de oxígeno*<sup>73</sup>.

### 1.3.1. Presión inspirada de oxígeno ( $P_{iO_2}$ )

La Presión Ambiental o Inspirada de oxígeno depende de la **Presión Barométrica (PB)** y de la  $F_{iO_2}$ . La **PB** es la que resulta después de restarle la presión ejercida por el vapor de agua que contenga el gas inspirado, ya que el gas inspirado aunque sea seco, es humidificado por las vías aéreas para poder ser intercambiado a nivel alveolar. El gas humidificado a la **Temperatura ( $T^a$ )** corporal, contiene un 6,3% de vapor de agua, que supone una presión parcial de 47 mmHg. Por eso tenemos que con aire ambiente ( $F_{iO_2}$  0,21) y a temperatura corporal de 37°:

$$\begin{aligned} P_{iO_2} &= (PB(760 \text{ mmHg}) - PH_2O(47 \text{ mmHg})) \cdot F_{iO_2} \\ &\Leftrightarrow (760 - 47) \cdot 0,21 \\ &\Leftrightarrow 713 \cdot 0,21 = 150 \text{ mmHg} \end{aligned} \tag{1.2}$$

Las variables que afectan a la **Presión Inspirada de Oxígeno ( $P_{iO_2}$ )** son las que aparecen en la expresión 1.2, son la  $F_{iO_2}$  y la **PB**.

En clínica, lo más común para aumentar la presión inspirada de oxígeno es aumentar  $F_{iO_2}$ . Cuando se administra oxígeno al 30% con una mascarilla facial:

$$P_{iO_2} = (760 - 47) \cdot 0,30 = 713 \cdot 0,30 = 214 \text{ mmHg} \tag{1.3}$$

El otro factor que afecta a la  $P_{iO_2}$  es la **PB**. Aproximadamente, ésta se reduce unos 80 mmHg cada 1000 m (aunque no es un descenso lineal: en la

cima del Everest a 8500 m, la  $P_B$  es de 247 mmHg). En un quirófano de una ciudad a 3000 m, la  $P_B$  es de unos 520 mmHg, por lo que si ventilamos con aire, la  $P_{iO_2}$  sería:

$$P_{iO_2} = (520 - 47) \cdot 0,21 = 473 \cdot 0,21 = 99 \text{ mmHg} \quad (1.4)$$

Con aumentar la  $F_{iO_2}$  al 32 %, la  $P_{iO_2}$  sería idéntica a la del nivel del mar:

$$P_{iO_2} = (520 - 47) \cdot 0,30 = 473 \cdot 0,32 = 100 \text{ mmHg} \quad (1.5)$$

### 1.3.2. Presión alveolar de oxígeno

Cuando el gas inspirado llega al alvéolo, se encuentra que parte del volumen está ocupado por  $CO_2$ , así que, de modo simplificado:

$$P_{AO_2} = P \text{ Inspirada } O_2 - P \text{ alveolar } CO_2 = 100 \text{ mmHg} \quad (1.6)$$

Sin embargo, el cálculo exacto de cuál es la presión parcial de un gas, es el que se obtiene en la ecuación 1.7 conocida como la *Ecuación general del gas alveolar o de Bohr*. Ésta dice que la presión parcial de un gas en el alvéolo, es igual a la presión inspirada menos la captación o más la eliminación del gas por la *Ventilación Alveolar (VA)* y se expresa:

$$P \text{ Alveolar gas} = \frac{P \text{ Inspirada} \pm \text{aporte o consumo gas}}{VA} \quad (1.7)$$

Donde,

$$P_{Agas} = P_{Igas} \pm \frac{V_{gas}}{VA} \quad (1.8)$$

Aplicándola primero para el  $CO_2$ , siendo la *Producción de  $CO_2$  ( $V_{CO_2}$ )* la producción de  $CO_2$ , tenemos:

$$P_{ACO_2} = P_{iCO_2} + \frac{V_{CO_2}}{VA} \cdot 0,863 = 40 \text{ mmHg} \quad (1.9)$$

Donde el valor 0,863 es tan sólo una constante que sirve para pasar de (ml/min)/(L/min) a mmHg, es decir, el valor constante que ajusta las unidades.

Aplicada para el  $O_2$ , siendo el  $VO_2$  y sustituyendo  $VA$  por su equivalente ( $VA = \frac{V_{CO_2}}{P_{ACO_2}}$ ), tenemos:

$$PAO_2 = PICO_2 - \frac{VO_2}{VA} = P_{IO_2} - \frac{VO_2}{\frac{VCO_2}{PACO_2}} \quad (1.10)$$

En la ecuación 1.10, sustituyendo también la relación **Cociente del consumo de Oxígeno entre la presión alveolar de Dióxido de Carbono** ( $\frac{VO_2}{PACO_2}$ ) por su equivalente, el cociente respiratorio R (valor normal: 0,80-0,85), se tiene que:

$$PAO_2 = P_{IO_2} + \frac{PACO_2}{R} = 150 - \frac{40}{0,8} = 100 \text{ mmHg} \quad (1.11)$$

Por lo tanto, para cualquier  $FiO_2$  tenemos que:

$$PAO_2 = (PB - 47) \cdot FiO_2 - \frac{PACO_2}{R} \quad (1.12)$$

La ecuación 1.12 no es perfecta y conviene recordar que con valores de  $FiO_2$  de 1, el valor de  $R$  no es 0,8 sino 1.

Los factores que afectan a la **Presión Alveolar de Oxígeno (PAO<sub>2</sub>)** son, como antes, los que aparecen en la expresión 1.3 y 1.9 que son las de la  $P_{IO_2}$  y la **Presión Alveolar de Dióxido de Carbono (PACO<sub>2</sub>)** respectivamente. Las circunstancias en las que la  $P_{IO_2}$  varía, ya se han visto en el sección 1.3.1. Los factores que afectan a la  $PACO_2$  son, como se deduce de la expresión 1.9, la  $VA$  y la producción de  $CO_2$ . En clínica, lo más frecuente es que se produzca hipoventilación alveolar por disminución del **Volumen Corriente (VC)** y/o del la **Frecuencia Respiratoria (FR)** por efecto de los anestésicos y mór-ficos<sup>74</sup>. Pero también, por aumento de la  $VCO_2$  (fiebre, hipercatabolismo), sin una compensación paralela del aumento de la  $VA$ . Finalmente, también se reduce la  $VA$  en todos aquellos casos de aumento del espacio muerto (ver más adelante).

Un aumento de la  $PaCO_2$  producirá una disminución de la  $PAO_2$ , aunque la hipoxemia no sea muy notable. Veamos que la  $PAO_2$  que producirá una hipoventilación que genere una  $PaCO_2$  de 65 mmHg según la fórmula es:

$$PAO_2 = \frac{65}{0,8} = 150 - 80 = 70 \text{ mmHg} \quad (1.13)$$

En pacientes que estén recibiendo oxígeno al 30% con máscara facial, como tienen una  $P_{IO_2}$  de 210 mmHg ( $PB \cdot FiO_2 \rightarrow 713 \cdot 0,3$ ) es muy difícil detectar la hipercapnia. En efecto, si la  $PaCO_2$  subiera a 80 mmHg (hipercapnia severa), la  $PAO_2$  sería:

$$PAO_2 = \frac{80}{0,8} = 210 - 100 = 110 \text{ mmHg} \quad (1.14)$$

Como vemos en la ecuación 1.14, se puede decir que la hipoventilación no genera grandes reducciones de la  $PAO_2$  y que tan solo con elevar la  $FiO_2$  al 30 % estas se corrigen.

### 1.3.3. Presión arterial de Oxígeno

En condiciones normales la  $PO_2$  de la sangre venosa que llega al capilar es de 40 mmHg, mientras que la  $PAO_2$  es de 100 mmHg. El oxígeno se desplaza siguiendo este gradiente de presión. La  $PaO_2$  aumenta con rapidez, de tal manera que a nivel del capilar pulmonar, son iguales la  $PAO_2$  y la  $PaO_2$ . Así, en un pulmón ideal (relación  $V/Q = 1$ ), la  $PaO_2$  sería prácticamente idéntica a la  $PAO_2$ . Hay que señalar, que la sangre arterial sistémica no está compuesta sólo de sangre procedente de los capilares pulmonares, sino que también de la procedente de las venas bronquiales y cardíacas de *Thebesio*. Este shunt anatómico extrapulmonar que aporta sangre desaturada, aunque es mínimo (<3%), explica que la  $PaO_2$  no alcance nunca la  $PAO_2$ . Por eso, se considera fisiológica una diferencia alvéolo-arterial de  $O_2$  de 4 mmHg<sup>75</sup>.

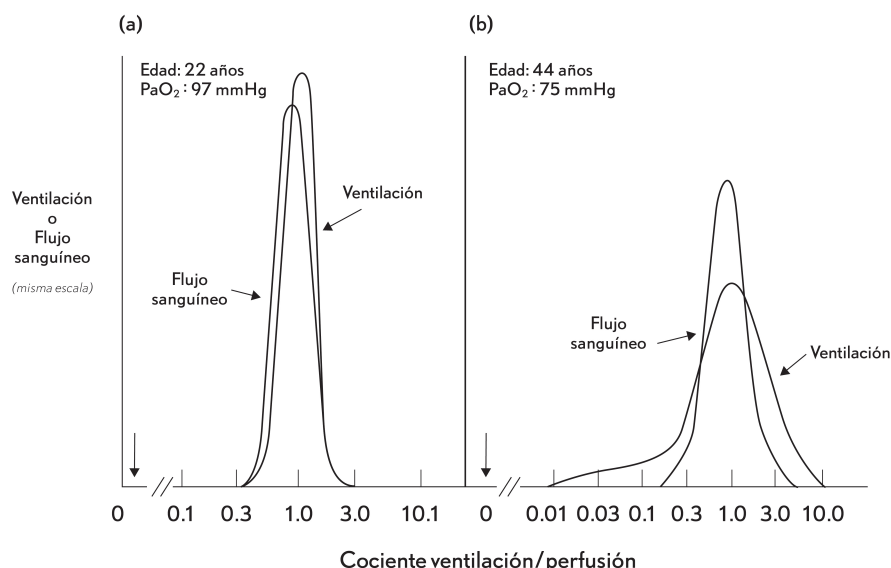


Figura 1.3: Cociente  $V/Q$  y ventilación o flujo sanguíneo en distintas edades

En un pulmón sano,  $V/Q$  empeora ligeramente con la edad como se puede ver en la figura 1.3, por lo que la  $PaO_2$  depende de la edad, siendo la fórmula 1.15 una buena aproximación de uso clínico:

$$PAO_2 = 100 - \frac{1}{3} \cdot edad \quad (1.15)$$

Los factores que influyen en la Presión arterial de oxígeno son:

1. Comunicaciones intra-cardiacas *derecha-izquierda*: **Comunicación Inter-ventricular (CIV)**: supondría un shunt de origen extrapulmonar, pero de poca relevancia clínica. Sólo hay que recordarlo en situaciones especiales. Por ejemplo, al inicio de la **VM**, al aparecer una **CIV** con hipertensión pulmonar, puede producir una desaturación brusca por aumento de las **Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS)**<sup>76</sup>.
2. Sangre que pasa por los alvéolos totalmente colapsados: lo que llamamos Shunt intrapulmonar verdadero<sup>77,78</sup>. Se calcula con  $FiO_2$  1, ya que de este modo, se elimina el efecto de la presencia de trastornos de distribución (alvéolos hipoventilados). Se calcula con la fórmula basada en el *Principio de Fick*:

$$Qt \cdot CaO_2 = (Qs \cdot CvO_2 \cdot CcO_2) \quad (1.16)$$

$$\frac{Qs}{Qt} = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2}$$

Donde,

- $\check{Q}_T$ , es el flujo total.
- $\check{Q}_S$ , corresponde al flujo que pasa por el shunt.
- $CcO_2$ , es el contenido total de oxígeno en los capilares pulmonares.
- $CvO_2$ , es el contenido de oxígeno en sangre venosa mixta.

Es un cálculo complejo, sin casi utilidad clínica ya que cuando se devuelve la  $FiO_2$  que se esté utilizando, los valores de  $PaO_2$  se ven influenciados, tanto por los alvéolos cerrados, como por los hipoventilados. Hay que recordar que todo el *gradiente A-a* de  $O_2$  se produce por unidades alveolares con  $V/Q$  reducida.

3. Reducción de la presión venosa de  $O_2$ : que suele deberse a una reducción del  $\check{Q}_T$  (reducción del aporte de oxígeno a los tejidos). Sobre la oxigenación arterial, este efecto es complejo, ya que la reducción del  $\check{Q}_T$

también reduciría la **Fracción de shunt** ( $\check{Q}_S/\check{Q}_T$ ) lo que tiende a equilibrar el fenómeno. No obstante, cuando la presión venosa desciende por aumento del consumo de oxígeno, pero existe un estado hiperdinámico (aumento del  $\check{Q}_T$ ), el efecto está compensado.

4. El efecto de la **PEEP** alta puede ser variable<sup>79</sup>. Si hay reclutamiento previo de alvéolos y la **PEEP** no provoca sobredistensión, obviamente se mejora la oxigenación. En caso de que se aplique **PEEP** alta sin reclutamiento, se sobredistenden los alvéolos abiertos y puede llegar a comprimirse el capilar, aumentando las **RVP** y reduciendo el  $\check{Q}_T$  derecho. La menor perfusión pulmonar reduce la presión arterial de oxígeno, aunque nunca excesivamente.
5. Alteraciones en la  $V/Q$ <sup>29</sup>. Es el factor principal que condiciona la  $PaO_2$  y por tanto, su reducción es la causa principal de hipoxemia. En presencia de una baja  $V/Q$ , la sangre que perfunde los alvéolos hipoventilados ( $V/Q$  baja) y los no ventilados ( $V/Q=0$  shunt), no oxigena normalmente y reduce la presión arterial de oxígeno. A la hipoxemia por esta causa se la denomina *Efecto shunt o Mezcla venosa*.

#### 1.3.4. Difusión alveolar de los gases

La difusión de un gas a través de una membrana tisular, se rige por la *Primera Ley de Fick*<sup>75</sup>, la cual establece que el flujo de un gas a través de una membrana tisular ( $V_{gas}$ , es directamente proporcional a la superficie de la membrana ( $S$ ), al gradiente de presiones a un lado y a otro de la misma ( $\Delta P = P_1 - P_2$ ), al coeficiente de difusión del gas a través de la membrana ( $Kd$ ) e inversamente proporcional a su grosor:

$$V_{gas} = \frac{\text{Superficie}}{\text{grosor}} \cdot Kd \cdot \Delta P = DL \cdot \Delta P \quad (1.17)$$

El **Gradiente de Presiones** ( $\Delta P$ ) es el determinante principal de la velocidad de difusión. A mayor  $\Delta P$ , mayor velocidad. Cuando la presión parcial a ambos lados de la membrana se iguala, cesa el paso de gas.

Debido a la elevada afinidad del **Monóxido de Carbono** (**CO**) por la **Hb**, la difusión del **CO** no se ve afectada por el gradiente de presión, ya que siempre  $\Delta P = \text{Presión Alveolar de Monóxido de Carbono}$  (**PACO**). Por tanto, la difusión del **CO**, sólo está limitada por la membrana, de modo que para valorar la capacidad de difusión de la membrana de un paciente, se mide la difusión del **CO**<sup>80</sup>. Aplicando la *Ley de Fick* para el **CO** tenemos:

$$V_{CO} = DL \cdot \Delta P$$

y despejando,

$$DL = \frac{VCO}{PACO} = 25 \text{ ml/min/mmHg}$$

Hay que tener en cuenta que la capacidad de difusión (solubilidad en agua) del  $O_2$  (0,025 ml/min/mmHg) es 20 veces menor que la del  $CO_2$  (0,5 ml/min/mmHg). En condiciones normales, la transferencia de oxígeno hacia el capilar se halla limitada por la perfusión.

Un concepto importante para valorar la escasa importancia de los trastornos de difusión, es el tiempo de tránsito del hematíe por el capilar alveolar<sup>81</sup>. En el sujeto sano en reposo, la  $PaO_2$  aumenta rápidamente y el equilibrio se alcanza en 0,25 seg. El tiempo de tránsito de los glóbulos rojos por los capilares pulmonares es aproximadamente 0,75 seg, por tanto, las reservas de difusión del pulmón para el  $O_2$  son considerables. Con el esfuerzo, el volumen de sangre contenido en los capilares pulmonares aumenta en un 50 % (de 60 a 90 ml) y el tiempo que tarda un hematíe en atravesar el capilar pulmonar puede disminuir a 0,25 seg. En el sujeto normal, este tiempo de tránsito es suficiente para establecer el equilibrio a ambos lados de la membrana alvéolo-capilar, pero en ciertas patologías en el curso de las cuales la difusión alvéolo-capilar está enlentecida, este tiempo de tránsito transpulmonar del hematíe, puede resultar insuficiente para asegurar una saturación óptima de la Hb (figura 1.4).



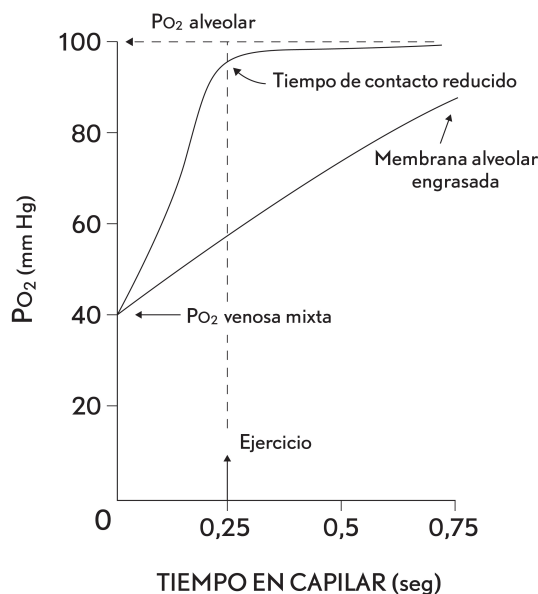


Figura 1.4: Representación del tiempo de intercambio de  $O_2$  en el capilar pulmonar

Producen engrosamiento de la membrana y trastorno de difusión la fibrosis intersticial, la neumoconiosis, la sarcoidosis, la asbestosis, la linfogranulomatosis pulmonar (Wegener) y otras colagenosis<sup>82</sup>. Estas no producen hipoxemia en reposo, si no durante el ejercicio. Eso es así ya que la taquicardia, produce una disminución del tiempo de tránsito de la sangre venosa mixta a través de la membrana alvéolo-capilar. En estos pacientes, que durante la anestesia podrían tener taquicardia (por cualquier causa anestésica o quirúrgica), el simple aumento de la  $FI_{O_2}$  al 30 % corrige la hipoxemia.

Sin embargo, hay diferentes causas mucho más frecuentes en anestesiología que pueden producir esta hipoxemia, como por ejemplo la pérdida de superficie alveolo-capilar por pérdida de capilares (neumonectomía) o el descenso del gradiente entre la  $PAO_2$  y la sangre venosa mixta.

### 1.3.5. Transporte de oxígeno en la sangre

El  $O_2$  es transportado por la sangre de dos formas; disuelto y combinado con la hemoglobina. El  $O_2$  disuelto sigue la *Ley de Henry*, es decir, que la

cantidad disuelta es directamente proporcional a la presión parcial. Por cada mm Hg de  $PO_2$ , hay 0,003 mL de  $O_2$  en 100 mL de sangre, de tal modo que la sangre arterial normal, con una  $PO_2$ , contiene  $0,3 \text{ mL } O_2 \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ . Sin embargo, esta forma de transporte es insuficiente y la mayoría del oxígeno se transporta unido a la Hb. El grupo *Hemo*, es un compuesto de hierro y porfirina unido a una proteína (globina) que consta de cuatro cadenas de polipéptidos. La hemoglobina normal del adulto es la hemoglobina de tipo A.

### 1.3.6. Cesión del oxígeno a los tejidos

#### Curva de disociación del $O_2$

El  $O_2$  se combina de manera fácilmente reversible con la hemoglobina formando oxihemoglobina. Se observa que la cantidad de  $O_2$  que transporta la Hb, aumenta con rapidez hasta una  $PO_2$  de alrededor de 50 mmHg, pero por encima de este valor la curva se vuelve más plana.

La cantidad máxima de  $O_2$  capaz de combinarse con la Hb se denomina capacidad de  $O_2$ . Esto se produce cuando todos los sitios de unión disponibles están ocupados por  $O_2$ . Esta capacidad se determina exponiendo la sangre a una  $PO_2$  muy alta y sustrayendo el  $O_2$  disuelto. Un gramo de Hb se combina con 1,39 ml de  $O_2$  y puesto que la sangre tiene alrededor de 15 g de Hb en 100mL, la capacidad de  $O_2$  es de alrededor de 20,8 mL  $O_2$  por cada 100 mL de sangre. La saturación de  $O_2$  de la Hb, es el porcentaje de sitios de unión disponibles que el  $O_2$  ha ocupado, y está dado por:

$$\frac{\text{Oxígeno combinado con hemoglobina}}{\text{Capacidad de oxígeno}} \cdot 100 \quad (1.18)$$

La saturación de  $O_2$  de la sangre arterial para una  $PO_2$  de 100 mmHg, es de alrededor del 97,5 %, mientras que la de la sangre venosa mixta, para una  $PO_2$  de 40 mmHg, es de alrededor de 75 %. En general, la concentración de oxígeno en la sangre (en mL  $O_2$  por 100 mL de sangre), está dada por la ecuación del contenido de oxígeno (1.19):

$$O_2 = (1,39 \cdot Hb \cdot \text{sat } \%) + (pO_2 \cdot 0,003) \quad (1.19)$$

La concentración de Hb, es en g por 100 mL, Sat es el porcentaje de saturación de la Hb y la  $PO_2$  se expresa en mmHg.

La forma sigmoidea de la curva de disociación (1.5) del  $O_2$ , condiciona determinadas ventajas fisiológicas. La porción superior aplanada implica, que aunque la  $PO_2$  del gas alveolar descienda, la concentración sanguínea de oxígeno se modificará muy poco. La parte inferior de la curva de disociación que posee una pendiente muy inclinada, confiere la capacidad a los tejidos

periféricos de extraer grandes cantidades de  $O_2$  y producir sólo un ligero descenso en la  $PO_2$  capilar. El mantenimiento de la  $PO_2$  sanguínea, favorece la difusión del  $O_2$  hacia las células de los tejidos.

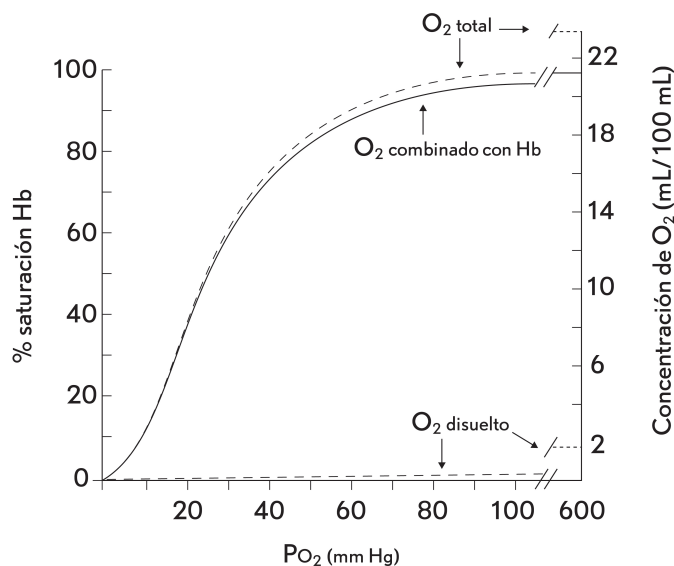


Figura 1.5: Curva de disociación del  $O_2$  (línea continua) para un pH de 7,4 con  $PCO_2$  40 mmHg y  $T^a$  37°C. Modificado de *Fisiología Respiratoria 7ª ed* (pp 78.), West, 2000, Panamericana.

Cuando la curva de disociación (1.5) del  $O_2$  se desvía a la derecha, la afinidad de la Hb por el  $O_2$  se halla reducida, por aumento de la concentración de Hidrogeniones ( $H^+$ ), de la  $PCO_2$ , de la temperatura y de la concentración de 2,3-difosfoglicerato en los glóbulos rojos. Los cambios en sentido contrario, desplazan la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda. La mayor parte del efecto de la  $PCO_2$  se conoce como *efecto Bohr* y es atribuible a la acción de ésta sobre la concentración de  $H^+$ .

El monóxido de carbono interfiere con la función de transporte de  $O_2$ , en la sangre, por su combinación con la Hb para formar carboxihemoglobina. El CO tiene unas 240 veces más afinidad por la Hb que el  $O_2$ , lo cual significa que se combina con la misma cantidad de Hb que el  $O_2$  cuando la presión parcial del CO es unas 240 veces menor que la del  $O_2$ . Por este motivo, pequeñas cantidades de CO pueden fijar una gran proporción de la Hb de

la sangre, de modo que ésta deja de estar disponible para el transporte de  $O_2$ . La presencia de **Carboxihemoglobina (COHb)**, también desvía la curva de disociación del  $O_2$  hacia la izquierda.

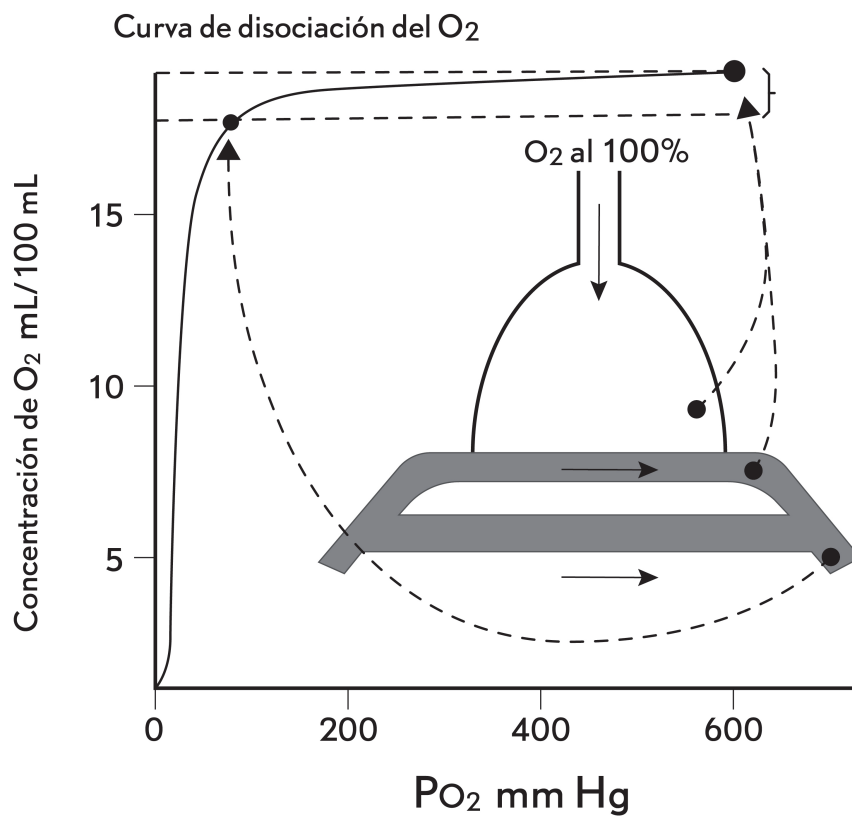


Figura 1.6: Depresión de la  $PO_2$  arterial por shunt durante la ventilación con  $O_2$  al 100%. Modificado de *Fisiología Respiratoria 7ª ed (pp 63.)*, West, 2000, Panamericana.

## 1.4. Determinación de la oxigenación en clínica

Para determinar la oxigenación de los pacientes, es necesario tener en cuenta la  $F_{iO_2}$  y la  $P_{aO_2}$ . La  $P_{aO_2}$  más alta posible para cualquier  $F_{iO_2}$  puede ser calculada a partir de la ecuación 1.20 del gas alveolar, donde la  $P_{AO_2}$  y la  $P_{ACO_2}$  son las  $PO_2$  y  $PCO_2$  alveolares,  $P_{H_2O}$  para una saturación del 100 % y a una temperatura de 37°,  $P_B$  y el **Cociente Respiratorio (RQ)**. Asumiendo que se realiza el cálculo en un alvéolo bien ventilado y bien perfundido, la  $PCO_2$  alveolar y arterial deben de ser equivalentes. Además, la  $P_{aCO_2}$  puede ser sustituida por la  $P_{ACO_2}$ . El cociente **RQ**, es el ratio de  $O_2$  que es consumido ( $O_2$ ) a la par que el  $CO_2$  es producido ( $O_2$ );

$$P_{AO_2} = F_{iO_2}(P_b - P_{H_2O}) - \frac{P_{ACO_2}}{R} \quad (1.20)$$

$$\frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} = \frac{200 \text{ mL/min}}{250 \text{ mL/min}} = 0,8 \quad (1.21)$$

Los índices de tensión de oxígeno no reflejan la contribución de la sangre venosa mixta a la oxigenación arterial y puede llevar a errores<sup>70</sup>.

## 1.5. Diagnóstico de las atelectasias

### 1.5.1. Técnicas de imagen

El "*Gold standard*" para el diagnóstico de las atelectasias son las técnicas de imagen como la radiografía de tórax<sup>83</sup>, la ecografía pulmonar<sup>84,85</sup> o el **TAC**<sup>86-88</sup>.

En la **radiografía de tórax** se observaría una pérdida de espacio. Esta técnica, sin embargo, tiene una sensibilidad del 74 % y especificidad del 100 %<sup>83</sup> para el diagnóstico de atelectasia y/o consolidación, lo que no la hace muy adecuada. Sólo con la radiografía de tórax no podríamos distinguir en muchos casos entre atelectasia y consolidación neumónica. Otro estudio más reciente, establece que la radiografía de tórax es peor método que la ultrasonografía pulmonar y que ésta última debería sustituir el uso de los Rayos X<sup>89</sup>.

La **ecografía pulmonar** es un método no invasivo, sin radiación ionizante y que es de utilidad para el diagnóstico de atelectasias a pie de cama.

Sin embargo, no en todas las unidades de reanimación postanestésica está disponible. La existencia de aire en las vías aéreas se manifiesta como imágenes hiperecogénicas puntiformes o lineales, en función de que se corten transversal u horizontalmente. Representan el aire en el interior de los bronquios o alvéolos rodeados del pulmón consolidado. *Acosta et al*<sup>84</sup>, evaluó la precisión de la ecografía pulmonar para el diagnóstico de atelectasias en niños, comparando esta técnica con la **Resonancia Magnética Nuclear (RMN)** y encontraron una concordancia estadísticamente significativa entre los dos radiólogos que evaluaron las atelectasias en ecografía.

La **Tomografía Computerizada** es la prueba de referencia para el diagnóstico de la patología pulmonar y en concreto de las atelectasias<sup>91</sup>. Hay dos inconvenientes importantes a tener en cuenta, por un lado las altas dosis de radiación ionizante y por otro la baja disponibilidad de ésta. Las atelectasias se han definido como tejido pulmonar comprendido entre -100 UH y +100 UH<sup>92</sup>. Otros investigadores<sup>93</sup>, también respaldan la validez del **TAC** tanto en estudios respiratorios en reposo como el estudio funcional del pulmón. Además de las comparaciones entre el **TAC** con la radiografía de tórax y ecografía, hay un estudio que contrasta mediciones de volúmenes pulmonares con el **TAC** y la **RMN**<sup>94</sup>. Este estudio establece, que aunque en los individuos sanos las mediciones mediante radiografía, pletismografía, disolución en gas inerte o técnicas de lavado son consistentes, en pacientes con patología, las mediciones pueden diferir sustancialmente. El **TAC** y la **RMN** son técnicas rápidas y fiables, sin embargo, tienen la contrapartida de la exposición a la radiación de la primera, y el coste elevado de la segunda.

### 1.5.2. Pulsioximetría

La técnica no invasiva más comúnmente utilizada para evaluar la hipoxemia, es la pulsioximetría. Sin embargo, tiene una serie de limitaciones importantes, entre las que destaca el oxígeno inspirado. Como se puede observar en el diagrama  $SpO_2/FiO_2$  (ver figura 1.1), la administración de  $FiO_2$  por encima de 0,4, hace necesario un shunt mayor del 25 % para que se produzca una caída de la  $SpO_2$ . Además, la confirmación de la presencia de atelectasias, como se explica al inicio de la sección (1.5), requiere de métodos de imagen. Sin embargo, como hemos visto, estas técnicas tienen varias limitaciones que hacen que no se utilicen de manera rutinaria<sup>89,90</sup>. Tomando como referencia estos dos hechos, la mayoría de las atelectasias inducidas durante la intervención en el periodo postoperatorio, no son diagnosticadas de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. En esta situación, se aumenta la posibilidad de no tratar precozmente las complicaciones pulmonares postoperatorias re-

lacionadas con la presencia de atelectasias.

### 1.5.3. Diagnóstico diferencial de la hipoxemia

Hay otras entidades nosológicas que pueden dar lugar a la formación de atelectasias y con las que habrá que hacer el diagnóstico diferencial. Entre ellas habría que descartar:

1. Hipoxemia por hipoventilación (depresión central respiratoria).
2. Alteración de la relación  $V/Q$  (secrecciones de la vía aérea).
3. Hipoxemia por otras causas que originan shunt pulmonar (neumonía).

## 1.6. Complicaciones pulmonares postoperatorias

Las **Complicaciones Pulmonares Postoperatorias (CPP)** presentan una incidencia de entre el 5% y el 10% tras la anestesia general en cirugía no cardíaca, aunque otros estudios recogen incidencias de hasta un 19%<sup>1</sup> y son más importantes que las complicaciones cardiovasculares. Las más frecuentes son<sup>95</sup>:

- Infección respiratoria.
- Fracaso respiratorio.
- Derrame pleural.
- Atelectasias.
- Neumotórax.
- Broncoespasmo.
- Aspiración de contenido gástrico que provoca neumonitis.

Los factores más importantes responsables de la mayor parte de complicaciones pulmonares postoperatorias son, la localización de la incisión y el tipo de cirugía. Las incisiones a nivel torácico y abdominales supraumbilicales son las que mayor riesgo tienen de **CPP**. El riesgo aumenta a medida que la incisión se acerca al diafragma. Además, un estudio multicéntrico reciente consigue aislar siete factores de riesgo independientes para predecir el desarrollo de **CPP**<sup>1</sup>. Estos factores son:

1. Saturación de oxígeno baja preoperatoria.
2. Infección respiratoria reciente.
3. Edad.
4. Cifra de hemoglobina baja.
5. Cirugía intratorácica o abdominal alta.
6. Duración de la intervención.
7. Cirugía de urgencia.

Las **CPP** aumentan la morbimortalidad de los pacientes, además de empeorar la patología de base de algunos pacientes y aumentar la estancia hospitalaria<sup>1</sup>.

### **1.6.1. Complicaciones postoperatorias no pulmonares debidas a hipoxemia**

Los efectos deletéreos debidos a la hipoxemia en pacientes con atelectasias pulmonares, dependen de la severidad y duración de la hipoxemia y de la tolerancia al paciente de ésta. Las **CPP** que se han evidenciado directamente relacionadas con la hipoxemia, son las que se enumeran a continuación<sup>2</sup>:

- El delirio originado por hipoxemia, puede aparecer hasta en un 65 % de los pacientes en el postoperatorio<sup>96,97</sup> y se resuelve con oxigenoterapia<sup>98</sup>.
- La infección de la herida quirúrgica es una consecuencia potencial de la hipoxemia. La capacidad bacterida de los neutrófilos es dependiente de la tensión circundante de  $O_2$ <sup>99-101</sup>. Los resultados de un meta-análisis, sugirieron que puede encontrarse un efecto beneficioso, al reducir la tasa de infección de la herida, cuando se utiliza oxigenoterapia en el perioperatorio<sup>102</sup>, aunque estos resultados son controvertidos.
- Un estudio encontró relación entre la hipoxemia con cambios electrocardiográficos y taquicardia, los cuáles, se resolvieron con oxigenoterapia<sup>103</sup>. También, el infarto agudo de miocardio en el postoperatorio inmediato<sup>104</sup>, coincidió con el tiempo de máximas atelectasias pulmonares<sup>105,106</sup>. En periodos nocturnos con hipoxemia se ha observado isquemia cardiaca<sup>107,108</sup>.



## 1.7. Justificación del trabajo

Como se ha comentado en el apartado anterior (1.6.1), son muchas las complicaciones ocasionadas directamente por la aparición de atelectasias e hipoxemia, que tienen un impacto negativo en la evolución de los pacientes en el postoperatorio, aumentando la morbilidad<sup>95</sup>.

Realizar un diagnóstico de atelectasia fiable y rápido a pie de cama, sería muy útil para identificar a estos pacientes y aplicarles un tratamiento de forma precoz.

Actualmente, los métodos aceptados para diagnosticar las atelectasias postoperatorias son sólo métodos de imagen<sup>84,91</sup>, el inconveniente que presentan es que el diagnóstico suele demorarse hasta que se puede disponer de ellos. Un método alternativo a la imagen que podría subsanar este inconveniente es la pulsioximetría. Ésta no depende de la disponibilidad de aparatos específicos ya que todos los monitores clínicos actualmente disponibles en las Unidades de Recuperación Postanestésica, registran la saturación periférica de oxígeno.



# 2

## Hipótesis y Objetivos

---

### 2.1. Hipótesis

#### 2.1.1. Hipótesis primaria

En base a lo expuesto, la hipótesis del presente trabajo es que un descenso de la saturación de  $O_2$  de la hemoglobina determinado por pulsioximetría, tras la maniobra del **Air Test**, que consiste en respirar 5 minutos a aire ambiente, diagnostica de manera no invasiva, la presencia de atelectasias postoperatorias. De aquí en adelante, se nombrará para facilitar la lectura de la tesis, **Air test** a la maniobra anteriormente descrita. Esta maniobra ha sido diseñada para este trabajo y se ha elegido así mismo un nombre explicativo.

#### 2.1.2. Hipótesis secundarias

Las hipótesis secundarias son:

- Las mediciones de atelectasias en 2D mediante **TAC** se correlacionan con la **SpO<sub>2</sub>** tras la anestesia general de forma más precisa que las mediciones en 1D.
- La ecografía pulmonar a pie de cama es un método preciso para el diagnóstico de atelectasias pulmonares postoperatorias tras la anestesia general.

## 2.2. Objetivos

### 2.2.1. Objetivo primario

El objetivo primario es determinar si un valor de saturación de la hemoglobina determinado por pulsioximetría ( $SpO_2$ ) menor o igual a 96 % tras 5 minutos respirando aire ambiente (**Air Test**), diagnostica la presencia de atelectasias en pacientes postoperados al confirmar su existencia mediante la realización de una Tomografía Axial Computerizada.

### 2.2.2. Objetivos secundarios

- Determinar la existencia de una correlación entre los valores de  $SpO_2$  y el tamaño de la atelectasia, mediante la medición del área de atelectasia obtenido de la Tomografía Axial Computerizada.
- Determinar la capacidad diagnóstica de la ecografía pulmonar a pie de cama en el diagnóstico de las atelectasias postoperatorias mediante la comparación con la Tomografía Axial Computerizada (*Gold standard*)

# 3

## Material y métodos

---

### 3.1. Tipo de estudio

Es un estudio piloto, prospectivo y observacional que se realizó en el Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (España) desde el 12 de Enero hasta el 7 de Febrero de 2015. El estudio se aprobó el 30 de Octubre de 2014 por el [Comité Ético de Investigación Clínica \(CEIC\)](#) y se obtuvo el consentimiento informado firmado de todos los pacientes.

### 3.2. Población a estudio

#### 3.2.1. Criterios de inclusión

A continuación, se muestran los criterios de inclusión para este estudio.

1. Pacientes con clasificación ASA I-IV.
2. Edad  $\geq 18$  años.
3. Aceptación y firma del consentimiento informado.
4. Reversión de la relajación neuromuscular al ingreso en URPA (TOF  $\geq 0,9$ ).

#### 3.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para el inicio del reclutamiento en este estudio, son:

1. Embarazo o lactancia.
2. Anestesia cardiaca o anestesia torácica.
3. Cirugía de resección pulmonar previa.
4. Saturación periférica de O<sub>2</sub> < 92 % en URPA con FiO<sub>2</sub> 0.5.

Para evitar sesgos, los anestesiólogos que atendieron a los pacientes durante el quirófano eran conocedores de que el paciente estaba siendo reclutado para un estudio pero desconocían el objetivo del mismo. El manejo de la anestesia intraoperatoria incluyendo el mantenimiento respiratorio, hemodinámico, régimen de fluidos y control del dolor no estuvieron protocolizados y los registros de los datos intraoperatorios anestésicos no estuvieron disponibles para los investigadores hasta el final del estudio.

### **3.2.3. Criterios de retirada**

Los criterios de retirada, se aplicaron a aquellos pacientes que una vez incluidos en el estudio, incumplieron el protocolo por cuestiones médicas o porque el paciente retiró su consentimiento.

1. Hemoglobina  $\leq 9g/dL$ .
2. Soporte vasopresor o inotrópico.
3. Escala de agitación-sedación de Richmond  $> +1$  o  $< -1$ .
4. Control inadecuado del dolor (VAS  $> 4$  tras 30 min en URPA).
5. No extubación orotraqueal en quirófano.
6. Requerimiento de soporte ventilatorio.

## **3.3. Variables del estudio**

### **3.3.1. Variables**

Durante el estudio se recogieron las siguientes variables:

1. **Variables demográficas:**
  - a) Edad.
  - b) Sexo.

- c) Talla.
- d) Ponderated Body Weight (PBW).
- e) Comorbilidad.
- f) Tipo de cirugía.
- g) Tiempo de ventilación mecánica.
- h) Ariscat [ARISCAT](#)

**2. Variables farmacológicas:**

- a) Hipnótico.
- b) Opiodes.
- c) Relajante neuromuscular.
- d) Analgesia epidural o intravenosa..

**3. Variables de intercambio gaseoso y otros valores de la gasometría arterial:**

- a)  $\text{PaO}_2$ .
- b)  $\text{PaCO}_2$ .
- c) pH.
- d) Bicarbonato.

Se recogieron con el analizador de gases *i-stat* (Abbott Laboratorios). La  $\text{SpO}_2$  se obtuvo con el monitor hemodinámico *Dash 3000* (GE Healthcare). La sangre arterial se analizó a través de la cánula de la arteria radial. Se extrajeron 0,5 mL de sangre tras desechar los primeros 5 mL.

**4. Variables de volumen pulmonar:** se midió el volumen pulmonar atelectasiado con ecografía pulmonar y con tomografía axial computarizada.

- a) Ecografía pulmonar: la medición en ecografía correspondió con una medición en 1D en cada uno de los campos pulmonares ya expuestos.
- b) **TAC:** las mediciones fueron en 1D en la zona de mayor atelectasia, y en 2D valorando Área y Perímetro de atelectasia de los dos pulmones y Área y Perímetro pulmonar total.

### 3.3.2. Tiempos de estudio

Se establecieron tres momentos de recogida de datos para el análisis de atelectasia.

1. **T<sub>1</sub>** : 15-30 minutos tras el ingreso en la URPA. SpO<sub>2</sub>, gasometría arterial basal y ultrasonografía pulmonar.
2. **T<sub>2</sub>** : 5 min después de la maniobra de capacidad vital. SpO<sub>2</sub>, gasometría arterial y ecografía pulmonar.
3. **T<sub>3</sub>** : Al alta de la Unidad de Recuperación Postanestésica. SpO<sub>2</sub> y tomografía pulmonar.

## 3.4. Procedimientos del estudio

### 3.4.1. Manejo clínico

El manejo anestésico, hemodinámico, respiratorio y analgésico intraoperatorio y postoperatorio se realizó según la práctica clínica habitual, siguiendo los protocolos de manejo anestésico del Servicio de Anestesiología y Reanimación.

Una vez el paciente llegó a la URPA, se inició la monitorización y cuidados médicos y de enfermería protocolizados. Se inició oxigenoterapia con una mascarilla de tipo Venturi a una FiO<sub>2</sub> 0,50.

Los pacientes que cumplieron estas características, se les realizó una monitorización de la relajación muscular mediante la técnica de Train Of Four (TOF). Se consideró óptimo un TOF >0.9. Aquellos pacientes que no cumplieron este requisito, se revirtieron mediante las dosis según ficha técnica de Sugammadex<sup>®</sup> y Prostigmina-Neostigmina. Tras la reversión farmacológica, se comprobó nuevamente el TOF.

Como muestra la figura 3.1, durante los primeros 15 y 30 minutos tras el ingreso en la URPA, cuando el paciente estuvo colaborador, con un estado neurológico aceptable con la Escala de agitación-sedación de Richmond (Richmonn) de entre -1 y +1, con fuerza conservada y con un nivel analgésico adecuado de Escala Visual Analógica (EVA) > 3, se le retiró la mascarilla Venturi y se oxigenó con una FiO<sub>2</sub> de 0,21 durante 5 minutos. Si la SpO<sub>2</sub> es ≥ 97 %, se diagnosticó de ausencia de atelectasia, mientras que si la SpO<sub>2</sub> fue ≤ 96 %, se diagnosticó al paciente de atelectasia.

Tras los 5 minutos de oxigenación con una FiO<sub>2</sub> de 0,21 (figura 3.1), se extrajo una gasometría arterial para la evaluación de gases arteriales en sangre. Una vez realizado el diagnóstico clínico de presencia o ausencia de atelectasia



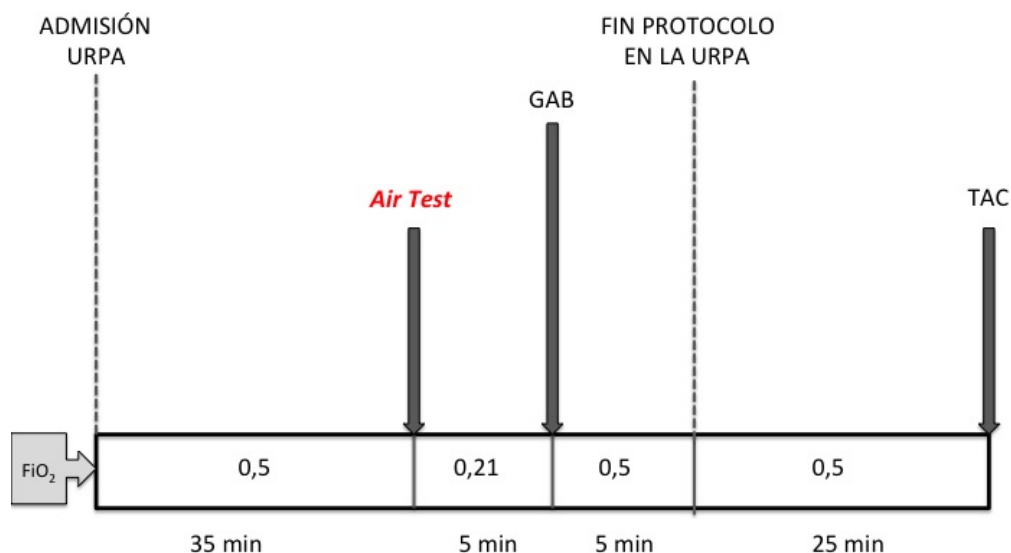


Figura 3.1: Protocolo simplificado

mediante la  $SpO_2$ , se corroboró el diagnóstico mediante la realización de una ecografía (ultrasonografía) pulmonar.

### 3.4.2. Técnica de la ecografía pulmonar

Tras el ingreso del paciente en la URPA, se realizó una ecografía pulmonar a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La ultrasonografía se llevó a cabo tras el *Air Test* y posteriormente tras la maniobra de Capacidad Vital Forzada (CVF).

Para esta técnica, se utilizó el Ecógrafo *LOGIQ P6* (GE Healthcare, Fairfield, Connecticut, US) con la sonda convexa multifrecuencia de 4-4,5 MHz. La técnica será realizada en todos los pacientes siempre por el mismo especialista.

La exploración torácica se dividió en 12 regiones, 6 por hemitórax como se muestra en la figura 3.2. Cada hemitórax se dividió en región *anterior*; definida como el área situada entre el esternón, la clavícula, el diafragma y

la línea axilar anterior, región *lateral*; situada entre la línea axilar posterior, y la región posterior; situada entre la línea axilar *posterior* y la línea paravertebral. Cada una de estas tres regiones será dividio en superior e inferior tomando como referencia la línea mamilar. La exploración de las regiones anterior y lateral se realizó con el paciente en decúbito supino y el brazo con una angulación de 90° con el tórax. La exploración de la región posterior se realizó con el paciente en decúbito lateral. La figura 3.2 con el paciente en decúbito supino muestra las seis zonas, mientras que la figura con el paciente en decúbito prono, muestra la zona media que se localiza entre las dos líneas axilares y la zona posterior entre la línea axilar posterior y la línea paravertebral.

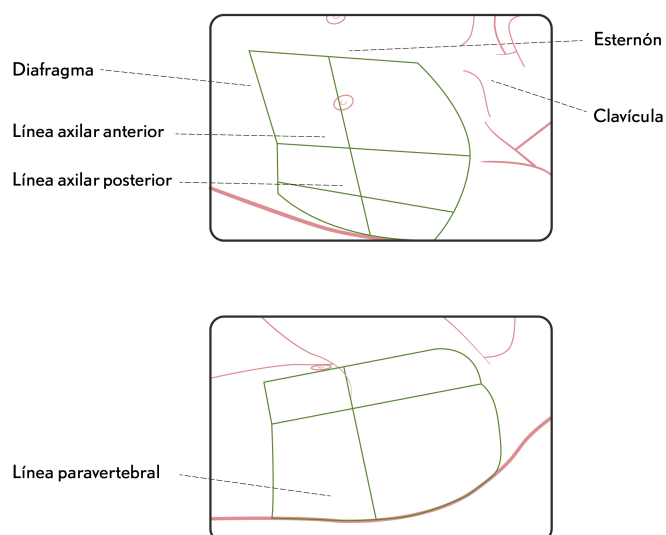


Figura 3.2: División de las zonas exploradas con ecografía del tórax. Modificado de *Critical Care Ultrasonography Forum*, visto el 1 de Julio de 2016. <http://www.critcaresono.com/page.php?page=27>

Los **criterios de referencia de la presencia de consolidación** son los siguientes:

1. Patrón tisular similar al de los tejidos sólidos como el hígado.
2. Límites anatómicos: Presencia de un borde superficial que corresponde a la pleura y borde profundo irregular (salvo que afecte a todo un lóbulo).

3. Ausencia de artefactos (líneas A y B).
4. Ausencia del signo del sinusoides, lo que lo diferencia del derrame pleural.
5. Presencia de broncograma y alveolograma aéreo.

La existencia de aire en las vías aéreas se manifiesta como imágenes hiperecogénicas puntiformes o lineales, en función de que se corten transversal u horizontalmente. Representan el aire en el interior de los bronquios o alvéolos rodeados del pulmón consolidado. En la imagen 3.3, se puede observar un ejemplo de cómo se realizó la cuantificación de las atelectasias en la URPA mediante ultrasonografía pulmonar.

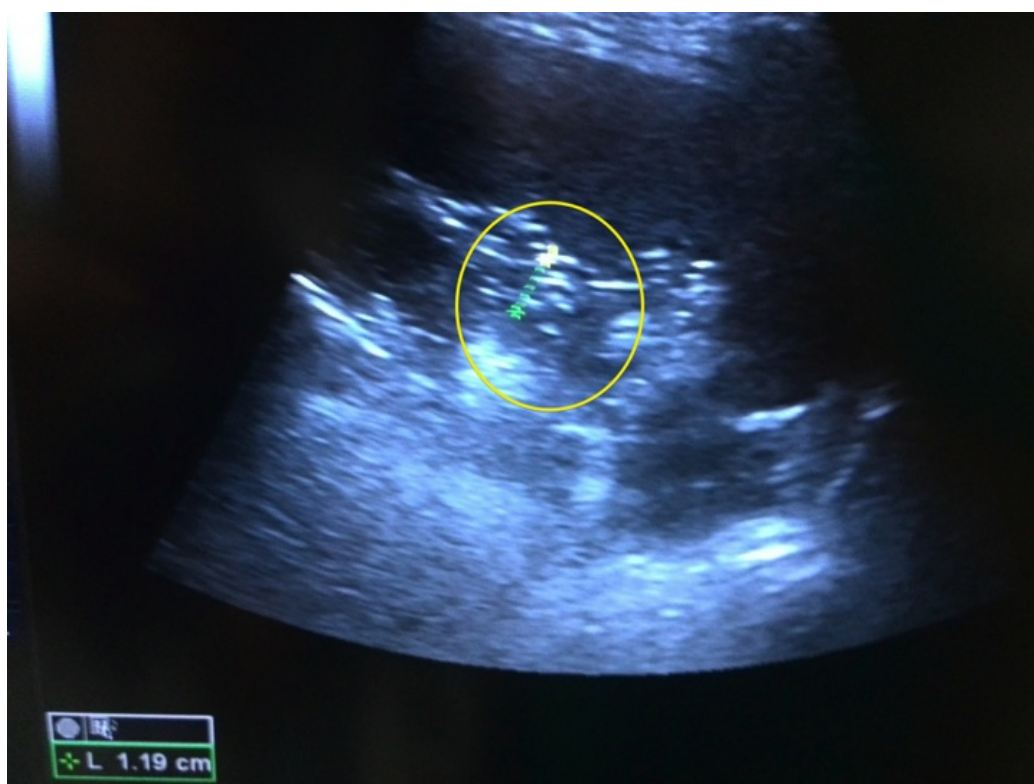


Figura 3.3: Determinación de atelectasias con ecografía. Individuo 4.

Durante la exploración ecográfica, se evaluó la presencia o ausencia de consolidaciones, se identificó la cantidad de consolidaciones y el diámetro de éstas.

Una vez terminada la exploración ecográfica, el paciente realizó una maniobra de CVF mediante la realización de una inspiración profunda. La ma-

niobra de **CVF** consiste en la inhalación tan lenta y profunda como sea posible, retener el aire durante tres segundos y a continuación exhalarlo relajadamente. Esta maniobra se repitió 10 veces en total, aumentando la profundidad de cada nueva inhalación<sup>109,110</sup>. Al finalizar esta maniobra, se repitió la ecografía pulmonar para compararla con la obtenida en condiciones basales.

Finalmente, se midió la **SpO<sub>2</sub>** con una **FiO<sub>2</sub>** de 0,21 durante al menos 5 minutos.

### **3.4.3. Técnica de la tomografía axial computerizada**

Los **TAC** se realizaron en el Servicio de Radiología del HCUV a los 25 minutos tras la gasometría arterial basal (figura 3.1). Durante la realización de la tomografía, la oxigenoterapia fue la que el médico responsable consideró. Para la realización de la tomografía computerizada, se utilizó un equipo multicorte de 16 coronas de detectores *Aquilion LB* (Toshiba) con el paciente en decúbito supino, en apnea, sin contraste intravenoso y en sentido craneocaudal en un rango que incluye los ápices pulmonares y las glándulas suprarrenales. Se emplean los siguientes parámetros de adquisición: 120 kva, 100-140 mA, tiempo de rotación de gantry 0,5 segundos. Para la interpretación de las imágenes, los datos se reconstruyeron con un grosor de corte de 5 mm a intervalos de 5 mm. Cada una de las secciones tuvo una profundidad de 12 bits por píxel.

Las imágenes se interpretaron con la amplitud y nivel de ventana adecuados (-600, 1500 **Unidades Hounsfield (UH)**). La atelectasia se definió como la presencia de atenuación en el **TAC** de entre -100 UH a 100 UH.

La determinación de la medición de atelectasias se realizó conforme a método ya publicados<sup>111</sup>, sin embargo, en este estudio se ha determinado que el nivel de la medición de atelectasia la realizaría el radiólogo en el corte de mayor área de atelectasia en la inspección visual. Debido a que el objetivo principal de este estudio es determinar la relación entre el tamaño de las atelectasias y la saturación periférica de oxígeno, cabe tener en cuenta el nivel de atelectasia con la atelectasia más representativa. Además, como se puede ver en la figura 3.4, el nivel habitual de medición de las atelectasias (5 cm por encima de la región supradiafragmática) a menudo no es el nivel más evidente. Se ha establecido una medida del espesor de la atelectasia al nivel de mayor área atelectasiada que es como se suele realizar en la práctica clínica habitual. Por otro lado, se han tomado medidas en dos dimensiones de área y perímetro, cuyo objetivo es establecer una medida del área atelectasiada y una medida del área pulmonar total 3.5. Esto permite entender el área de atelectasia dentro de el tamaño de área pulmonar total característico de cada paciente.

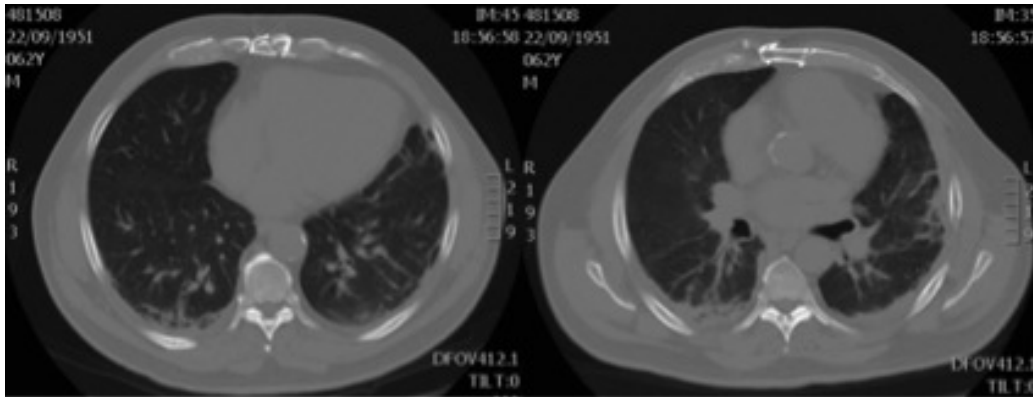


Figura 3.4: Demostración de la medición de atelectasias en el TAC a 5 cm por encima de la región supradiafragmática y en otro nivel pulmonar

Como se puede ver en las siguientes imágenes 3.6, 3.7 y 3.8, las atelectasias se distribuyeron en varios niveles pulmonares y además su morfología muy pocas veces es segmentaria, si no que adquirieron forma piramidal. Por esto se planteó un método de medida distinto al habitual en 1 dimensión en el que sólo se medía el espesor. Midiendo el *Área* o *Perímetro* de atelectasias nos aproximamos más a la realidad.

Además en estas imágenes (3.6, 3.6 y 3.8) se muestra, que las atelectasias tienen una morfología muy irregular y que para poder cuantificarlas con mayor precisión se tendría que medir el volumen total en 3 dimensiones.

### 3.5. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el Software estadístico *R versión 3.1.1* (R Core Team, 2014), que dispone de varios paquetes que permiten estimar modelos mixtos. De entre ellos los más populares son *nlme*<sup>112</sup> y *lme4*<sup>113</sup>.

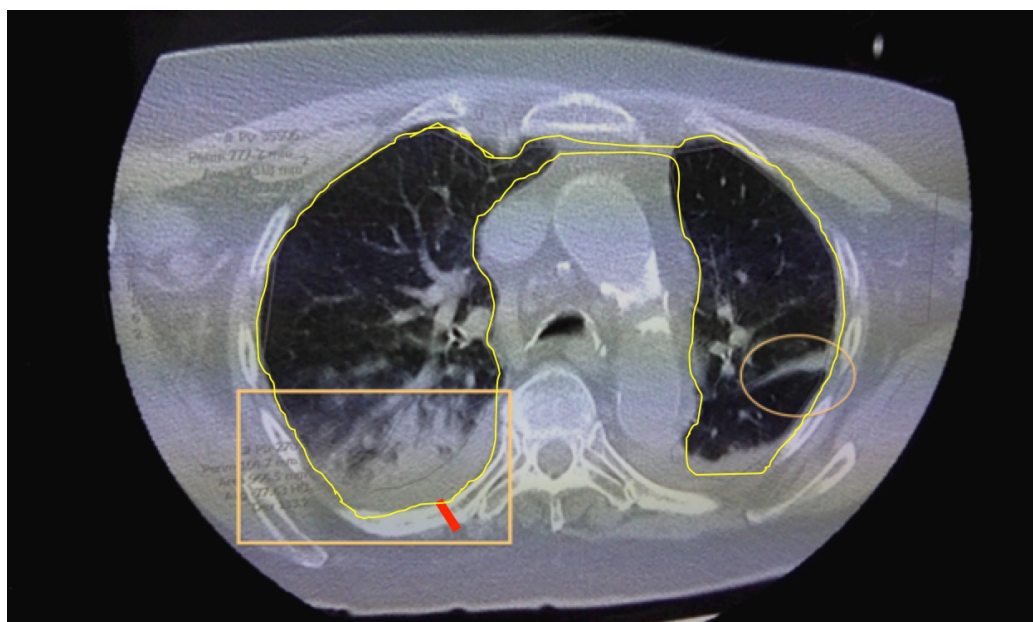


Figura 3.5: Determinación del Área o Perímetro total pulmonar.

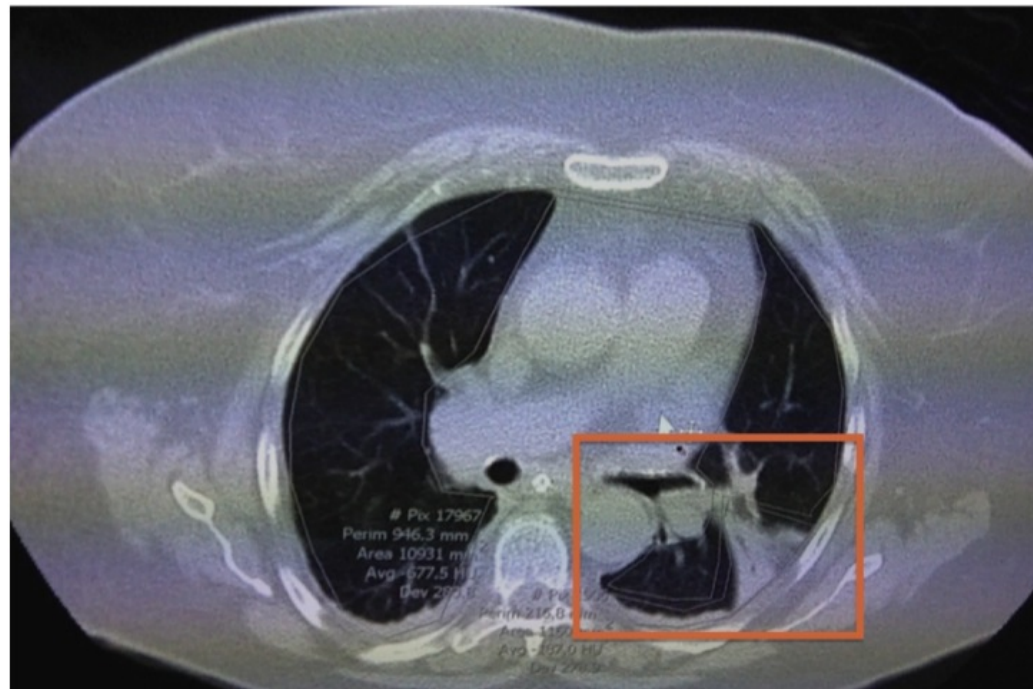


Figura 3.6: Distribución de las atelectasias en el TAC. Individuo 3.

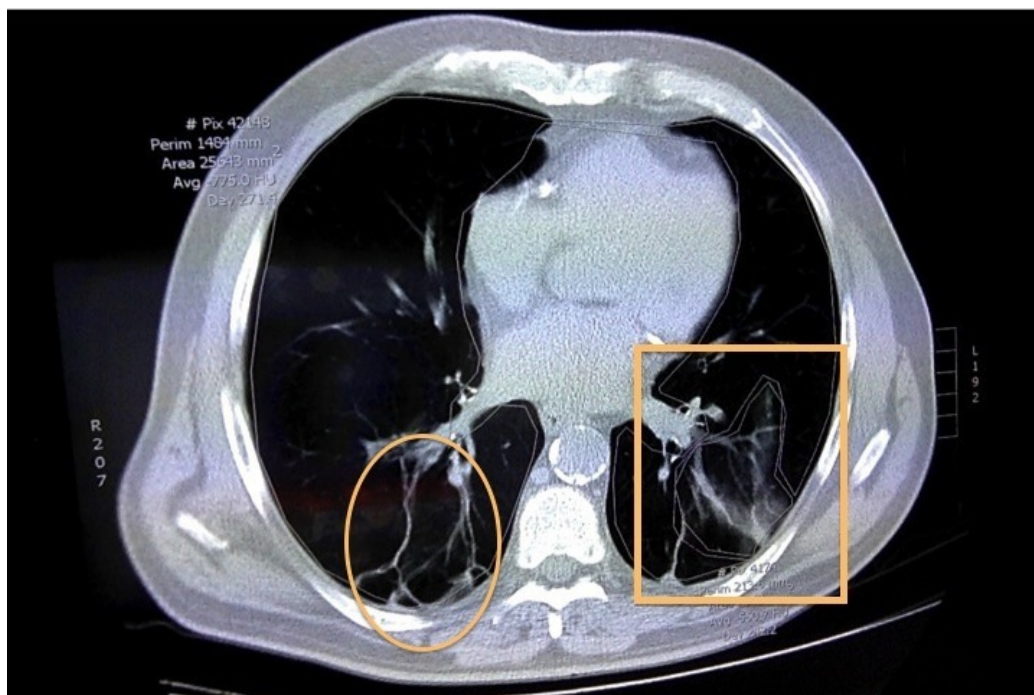


Figura 3.7: Distribución de las atelectasias en el TAC. Individuo 13.

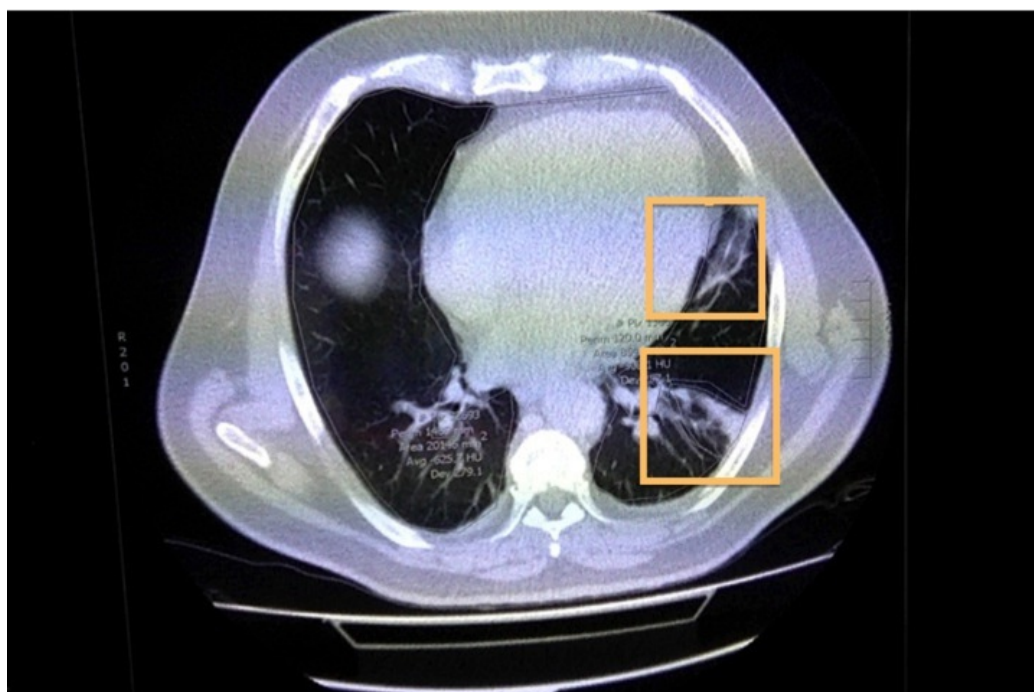


Figura 3.8: Distribución de las atelectasias en el TAC. Individuo 23.





# 4

## Modelización estadística

---

### 4.1. Modelos mixtos

Los *modelos mixtos*, llamados también modelos de efectos mixtos, modelos multinivel, modelos jerárquicos o anidados, o modelos con coeficientes aleatorios, se utilizan cuando los datos tienen algún tipo de estructura jerárquica o de agrupación, como ocurre en estudios longitudinales como es el caso de este estudio. Permiten tener coeficientes fijos y aleatorios, y varios términos de error y son una herramienta extremadamente útil, pero también potencialmente difícil de entender<sup>114</sup>.

Los modelos lineales mixtos pueden expresarse de esta forma conocida como forma matricial:

$$Y_{ij} = X_i\beta + Z_i + b_i + \varepsilon_i$$

$$b_i \sim N_q(0, \psi)$$

$$\varepsilon_i \sim N_{n_i}(0, \sigma_i\Lambda_i),$$

donde;

- $Y_i$  es el vector respuesta  $n_i \times 1$  de las observaciones en el grupo  $i$ .
- $X_i$  es la matriz de los efectos fijos del modelo  $n_i \times p$  para las observaciones en el grupo  $i$ .
- $\beta$  es el vector  $p \times 1$  de los coeficientes de los efectos fijos.
- $Z_i$  es la matriz de los efectos aleatorios del modelo  $n_i \times q$  para las observaciones en el grupo  $i$ .
- $b_i$  es el vector  $q \times 1$  de los coeficientes de los efectos aleatorios para el grupo  $i$ .

- $\varepsilon_i$  es el vector  $n_i \times 1$  de los errores para las observaciones en el grupo  $i$ .
- $\psi$  es la matriz de covarianzas  $q \times q$  de los efectos aleatorios.
- $\sigma_i \Lambda_i$  es la matriz de covarianzas  $n_i \times n_i$  de los errores en el grupo  $i$ .

Este estudio requiere métodos estadísticos que se incluyen dentro de los modelos mixtos porque, como ya se ha comentado en el capítulo 3, el diseño es longitudinal. Debido a que en este estudio se extraen varias observaciones (atelectasias en pulmón izquierdo y pulmón derecho) de la misma persona, es probable que las mediciones estén correlacionadas en lugar de ser independientes. En consecuencia, este tipo de datos requieren de métodos de análisis y los modelos utilizados para estos datos deben incluir parámetros que relacionen las variables explicativas con las medidas repetidas y parámetros que tengan en cuenta una estructura correlacional<sup>115</sup>.

Según *Carrero y cols.*<sup>116</sup>, la metodología de modelos mixtos permite analizar correcta y eficientemente los datos de experimentos con medidas repetidas mediante el modelado de la estructura de covarianzas, que considera las correlaciones entre medidas repetidas y la presencia de varianzas heterogéneas. No considerar la correlación entre sujetos con la utilización de modelos de efectos fijos o modelos mixtos con estructuras de covarianzas muy simples podría originar que aumente la tasa de *error tipo I* (rechazo de la hipótesis nula cuando debería ser aceptada) para la prueba de los efectos fijos del modelo. Sin embargo, un modelo muy complicado afectaría a la potencia y eficiencia de la prueba para los efectos fijos<sup>117</sup>.

La creciente popularidad de los *modelos mixtos*, se basa en la flexibilidad que ofrecen para modelar la correlación intra-grupo (a menudo presente en datos agrupados como es este caso), por el manejo de datos balanceados y no balanceados, y por la disponibilidad de software eficiente para fijarlos<sup>118</sup>.

## 4.2. Efectos fijos y efectos aleatorios

Al construir un modelo estadístico, se intenta caracterizar la dependencia de una respuesta a través de una o más covariables<sup>119</sup>. Por otro lado, también interesa caracterizar la variación de la respuesta que queda sin explicar. Algunas de las covariables disponibles pueden ser reproducibles, en el sentido de que se pueden obtener nuevas observaciones con los mismos valores recogidos en el estudio. Por ejemplo, se puede reclutar a un paciente nuevo y asignarlo al grupo intervención o al grupo control. También podemos observar la respuesta en unos determinados momentos que se han fijado en el protocolo (momento inicial en la **URPA** y tras la realización del **Air Test**).<sup>118</sup>

Un factor es reproducible, si el conjunto de posibles niveles del factor es fijo y cada uno de esos niveles se puede repetir.

Los objetivos al modelizar variables reproducibles y no reproducibles son diferentes. Respecto a las covariables reproducibles, el interés radica principalmente, en caracterizar el cambio en la respuesta entre diferentes niveles. Por este motivo, se utilizan los efectos fijos, que representan la tasa de cambio de la respuesta con respecto a cada tiempo del tratamiento o las diferencias entre la respuesta del grupo estudio y la del grupo control. Respecto a las covariables no reproducibles, el interés se traslada a la caracterización de la variación inducida en la respuesta por los diferentes niveles de la covariable. Por esta razón se utilizan los efectos aleatorios, que siempre están asociados a un factor de agrupación.

A los modelos estadísticos que incorporan términos de efectos fijos y términos de efectos aleatorios, se les conoce como *modelos de efectos mixtos*, o simplemente *modelos mixtos*.

Básicamente, los efectos fijos influyen sobre la media de la variable respuesta, mientras que los efectos aleatorios influyen sobre la varianza y determinan la estructura de varianzas-covarianzas de la variable respuesta. Los efectos aleatorios procedentes del mismo grupo estarán correlacionados, y esto va en contra de uno de los principios fundamentales de los modelos estadísticos que es la independencia de los errores. Los efectos fijos tienen niveles del factor informativos, mientras que los efectos aleatorios tienen niveles del factor no informativos<sup>115</sup>

Aunque generalmente nuestro interés va a estar fijado en los efectos fijos, si tenemos una estructura de efectos aleatorios mal definida, es posible que la estimación de los efectos fijos se vea afectada<sup>114</sup>.

### 4.3. Los paquetes *nlme* y *lme4*

El paquete *lme4* utiliza métodos modernos de álgebra lineal como los implementados en el paquete *Eigen* y es más rápido y eficiente que *nlme*, sin embargo, este primero aún no está tan bien documentado como el paquete *nlme*. Además *lme4* incluye una función para [Modelos Lineales Generalizados Mixtos \(GLMM\)](#). También tiene funciones para construir perfiles de verosimilitud y bootstrapping paramétrico. El paquete *lme4* no tiene implementados aún características del *nlme* para modelizar la heterocedasticidad y la correlación de los residuos. En la actualidad, *lme4* no ofrece la misma flexibilidad que el paquete *nlme* para estructuras de varianzas-covarianzas, pero se han implementado efectos aleatorios cruzados.

### La función `lme()`

La función `lme()` del paquete `nlme`, está disponible en R desde hace varios años. *Bates*, coautor del paquete `nlme` y algunos colaboradores, desarrollaron posteriormente otro paquete (`lme4`) que proporciona mayor flexibilidad a la hora de estimar modelos mixtos y ofrece extensiones a los modelos lineales generalizados mixtos<sup>119</sup>. Los valores de los parámetros aleatorios y fijos estimados por el modelo son exactamente iguales utilizando cualquiera de las dos funciones aunque, en el caso de la función `lmer`, al contrario de lo que ocurre con la función `lme()`, no se dan los valores de significación de los coeficientes fijos estimados por el modelo. Debido a los motivos argumentados por *Bates* para omitir los *p valores*, utilizaremos el paquete `lme4` para realizar el análisis.

#### 4.3.1. La función `lmer()`

En la función `lmer()` del paquete `lme4`, la fórmula se desarrolla en un único argumento que incluye los dos tipos de efectos. El modelo se especificaría de la siguiente manera:

$$lmer(y \sim 1 + (1|a) + (1|a : b) + (1|a : b : c)) \quad (4.1)$$

Los efectos fijos se indican en primer lugar a la derecha del símbolo  $\sim$  y los efectos aleatorios van a continuación precedidos por un  $+$  y entre paréntesis. R los identifica por la barra vertical (`|`). La anidación de los factores se realiza con los dos puntos (`:`).

En la mayoría de los modelos mixtos se asume que los efectos aleatorios tienen una media de 0 y que lo que interesa cuantificar es la variación en la constante (esto es lo que significa el 1), causada por las diferencias entre los niveles del factor de los efectos aleatorios. La barra vertical (`|`) significa que dada la siguiente distribución de las variables aleatorias  $y$ , en este caso,  $c$  está anidado dentro de  $b$  que a su vez, está anidado dentro de  $a$ .

## 4.4. Comparación y selección de modelos mixtos

De la misma manera que ocurre en la regresión lineal, existen dos opciones principales para la comparación de modelos mixtos; la primera, se basa en herramientas de selección, como el [Akaiken Information Criterion \(AIC\)](#) o el [Criterio de Información Bayesiano \(BIC\)](#) y la segunda, en los test de hipótesis.

#### 4.4.1. AIC y BIC

Ambos contienen dos términos que miden el ajuste del modelo y su complejidad; el valor de la verosimilitud se utiliza en la definición de la medida del ajuste y el número de parámetros mide la complejidad del modelo.

Respecto a la medida del ajuste, se utiliza el logaritmo de la función de verosimilitud, que es la probabilidad de los datos observados en función de los parámetros del modelo, pero, en los modelos mixtos, hay dos tipos de funciones de verosimilitud; [Máxima Verosimilitud \(ML\)](#) y [Máxima Verosimilitud Restringida \(REML\)](#)<sup>120</sup>.

En relación a la complejidad del modelo, el [AIC](#) penaliza los modelos complicados, ya que tiene en cuenta el número de parámetros, mientras que el [BIC](#) penaliza según número de observaciones.

#### 4.4.2. Contraste de hipótesis

La segunda aproximación para seleccionar el modelo más adecuado, se basa en los test de hipótesis. Se presentan tres opciones; el *Estadístico t*, el *estadístico F* y el test de *Razón de Verosimilitud*. El problema radica en que los modelos mixtos tienen por una parte el componente fijo (variables explicativas) y por otra parte un componente aleatorio. Por lo tanto, hay que seleccionar no sólo la estructura óptima de los efectos fijos, sino también una estructura adecuada para los efectos aleatorios. Aunque en la mayoría de los casos se está interesados en los efectos fijos, una selección inadecuada de los efectos aleatorios puede sesgar los valores y afectar a la calidad de los efectos fijos. Por otro lado, la variación en la variable respuesta que no se modeliza en los términos de los efectos fijos se incluye en los efectos aleatorios. Para ver la significación de las variables aleatorias, la estimación de los parámetros ha de hacerse con el estimador de [REML](#), que es lo que viene establecido por defecto en las funciones `lme()` y `lmer()`. Este estimador promedia sobre parte de la incertidumbre en los parámetros de efectos fijos. Una vez tenemos definida la estructura de los efectos aleatorios, se comparan modelos que difieren sólo en sus efectos fijos mediante el método de máxima verosimilitud<sup>121</sup>.

Esta forma de inferencia mediante test específicos para comprobar la significación de cada una de las variables implica eliminar aquellas que no son significativas y reajustar el modelo simplificado. En modelos mixtos, esta es una opción muy controvertida y que tiene actualmente poco apoyo en la comunidad científica<sup>119,122</sup>. Por esta razón, de las funciones del paquete `lme4` ni siquiera calculan test de significación para los efectos fijos (aunque el paquete `nlme` sí lo hace). Existe un gran debate en la lista de distribución de R sobre la capacidad de estos modelos para realizar tests de significación utilizando

el *estadístico F*. En concreto, *Douglas Bates*, autor principal de este paquete, explica que no es posible estimar con precisión los grados de libertad de los parámetros fijos y, por tanto, proponer una distribución del *Estadístico F* lo suficientemente fiable como para realizar un test de significación. Recordemos que el *Estadístico t* para un coeficiente en la matriz de los efectos fijos del modelo, es la raíz cuadrada del *Estadístico F* con un grado de libertad en el numerador, así que los problemas de estimación de los grados de libertad afectan también a los contrastes realizados con este estadístico.

### 4.4.3. Valoración de la significación estadística

De acuerdo a lo comentado en la sección 4.4.2, se puede concluir que el [AIC](#) y el [BIC](#) son dos criterios de selección que nos pueden ayudar a elegir el modelo que mejor se ajuste a nuestros datos. Sin embargo, la aproximación basada en contrastes de hipótesis es una opción controvertida para comparar modelos mixtos. Por lo tanto, para seleccionar los modelos de este estudio se seleccionarían los modelos con [AIC](#) y [BIC](#) más pequeño. Tras elegir el modelo más adecuado, falta por evaluar la significación de los efectos fijos y cuantificar la variabilidad explicada por el modelo.

## 4.5. Significación de los efectos fijos

A lo largo de este capítulo 4, se explica que los modelos mixtos se ajustan a través de la función `lmer()` del paquete `lme4` proporciona estimaciones de los parámetros de los efectos fijos, los errores estándar para esos parámetros y el *Estadístico t*, pero no los *p valores*. De la misma forma, el resultado de un análisis de anova aplicado a un modelo mixto proporciona la suma de cuadrados para los términos fijos del modelo y los grados de libertad correspondientes al numerador, pero no los correspondientes al denominador y, de nuevo, no devuelve *p valores*.

La suma de cuadrados y los grados de libertad del numerador se calculan como en los modelos lineales. El denominador es la suma de cuadrados residual penalizada dividida entre los grados de libertad [REML](#), que es  $n-p$ , donde  $n$  es el número de observaciones y  $p$ , es la longitud de la columna de la matriz de los efectos fijos del modelo. Todos los *F ratios* utilizan el mismo denominador. Esta es la razón de que el creador del paquete plantee su inquietud con respecto a que la distribución de referencia para estos *Estadísticos F* debiera ser una distribución F con los grados de libertad variables y se pueda contestar a la pregunta de cómo calcular los *p valores* mediante la construcción de una fórmula para asignar diferentes grados de libertad en el

denominador de cada test <sup>123</sup>.

Las versiones anteriores del paquete contenían la función `mcmcscamp()` que, a partir de los métodos [Métodos de Monte Carlo basados en las cadenas de Markov \(MCMC\)](#) (métodos Monte Carlo basados en las cadenas de Markov), generaban una muestra de la distribución posterior de los parámetros asumiendo distribuciones previas planas. Sin embargo, debido a la dificultad de construir una versión de la función `mcmcscamp()` que fuera fiable incluso en los casos en los que la varianza de los efectos aleatorios estuviera próximos a 0, la función no ha sido actualizada en las últimas versiones del paquete.

### 4.5.1. Alternativas

Existe una variedad de opciones para poder calcular la significación de los efectos fijos del modelo. A continuación se enumeran algunas de ellas:

- *Test t* mediante la aproximación de *Satterthwaite*, que realiza una estimación de los grados de libertad del denominador y no asume igualdad de varianzas <sup>124</sup>.
- Intervalos de confianza basados en el test de razón de verosimilitud.
- Intervalos de confianza por bootstrap paramétrico.
- Intervalos de credibilidad obtenidos a partir de simulaciones [MCMC](#).
- Análisis de la varianza mediante la aproximación de *Kenward-Rogers* <sup>125</sup>. Realiza test F condicionales en la estimación de los errores estándares.

## 4.6. Cálculo del coeficiente de determinación en los modelos mixtos

El cálculo del [Coeficiente de determinación lineal \( \$r^2\$ \)](#) u otro análogo que proporcione una medida de la bondad del ajuste ha supuesto un reto durante los últimos años en lo que se refiere a modelos mixtos. Una de las dudas principales que se discute, es si se debería incluir o excluir la variabilidad de los efectos aleatorios para cuantificar la proporción de varianza explicada por el modelo <sup>126</sup>.

Se han propuesto diferentes alternativas, como el *pseudo- $r^2$*  de *Nagelkerke* <sup>127</sup> o, más recientemente, la contribución de *Jarret Byrnes*:

```
lmfit <- lm(model.response(model.frame(m)) fitted(m))
summary(lmfit)$r.squared
}
```

En definitiva, existen algunas fórmulas simples y otras muchas más complejas pero hay que determinar cuidadosamente qué información se puede extraer del coeficiente de determinación porque ninguna de ellas tiene todas las propiedades que tiene el  $r^2$ .

*Nakagawa y Schielzeth*<sup>128</sup>, publicaron un artículo donde se propone un método sencillo para calcular el  $r^2$  en los [Modelos Lineales Mixtos \(LMM\)](#) y [GLMM](#) que ha tenido muy buena acogida en la comunidad científica. El  $r^2$  se define habitualmente como un estimador de la varianza explicado por el modelo utilizando las estimaciones de máxima verosimilitud de los parámetros del modelo ignorando la incertidumbre alrededor de esta estimación. Estos autores remarcan que sería deseable cuantificar la incertidumbre del  $r^2$  utilizando [MCMC](#) sampling. Estos autores presentaron dos estadísticos  $r^2$  para [LMM](#) y [GLMM](#):

1.  $r^2$  marginal, que representa la proporción de varianza explicada por los efectos fijos:

$$r_{GLMM(m)}^2 = \frac{\sigma_f^2}{\sigma_f^2 + \sum_{l=1}^2 \sigma_l^2 + \sigma_i^2 + \sigma_d^2 + \sigma_e^2}$$

- $\sigma_f^2$  representa la varianza en los valores ajustados basada en los efectos fijos:

$$\sigma_f^2 = \text{var}(X\beta)$$

- X es la matriz de diseño de los efectos fijos y  $\beta$  es el vector de las estimaciones de los efectos fijos.
  - $\sum_{l=1}^2 \sigma_l^2$  representa la suma de los componentes de la varianza de todos los efectos aleatorios  $u\tau$ .
  - $\sigma_d^2$  es la varianza específica de la distribución<sup>128</sup>.
  - $\sigma_e^2$  representa la dispersión añadida.
2.  $r^2$  condicional, que representa la proporción de varianza explicada por la combinación de los efectos fijos y aleatorios:

$$r_{GLMM(m)}^2 = \frac{\sigma_f^2 + \sum_{l=1}^u \sigma_l^2}{\sigma_f^2 + \sum_{l=1}^u \sigma_l^2 + \sigma_i^2 + \sigma_d^2 + \sigma_e^2}$$



## 4.7. Análisis de datos

Para comprobar la hipótesis de que la saturación periférica de oxígeno sigue una correlación inversa con tamaño de las atelectasias, se plantea una selección de modelos según el criterio de **AIC** y el análisis de la representación gráfica de éstos.

### 4.7.1. Planteamiento de modelos

Se plantean modelos primeramente seleccionados tras un primer ajuste del modelo lineal. Éste se ha probado con interacciones entre las principales variables **SpO<sub>2</sub>** en la **URPA**, *atelectasias totales*, *tamaño de atelectasias en el ecografía* y **ARISCAT**. Además, se realizó una estimación del optimismo dado el  $r^2$  ajustado elevado pero con un diagnóstico de los gráficos del modelo no satisfactorios.

Los modelos mixtos permiten introducir variación, tanto en origen (*random intercept*) como en pendiente (*random slope*). Esto supone asumir que los pacientes parten (o no) del mismo nivel y evolucionan (o no) de la misma manera. Dado las características de este trabajo no se puede utilizar un *random slope* debido al tamaño de la muestra, así que plantearemos un modelo únicamente con *random intercept*.

### Presentación del modelo final con REML

Una vez se seleccione el mejor modelo, se fijó un estimador **REML** y se interpretaron los resultados.

**Interpretación de los efectos fijos.** Como el paquete utilizado no calcula los *p valores* según se comentó en la sección 4.5, se utilizaron otros métodos ya nombrados en la misma sección.

- Test t mediante la aproximación de *Satterthwaite*<sup>124</sup>.
- Intervalos de confianza basados en el test de razón de verosimilitud.
- Intervalos de confianza por bootstrap paramétrico a partir de simulaciones **MCMC**.

**Interpretación de los efectos aleatorios. Bondad del ajuste.** Para ello se calcula el  $r^2$  *marginal* y el  $r^2$  *condicional* propuestos recientemente por *Nakagawa y Schielzeth*<sup>128</sup>.

**Análisis de los residuos.** Finalmente, se realizó una exploración de los residuos para detectar posibles problemas de normalidad y/o de heterocedasticidad.

## 4.8. Análisis Bland-Altman

### 4.8.1. Introducción

El análisis de *Bland y Altman*<sup>129,130</sup> o también llamado *Gráfico de las diferencias*, es un método gráfico que compara dos métodos de medida cuantitativo. La teoría se basa en dibujar las diferencias entre las dos técnicas frente a las medias de medición de las dos técnicas. Alternativamente, *Krouwer*<sup>131</sup>, las diferencias pueden ser también representadas frente a uno de los dos métodos cuando uno de los métodos a analizar es el método de referencia o *Gold Standard*.

Las líneas horizontales que se ven dibujadas son la media de la diferencia para los límites del intervalo de confianza que son definidos como la media de las diferencias  $\pm 1,96$  veces la desviación estándar de las diferencias.

El método de *Bland-Altman* sólo define los intervalos de concordancia pero no determina si estos límites son aceptables o no. Los límites aceptables deben ser fijados a priori, basándose en la necesidad clínica y las consideraciones biológicas<sup>132</sup>.

Esta técnica se puede utilizar cuando ambas mediciones están en la misma escala.

### 4.8.2. Interpretación

El gráfico resultante es un *scatter plot XY*, en donde el eje de las Y muestra la diferencia entre dos medidas apareadas (A-B), en nuestro caso medición de atelectasias en la ecografía y en el TAC y en el eje de las X representa la media de éstas medidas  $((A + B)/2)$ . En otras palabras, la diferencia de dos medidas apareadas se dibuja contra la media de las dos medidas<sup>132</sup>. *Bland y Altman* recomiendan que el 95% de los puntos de la nube de datos se encuentre entre las dos desviaciones estándares.

Un modelo ideal sería aquel en que las medidas obtenidas por cualquiera de los dos métodos fueran exactamente las mismas. Por lo tanto, todas las diferencias de las medidas serían iguales a cero. Sin embargo, cualquier medida de las variables siempre conllevan algún grado de error.

### 4.8.3. Medidas repetidas

En el caso de que existan medidas repetidas de los dos métodos en un mismo individuo, es deseable usar todos los datos para comparar los dos métodos. Es posible calcular la media de las dos mediciones y representarlas en un gráfico de las diferencias. Esto nos devolverá una estimación fiable de la

diferencia sistemática. Sin embargo, la desviación estándar de las diferencias puede estar infravalorada debido a una mínima estimación del componente de error aleatorio y de unos límites de concordancia muy pequeños. Pese a esto, el gráfico de *Bland-Altman* es altamente preciso. Además, los autores desarrollarán un método basado en el análisis de la varianza para ajustar este error<sup>130</sup>, aunque, otros métodos basados en modelos de efectos aleatorios (modelos mixtos) pueden ser igualmente fiables<sup>133</sup>.

#### 4.8.4. Limitaciones

Sin embargo, el gráfico de *Bland-Altman* también tenía varias limitaciones. Primero, las mediciones deben estar en las mismas unidades de medida. En segundo lugar, este gráfico no determina qué es una buena o una mala concordancia, si no que ésta se tiene que especificar previamente basándose en los propósitos clínicos. Pese a esto, resulta difícilmente aceptable una diferencia entre las medias de más del 50 %. La principal ventaja del gráfico de *Bland-Altman* es que es muy intuitivo y fácil de interpretar.

#### 4.8.5. Calibración

Cuando un test, que en este caso es la ecografía pulmonar, se compara con el *Gold Standard* (TAC pulmonar), se habla de *Calibración* en vez de concordancia. Con la calibración, en vez de calcular la media de los dos métodos, se representa la medida verdadera en el eje de las X. Esto origina un gráfico de los residuos. La interpretación es similar. Realizar un gráfico de los residuos tiene determinadas ventajas pero la principal desventaja es que no es bueno para mostrar concordancia entre los dos métodos<sup>130</sup>. Por lo tanto, es preferible mostrar un gráfico de *Bland-Altman* en la literatura científica cuando se habla de concordancia entre dos técnicas.



# 5

## Discusión de los resultados

---

Este estudio comenzó el 12 de Enero de 2015 y finalizó el 7 de Febrero de este mismo año. Se incluyeron 30 pacientes de forma consecutiva a los que se realizó el **Air Test** en la **URPA** (Figura 5.1).

En el siguiente diagrama de flujo 5.1 (siguiendo las [Normas consolidadas para informar y publicar ensayos clínicos \(CONSORT\)](#))<sup>1</sup>, se muestra desde el número inicial de pacientes potenciales a reclutar, hasta el total de pacientes que completaron el protocolo en su totalidad.

Este proyecto, por tanto, se ha centrado en el grupo con **Air Test** positivo y no ha evaluado los pacientes con **Air Test** negativo.

En la **URPA**, todos los pacientes con **Air Test** positivo, estuvieron estables hemodinámicamente, con normocapnia ( $\text{PaCO}_2$ ) y normotermia. A continuación, se realizó un **TAC** pulmonar como se especificó en el apartado 3.4.3.

Normalmente, los pacientes son tratados con oxigenoterapia durante el postoperatorio para evitar episodios de hipoxemia.

El **Air Test** consiste en la disminución de la  $\text{FiO}_2$  a 0,21 durante 5 minutos, por lo que forzamos a la  $\text{SpO}_2$  a operar en la zona con mayor pendiente de la curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina. Las  $\text{FiO}_2$  altas, enmascaran el shunt por lo que la saturación de la hemoglobina permanece por encima de 97% 1.1. Este razonamiento fue utilizado por *Jones y Jones* para describir el diagrama de la relación entre la  $\text{SpO}_2$  y la  $\text{FiO}_2$  que categoriza la función pulmonar<sup>14</sup>. Recientemente otro estudio de *Tusman*<sup>134</sup> usó la misma aproximación para definir la condición de *pulmón abierto* en los pacientes anestesiados mientras respiraban aire ambiente para detectar las presiones de cierre pulmonar durante la maniobra de reclutamiento pulmonar en un ensayo de la **PEEP**. Basándonos en estos resultados, se usó el mismo punto

---

<sup>1</sup><http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>, consultada el 10/10/16

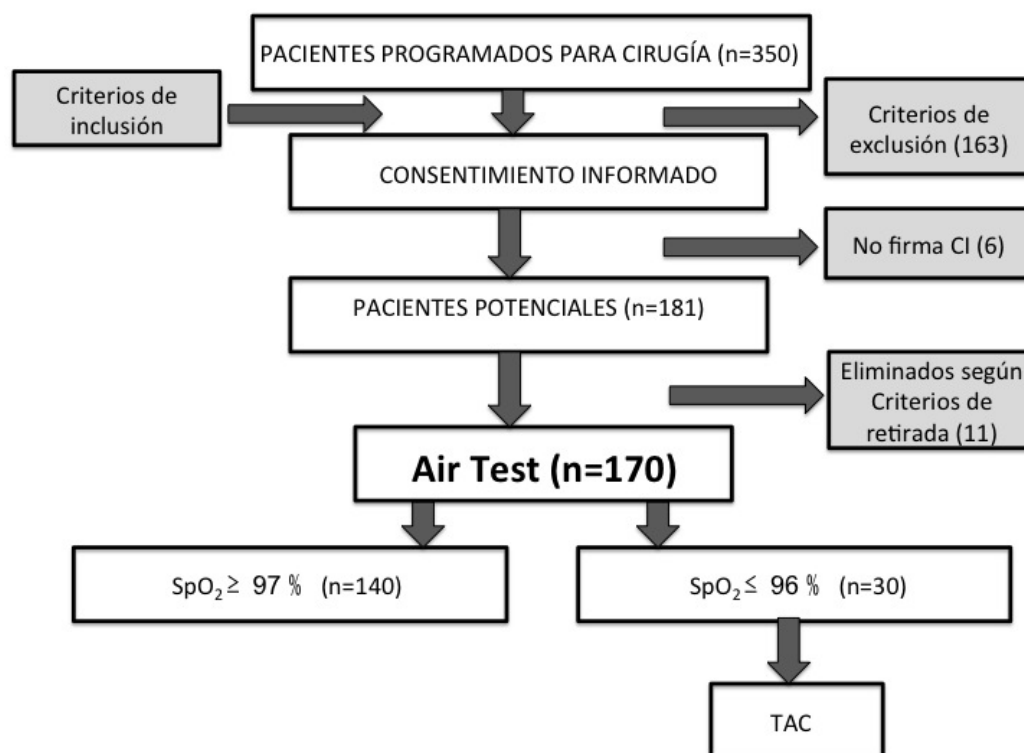


Figura 5.1: Pacientes evaluados en el estudio. **Air Test**, maniobra que consiste en respirar aire ambiente durante 5 minutos tras una anestesia general y evaluar la saturación periférica de oxígeno.

de corte, es decir una  $SpO_2 \leq 96\%$  para definir el colapso alveolar significativo que corresponde con un shunt  $\geq 10\%$  en el diagrama de  $SpO_2-FiO_2$  descrito por *Jones and Jones*<sup>14</sup>.

Los datos fueron analizados utilizando el software estadístico *R* versión 3.1.3. El análisis descriptivo general de los datos se muestran en las siguientes tablas. Las variables categóricas se reflejan en la tabla 5.1, las variables continuas del intraoperatorio en la tabla 5.2, las variables en la URPA en la tabla 5.3 y las variables de gasometría en la tabla 5.4.

La tabla 5.1 evidencia que la mayoría de los pacientes reclutados en este estudio fueron mujeres no fumadoras. Aproximadamente la mitad de los pacientes se clasificaron de acuerdo a la escala de riesgo anestésico como *American Society of Anesthesiologist (Escala del Estado Físico) (ASA)* II, un 13% fueron *ASA* I y el resto se repartieron entre *ASA* III y IV. Casi dos tercios de los pacientes durante la cirugía se posicionaron en decúbito supino. En la ecografía pulmonar, se encontró que el 45% de los pacientes tenían afec-

tación bilateral por atelectasias y un 77 % presentaron derrame pleural. Sin embargo, el TAC muestra que la afectación pulmonar fue evidente en el 95 % y la presencia de derrame pleural se diagnosticó en el 76 %.

Variable	Categoría 1	Categoría 2
Sexo	67 % Mujeres	33 % Hombres
Localización ECO	45 % Bilateral	55 % Unilateral
Localización TAC	95 % Bilateral	5 % Unilateral
Tabaco	67 % No fumadores	10 % Ex fumadores
Derrame Ecografía	77 % No	23 % Si
Derrame TAC	76 % No	24 % Si
Posición	64 % Decúbito supino	20 % DLI
ASA	52 % II	13 % I

Cuadro 5.1: Variables categóricas.

**Ecografía (ECO):** Ecografía. **TAC:** Tomografía Axial Computerizada.  
**ASA:** Escala del estado físico.

La tabla 5.2 muestra los parámetros respiratorios que se utilizaron durante el intraoperatorio en la muestra. Se puede observar datos de una  $FiO_2$  aproximada de 0,6, un volumen pulmonar y una frecuencia respiratoria que se aproximaría a un volumen minuto de 6 mL/kg/peso y una PEEP de 6 cmH<sub>2</sub>O.

Variables intraoperatorias	Media (SD)
$FiO_2$ (mmHg)	0,57 (0,18)
Volumen Corriente (ml)	470 (52)
Frecuencia Respiratoria (rpm)	13 (1)
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	6 (1)

Cuadro 5.2: Áreas pulmonares en el TAC.

**$FiO_2$ :** Fracción inspiratoria de oxígeno. **PEEP:** Presión positiva al final de la espiración.

Las variables demográficas, la ARISCAT y las variables hemodinámicas de la URPA se recogen en la tabla 5.3.

Los valores de la gasometría inicial y la gasometría tras la maniobra de capacidad vital forzada (gasometría final), se muestran en la tabla 5.4.

Variables en URPA	Media (SD)
Edad (años)	65 (11)
Talla (cm)	165 (9)
Peso (kg)	84 (21)
ARISCAT	26 (14)
PAM (mmHg)	80 (12)
FC (lpm)	78 (13)

Cuadro 5.3: Áreas pulmonares en el TAC.

ARISCAT. Presión Arterial Media (PAM)  
 Presión Arterial Media. Frecuencia Cardíaca  
 (FC) Frecuencia Cardíaca.

Variables	GAB inicial	GAB final
pH	7,367 (0,04)	7,287 (0,555)
pO <sub>2</sub> (mmHg)	66,083 (11,701)	75,307 (19,481)
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,321 (5,592)	40,234 (6,274)
Bicarbonato (meq/L)	14 (2)	14 (2)
Hb (g/dL)	12,7 (1,8)	12,5 (1,7)
Lactato (mmol/L)	1,1 (0,5)	1,2 (0,5)

Cuadro 5.4: Valores de Gasometría

pH Medida de acidez o alcalinidad de una sustancia. PO<sub>2</sub> Presión parcial de oxígeno. PCO<sub>2</sub> Presión parcial de dióxido de carbono. Hb Hemoglobina.

## 5.1. Atelectasias tras Air Test positivo en el TAC

De los 30 pacientes con **Air Test** positivo ( $SpO_2 \leq 96\%$ ), el 100% presentaron atelectasias susceptibles de ser medidas en el TAC pulmonar. Sin embargo, se consideraron que atelectasias <0,5 cm de espesor no serían medidas porque se consideran irrelevantes clínicamente y no generan shunt<sup>62</sup>, por lo que no podrían ser diagnosticadas por la  $SpO_2$ . Por lo tanto, se midieron las atelectasias en 29 de los 30 pacientes a los que se les hizo el TAC.



## 5.2. Atelectasias en 1D y SpO<sub>2</sub>

En esta sección se estudió el comportamiento de las variables del estudio respecto a la medida de pulsioximetría realizada tras el **Air Test**. El objetivo es modelizar el comportamiento de esta última variable. Para ello, se han analizado varios modelos.

### 5.2.1. Pulmón derecho

Para el pulmón derecho obtenemos como mejor modelo el que muestra la ecuación 5.1. Se observa que las variables que están dentro del modelo se corresponden con la escala **ARISCAT**, la **Hb** en la segunda ecografía y la **FC**. Este modelo posee un **AIC** de 205 con un  $r^2$  ajustado de 0,2707 y un  $p$  valor de 0,0121. En el modelo 5.1, la única variable con significación estadística fue el **ARISCAT**.

$$\text{Medida 1D derecha} \sim \text{ariscat} + \text{hb}_i + \text{fc} + \epsilon \quad (5.1)$$

La representación gráfica de este modelo se puede observar en la figura 5.2. En la parte superior izquierda del gráfico, se observa el ajuste poco adecuado de los residuos y cómo los individuos 23 y 9 se alejan claramente de la tendencia general.

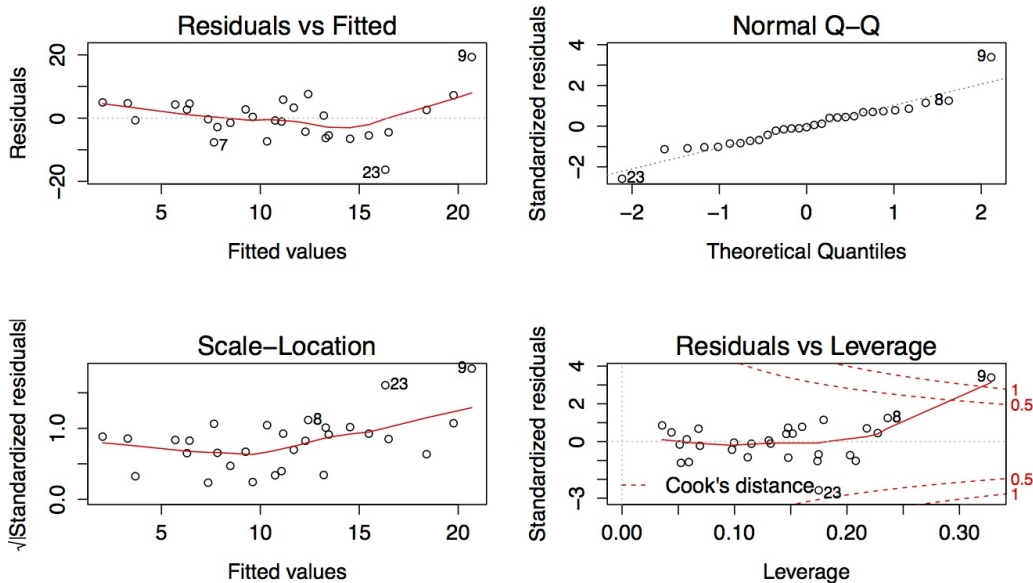


Figura 5.2: Modelo lineal con medida 1D con TAC en pulmón derecho

### 5.2.2. Pulmón izquierdo

En el pulmón izquierdo se ha realizado también la misma técnica de ajuste que en el anterior, mediante la selección de variables por el método *stepwise*. En este caso, el modelo presenta más variables que el modelo anterior.

$$\begin{aligned} \text{Medida 1D izquierda} \sim & \text{edad} + \text{ariscat} + \text{Sp}_{10}\text{O}_2 + \text{hb}_f \\ & + \text{lac}_f + \text{pam} + \text{fc} + \epsilon \end{aligned} \quad (5.2)$$

En este caso, el modelo 5.2, tiene como variables estadísticamente significativas la **Hb** final, la **PAM** y la *Diferencia entre las atelectasias finales con respecto a las atelectasias inicial*. El **AIC** del modelo es de 173 y el  $r^2$  ajustado es de 0.66. Este modelo, tiene mejor **AIC** y mejor  $r^2$  ajustado que el modelo anterior (5.2), sin embargo se puede observar como al aumentar el número de variables en el modelo, la complejidad de éste también aumenta. Es por esto por lo que se sospecha, que puede existir un sobreajuste del modelo además del ajuste inadecuado de los residuos que se puede observar en el gráfico 5.3.

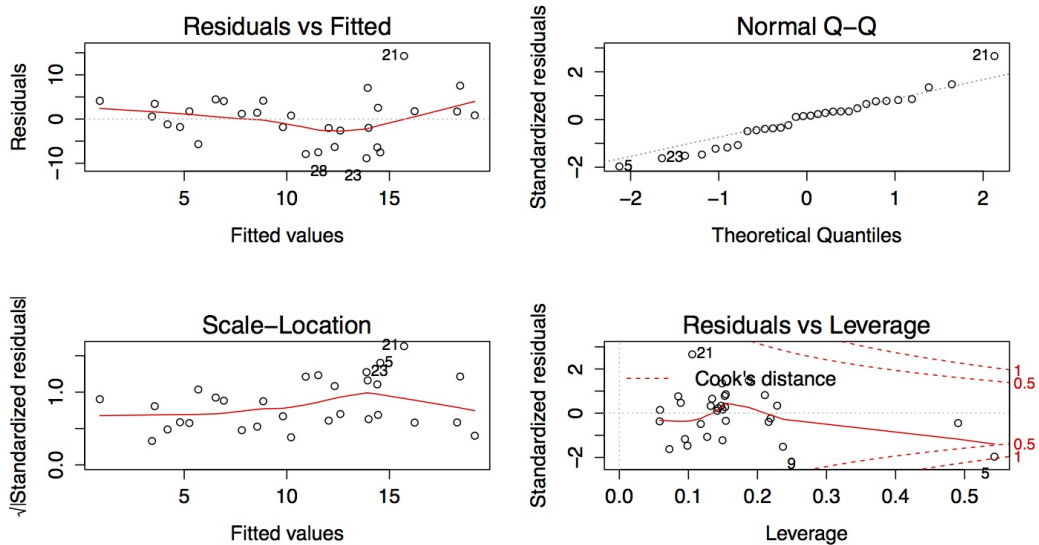


Figura 5.3: Modelo lineal con medida 1D con TAC en pulmón izquierdo

### Medida del Optimismo

Para esto, se realizó una medida del *Optimismo* del modelo 5.2 mediante la librería *rms* de R. El resultado obtenido es que efectivamente el modelo

5.2 tiene un optimismo de 0,22 y  $p$  valor corregido se aproximó a 0,54. Por lo tanto, el modelo aquí presentado no es adecuado.

En el gráfico 5.4, se puede observar dos modelos que representan el modelo actual (5.3) y el modelo corregido. Se ve que hay un desajuste entre los datos predichos por el modelo y los observados.

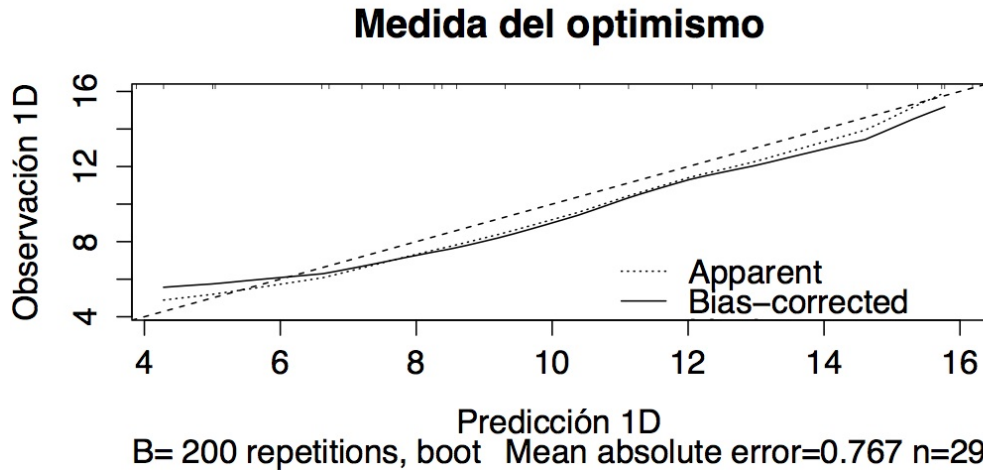


Figura 5.4: Comparación entre el modelo sobreajustado y el modelo corregido

Por tanto, se decidió estudiar los modelos mediante otro método que asocie menor error estadístico. Una solución a este problema, es el ajuste del modelo incluyendo las variables que fisiológicamente puedan explicar la variable respuesta, empezando desde modelos más saturados hasta llegar al modelo más parsimonioso.

El modelo de pulmón izquierdo obtenido según se explica anteriormente es el 5.3. En este modelo, las variables estadísticamente significativas son **ARISCAT** y las *Atelectasias medidas en la primera ecografía* antes de realizar el **Air Test**. Pese a esto, se observa que no es un buen ajuste ya que aunque el  $p$  valor es de 0,002 el  $r^2$  ajustado es de 0,38 y el **AIC** es de 196. La figura 5.5, muestra los mismos problemas que se observaron al ajustar una medida de atelectasia en una sola dimensión, es decir, midiendo el espesor de éstas.

$$\begin{aligned} \text{Medida 1D izquierda} &\sim ariscat + Sp_{10}O_2 + pO_{2i} \\ &+ eco_i + \epsilon \end{aligned} \quad (5.3)$$

Aunque para cada uno de estos subanálisis se ha testado un modelo lineal como primera aproximación a los datos, no se van a presentar aquí los resultados y cabe decir que en todos los casos el ajuste no era adecuado. El gráfico 5.6, muestra como aún tomando las variables fisiológicamente más

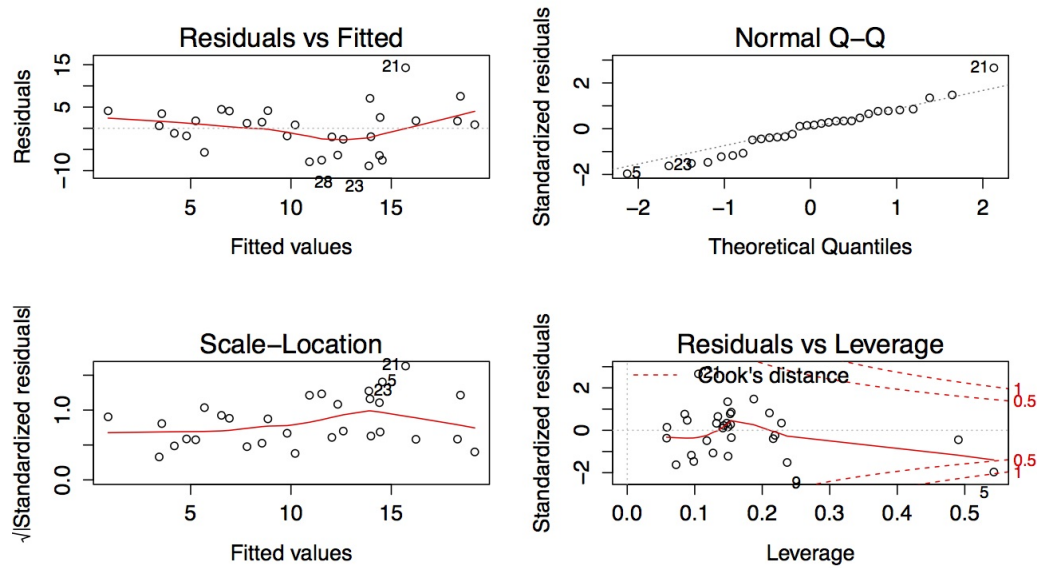


Figura 5.5: Modelo lineal fisiológico 1D pulmón izquierdo

plausibles, la aproximación lineal a este problema obtiene sólo  $r^2$  muy bajos. Además, es razonable pensar que si la curva de disociación de la hemoglobina y la saturación periférica no sigue un comportamiento lineal sea muy improbable que la combinación de esta variable con otras siga los principios de la linealidad.

### 5.3. Atelectasias en 2D y $\text{SpO}_2$

En la evaluación de las variables  $\text{SpO}_2$  y *Área/Perímetro de atelectasia* se realizó en primer un análisis descriptivo mostrando el comportamiento de nuestros datos con respecto a *Áreas* (5.5) y *Perímetros* 5.6.

Las atelectasias se midieron independientemente en cada pulmón y a su vez también se midió el *Área total pulmonar* del corte de TAC donde se realizó la medida. Tenemos por tanto dos medidas realizadas que expresan el tamaño de atelectasia, y son el *Área* y el *Perímetro*. Sin embargo, no se conoce cual puede ser más útil en la práctica clínica ni cual es mejor debido a que no se ha encontrado bibliografía al respecto.

Para realizar el ajuste de los datos, se utilizó la aproximación por variables fisiológicamente relevantes ya que como se ha visto en el modelo 5.3, se produce un sobreajuste de los datos importante cuando se usan técnicas de modelización afines al *stepwise*.

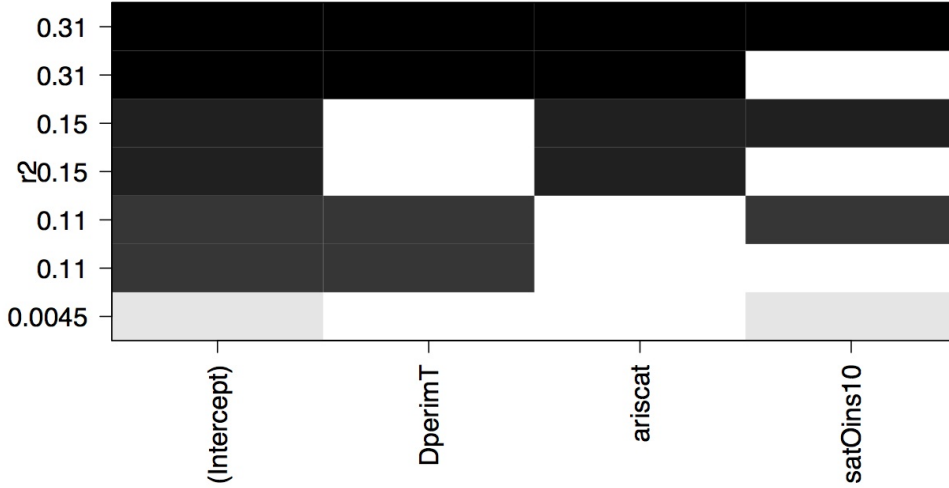


Figura 5.6: Ajuste lineal realizado con variables fisiológicamente relevantes.

Al utilizar un modelo mixto, se añade la posibilidad de estudiar los modelos aleatorios como son cada uno de los individuos de este estudio. Además, podemos añadir una nueva variable identificando cada uno de los lados pulmonares. Esta nueva variable dicotómica, se introdujo al modelo como efecto fijo al igual que el resto de las variables fisiológicamente relevantes. Por último, nuestra variable respuesta fue el *Área* o *Perímetro* de atelectasias. Para minimizar el error, ya que a pulmones más voluminosos les corresponderían atelectasias de mayor tamaño, se añadió como efecto fijo, el *Área total pulmonar* o *Perímetro total pulmonar* de cada paciente.

### 5.3.1. Modelo mixto de perímetro

En primer lugar, se analizó el modelo saturado que incluía (5.4):

$$\begin{aligned}
 \text{perímetro}_A \sim & \text{perímetro}_T + \text{ariscat} + \text{SpOpos} + \text{SpO}_{10} \\
 & + CO_2 + pO_2 + lac_f + pam + fc + (1|id) + \epsilon
 \end{aligned}
 \tag{5.4}$$

Donde  $\text{perímetro}_A$  es el Perímetro de la Atelectasia,  $\text{perímetro}_T$  es el Perímetro Total del pulmón,  $\text{Ariscat}$  es la escala de predicción de complicaciones pulmonares postoperatorias,  $\text{SpOpos}$  es la SpO<sub>2</sub> a la llegada en la URPA,  $\text{SpO}_{10}$  es la SpO<sub>2</sub> tras la maniobra de capacidad vital forzada,  $co2$  el Dióxido

Área en Tomografía Computerizada ( $cm^2$ )	Media (SD)
Área total izquierda	1015 (709)
Área atelectasia izquierda	0,04 (0,03)
Porcentaje de área atelectasiada izquierda	0,04 (0,03)
Área total derecha	811 (486)
Área atelectasia derecha	0,05 (0,03)
Porcentaje de área atelectasiada derecha	0,05 (0,03)

Cuadro 5.5: Áreas pulmonares en el TAC.

Perímetro en Tomografía Computerizada (mm)	Media (SD)
Perímetro total izquierdo	111,1 (25,6)
Perímetro atelectasia izquierdo	18,4 (6,1)
Porcentaje de perímetro atelectasiada izquierdo	0,16 (0,06)
Perímetro total derecho	112,2 (13,8)
Perímetro atelectasia derecho	19,6 (6,9)
Porcentaje de perímetro atelectasiada derecho	0,18 (0,06)

Cuadro 5.6: Perímetros pulmonares en el TAC.

de carbono arterial,  $po_2$  la presión parcial de oxígeno arterial,  $lac_f$  es el ácido láctico en la gasometría arterial basal final,  $pam$  es la presión arterial media,  $fc$  es la frecuencia cardíaca,  $1/id$  es el efecto aleatorio de cada individuo y  $\epsilon$  el error. Estas mismas variables son las que se pueden observar en la gráfica 5.7.

Este modelo tiene un AIC de 590, los residuos se encuentran entre -3 y +3 y la única variable significativa es ARISCAT. La Saturación de oxígeno a la llegada a URPA también parece tener relevancia como se puede ver en el gráfico 5.7.

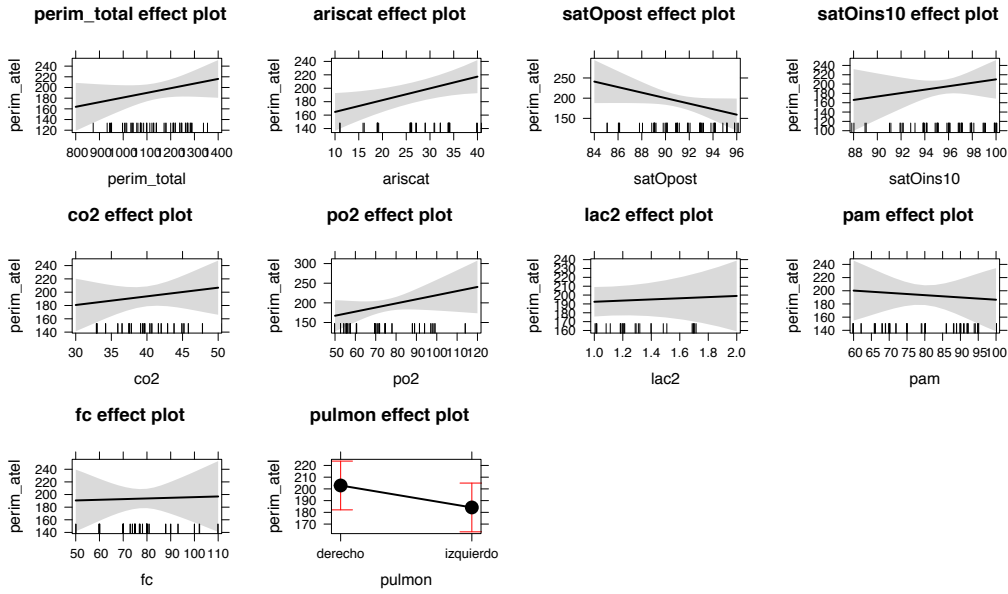


Figura 5.7: Modelo mixto saturado con el perímetro 5.4.

El modelo fisiológico que se muestra en la ecuación 5.5, pese a tener menos variables tiene un AIC de 624 que es mayor que el anterior pese a la menor complejidad del modelo.

$$\begin{aligned} \text{perímetro}_A \sim & \text{perímetro}_T + \text{ariscat} + \text{SpOpost} + pO_1 \\ & \text{eco}_i + \text{pulmón} + (1|id) + \epsilon \end{aligned} \quad (5.5)$$

Donde  $\text{perímetro}_A$  es el Perímetro de la Atelectasia,  $\text{perímetro}_T$  es el Perímetro Total del pulmón,  $\text{ariscat}$  es la escala de predicción de complicaciones pulmonares postoperatorias,  $\text{SpOpos}$  es la SpO<sub>2</sub> a la llegada en la URPA,  $po1$  la presión parcial de oxígeno arterial en la primera gasometría,  $eco_i$  es la medición inicial de las atelectasias en la ECO,  $\text{pulmón}$  hace referencia a la atelectasia medida en el pulmón derecho e izquierdo de cada individuo,  $1/id$  es el efecto aleatorio de cada individuo y  $\epsilon$  el error. La gráfica 5.8 es la representación de este modelo (5.5)

Modelo mixto con perímetro (5.5)	Coefficiente $\beta$	p valor
Intercept	144,31	0,51
Perímetro total	0,09	0,13
ARISCAT	2,15	0,00
SpO <sub>2</sub> postoperatoria	-1,00	0,66
Atelectasias iniciales en Eco	-0,31	0,75
Pulmón izquierdo	-18,16	0,20
Efecto aleatorio: Individuo	-208	0,75

Cuadro 5.7: Modelo definitivo para la medición Perímetro.

ARISCAT: [ARISCAT](#). SpO<sub>2</sub> postoperatoria: [SpO<sub>2</sub>](#) a la llegada a la [URPA](#).

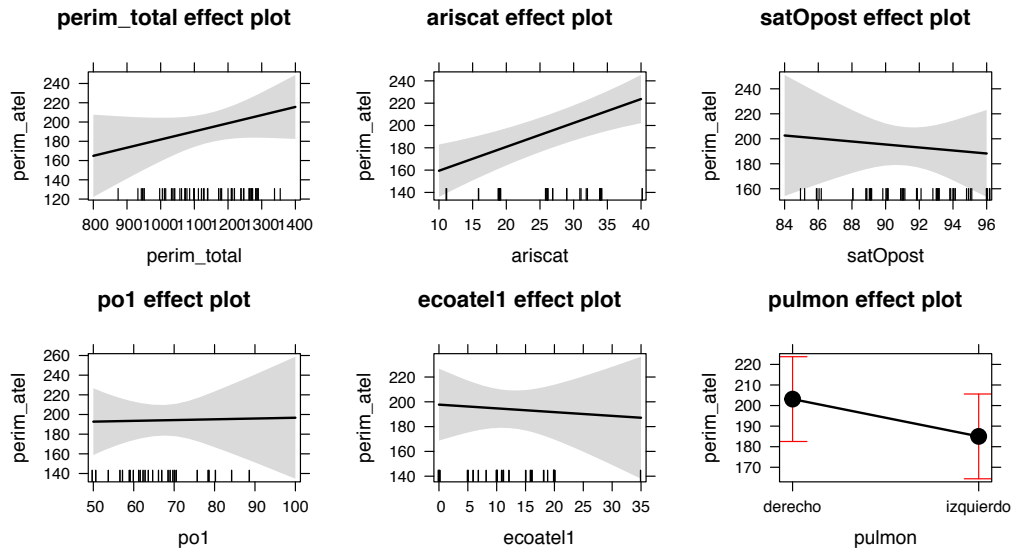


Figura 5.8: Modelo mixto parsimonioso con el perímetro 5.5.

En los modelos 5.4 y 5.5 se puede observar que en ambos casos el pulmón derecho el perímetro de las atelectasias es mayor.

## Splines

Como se sabe por fisiología, la curva de disociación de la hemoglobina tiene una forma sigmoidea. Es por tanto lógico pensar que la relación que pueda existir entre la SpO<sub>2</sub> (en definitiva de la PO<sub>2</sub>) y la cantidad de atelectasias pulmonares siga también una relación no lineal. Los gráficos 5.9 , 5.10 y 5.11 exploran la relación entre la variable de interés y tres variables rele-



vantes para saber la naturaleza de esta relación. En el gráfico 5.9, se puede observar que a mayor perímetro pulmonar en una localización dada, mayor es el tamaño de la atelectasia medida. El gráfico 5.10, muestra la relación que existe y que es de tipo lineal entre el ARISCAT y el tamaño de las atelectasias, a mayor ARISCAT, mayor atelectasias pulmonares. Por último, el gráfico 5.11 muestra una relación no lineal entre la SpO<sub>2</sub> y el tamaño de las atelectasias. Se puede observar que saturaciones entre 90 % y 96 %, el tamaño de las atelectasias es prácticamente similar con una pendiente cercana a cero, sin embargo, a partir de una SpO<sub>2</sub> <90 %, se observa un punto de inflexión y un crecimiento exponencial del tamaño de las atelectasias.

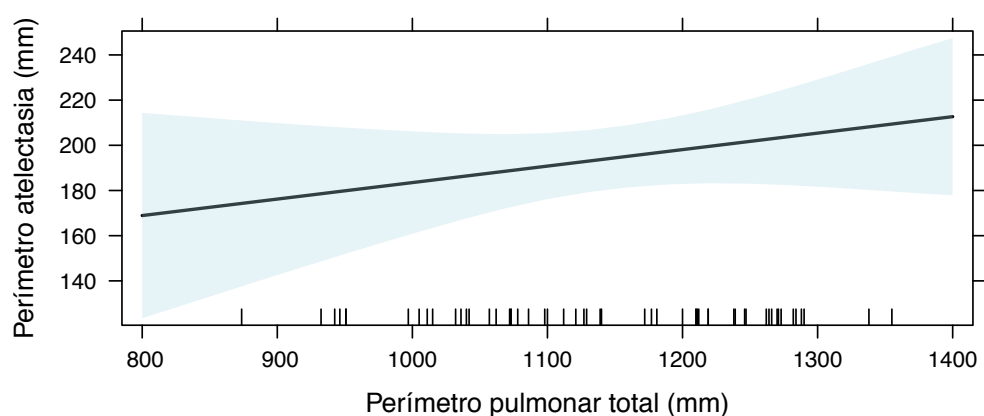


Figura 5.9: Correlación entre el perímetro pulmonar total y el perímetro de atelectasias.

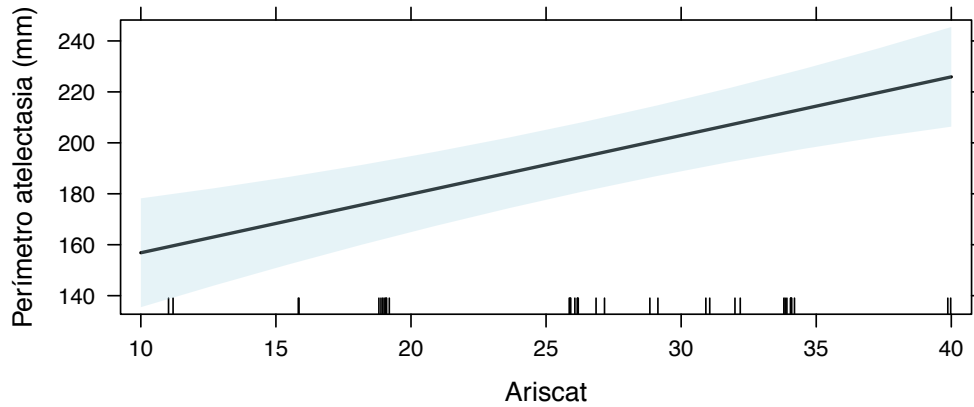


Figura 5.10: Correlación entre el perímetro de atelectasias y la escala ARISCAT.

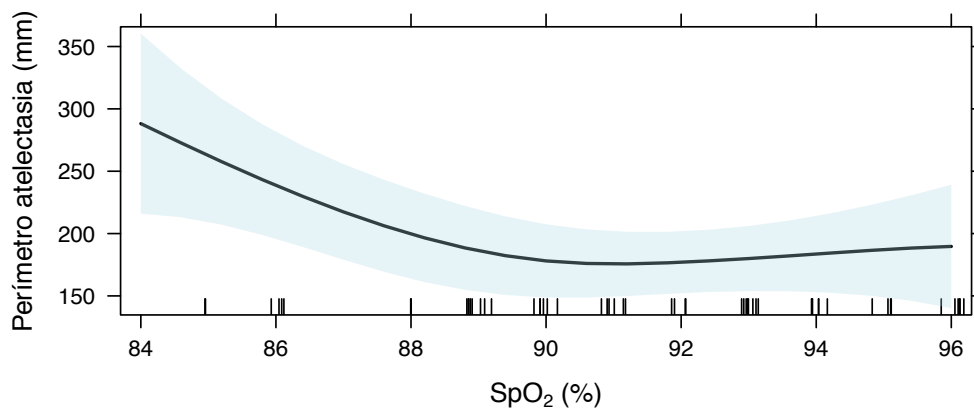


Figura 5.11: Correlación entre el perímetro total de atelectasias y la SpO<sub>2</sub>

### 5.3.2. Modelo mixto de área

Para realizar el análisis del *Área de atelectasias total* se procedió como en el apartado 5.3.1. En primer lugar, se ha probado el modelo anterior (5.5) frente al modelo saturado (5.4). Finalmente, tras el análisis de los distintos modelos se presenta el modelo que mejor ajusta a los datos.

$$\begin{aligned} \text{Área}_A \sim & \text{Área}_T + \text{ariscat} + \text{SpOpost} + pO_2 \\ & \text{eco}_i + \text{pulmón} + (1|id) + \epsilon \end{aligned} \quad (5.6)$$

Donde  $\text{Área}_A$  es el Área de la Atelectasia,  $\text{Área}_T$  el el Área Total del pulmón,  $\text{ariscat}$  es la escala de predicción de complicaciones pulmonares postoperatorias,  $\text{SpOpost}$  es la SpO<sub>2</sub> a la llegada en la URPA,  $pO_2$  la presión parcial de oxígeno arterial en la segunda gasometría,  $\text{eco}_i$  es la medición inicial de las atelectasias en la ECO,  $\text{pulmón}$  hace referencia a la atelectasia medida en el pulmón derecho e izquierdo de cada individuo,  $1|id$  es el efecto aleatorio de cada individuo y  $\epsilon$  el error (modelo 5.6).

Modelo mixto con área (5.6)	Coefficiente $\beta$	p valor
Intercept	1416,33	0,63
Área total	0,01	0,63
Ariscat	13,88	0,06
SpO <sub>2</sub> postoperatoria	-6,46	0,84
pO <sub>2</sub>	-2,66	0,64
Atelectasias iniciales en Eco	-17,03	0,20

Cuadro 5.8: Modelo definitivo para la medición Área.

ARISCAT: ARISCAT. SpO<sub>2</sub> postoperatoria: SpO<sub>2</sub> a la llegada a la URPA. pO<sub>2</sub>: PO<sub>2</sub> presión arterial de oxígeno.

Pese a que se observa que ningún  $p$  valor es significativo, como se comentó en el capítulo 4, los  $p$  valores en los modelos mixtos no tienen igual peso que en los modelos lineales. Los símbolos de los coeficientes  $\beta$  y el gráfico del modelo (5.6), si nos indica el tipo de relación que existe entre las distintas variables y la variable dependiente *Área de atelectasia*. Se puede observar como a mayor ARISCAT y a mayor *Área total pulmonar*, el *Área de atelectasia* es mayor. Sin embargo, el *Área de atelectasia* guarda una relación inversamente proporcional con la SpO<sub>2</sub> y con la PO<sub>2</sub>, al igual que con las *Atelectasias iniciales en la ecografía pulmonar*. También se observa que el componente aleatorio no es significativo en este caso.

El área de atelectasias postoperatorias medidas mediante TAC en todos los pacientes con **Air Test** positivo fue mayor que la publicada anteriormente en otros estudios y ésto es debido a que seleccionaron pacientes que fisiológicamente<sup>41,45,135</sup> debían presentar colapso alveolar como mostraba una SpO<sub>2</sub> <97% respirando aire ambiente y una caída de la SpO<sub>2</sub> respecto a la condición basal. Aunque las atelectasias son una entidad patológica, en este

estudio se consideró que atelectasias de área  $<1 \text{ cm}^2$  no son clínicamente significativas. Esta decisión está basada en estudios previos en los que se vio que las atelectasias menores a esta medida pueden producir un shunt mínimo sin relevancia clínica<sup>111,136</sup> y difícilmente distinguible del shunt fisiológico producido por las venas de *Thebesio* y circulación descrito en el capítulo 3.

Es difícil comparar estos resultados con otros estudios, porque hasta este momento, no se ha encontrado literatura científica que utilice la  $\text{SpO}_2$  para evaluar la presencia de atelectasias. No se ha encontrado bibliografía médica que correlacionará el área o perímetro de atelectasias con saturación de oxígeno periférica.

Se observa una correlación entre la  $\text{SpO}_2$  y las atelectasias durante la realización del **Air Test** (figura 5.11). Estos resultados son consistentes con estudios previos que han mostrado una correlación entre el shunt pulmonar y las atelectasias<sup>13,111</sup>.

*Hedenstierna et al.* encontraron una buena correlación entre las atelectasias y el shunt pulmonar medido con la **Técnica de eliminación múltiple de gases inertes (MIGLET)**<sup>136</sup>. En este estudio encontraron que el shunt se puede representar como la ecuación 5.7 con los siguientes valores ( $r=0,81$ ,  $p < 0,01$ );

$$\text{shunt} = 0,8 \cdot (\text{atelectasias}) + 1,7 \quad (5.7)$$

En este estudio no se usó **MIGLET** y el catéter de arteria pulmonar no estaba justificado clínicamente en los pacientes reclutados por lo que se aplicó esta fórmula a los resultados obtenidos. Se estimó que para un shunt equivalente al 16 % al cual le corresponde una  $\text{SpO}_2 \leq 96$  mientras se respira aire ambiente. Hemos encontrado que para una saturación periférica de oxígeno de 93 % le corresponde un shunt pulmonar de alrededor del 20 % acorde con el diagrama de la  $\text{SpO}_2\text{-FiO}_2$ . Hay muchos factores que influyen en esta pequeña diferencia:

1. Parte del colapso pulmonar pudo reclutarse durante el traslado al **TAC**.
2. En aquellos pacientes con  $\text{SpO}_2$  menor de 90 puede darse una mala lectura del pulsioxímetro<sup>137</sup>.
3. Se produce un valor infraestimado de las medidas de área de las atelectasias con el análisis realizado en el **TAC**<sup>138</sup>.

En el primer caso, durante el traslado al **TAC** se produjo un sesgo que en este caso es de carácter sistemático puesto que afecta a todos los pacientes por igual ya que todos los **TAC** se demoraron el mismo período de tiempo. En cualquier caso, esto lo que conllevaría sería una infraestimación de las mediciones de atelectasias por la reducción de las mismas durante el traslado.

En el segundo caso, obtenemos otro error sistemático ya que el pulsioxímetro no distingue entre los pacientes si no en todos aquellos en los que la lectura es más baja de 90 %. Además, este sesgo es atribuible al aparato, y por tanto es un factor que no se puede evitar y que ocurre tanto en los pacientes anestesiados como despiertos. Por último, las mediciones realizadas en 2D no representan de forma fidedigna el carácter tridimensional de las atelectasias. Por ello, las mediciones tienen a infraestimar el verdadero valor de la atelectasia.

Aunque *Rothen et al.*<sup>139</sup> y *Hedestierna et al.*<sup>13</sup> encontraron una correlación entre las atelectasias y la PaO<sub>2</sub><sup>13,139</sup>, en este estudio, como en otros, la correlación fue pobre<sup>41</sup>. Esto puede ser explicado por la heterogenicidad tiempo-dependiente de la distribución de las atelectasias. Se ha medido las atelectasias en el periodo postoperatorio, y *Rothen et al.* y *Hedenstierna et al.* las midieron justo después de la inducción anestésica, por lo que la extrapolación de estos resultados a los nuestros no sería posible. A medida que la heterogenicidad es mayor, se incrementa la infraestimación del área de las atelectasias.

Se ha encontrado con una incidencia de atelectasias del 36 % en la muestra y que tuvieron una SpO<sub>2</sub> <96 mientras respiraban aire ambiente, pese a que no se encontraron atelectasias en la radiografía de tórax. Sin embargo, normalmente la incidencia de atelectasias pulmonares en los grandes estudios<sup>1,140</sup> es mucho menor que la aquí citada. Recientemente dos estudios que reclutaron a más de 1200 pacientes mostraron que la incidencia de atelectasias que se pudieron diagnosticar por radiografía de tórax era de alrededor del 15 %<sup>141,142</sup>. Pese a estos datos, lo llamativo es que la incidencia de hipoxemia postoperatoria es alta<sup>141,142</sup>. Todo esto hace que la radiografía de tórax con su baja sensibilidad y especificidad lleve a una infravaloración de la presencia de atelectasias como se ha evidenciado con la precisión de diagnóstico del **Air Test**.

Además, la comparación resulta dificultosa ya que este método de medición de atelectasia se ha usado por primera vez, midiendo área y perímetro de atelectasia al igual que área y perímetro total de pulmón en el mismo corte donde se midió la zona de atelectasia. Sin embargo, *Akca et al.* encontraron también una incidencia similar de atelectasias postoperatorias usando tomografía pulmonar en 30 pacientes que se intervinieron de cirugía de colon<sup>41</sup>. Este hallazgo está en concordancia con la incidencia postoperatoria de SpO<sub>2</sub> ≤ 96 encontrado en el estudio de *Severgnini et al.*<sup>143</sup>.

La infraestimación de las atelectasias postoperatorias puede predisponer al desarrollo de otras complicaciones pulmonares postoperatorias como la hipoxemia, neumonía, lesión pulmonar o el fracaso ventilatorio que conlleve necesidad de reintubación. Una mejora del diagnóstico de atelectasias puede

mejorar nuestro manejo con lo que se puede conseguir un impacto positivo clínicamente a largo plazo al igual que se consigue reducir los costes sanitarios. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y con mayor número de paciente que determine con certeza estos dos aspectos anteriormente comentados.

Hay varios estudios que comparan la radiografía de tórax y la ecografía pulmonar, con el TAC que es el *Gold standard*, ya que este último no está disponible en todas las ocasiones. Por esto, se han realizado varios estudios intentando hallar una técnica que sea accesible en todo momento, que se pueda realizar a pie de cama para obtener un diagnóstico rápido, que sea fiable y que tenga los mínimos efectos adversos para el paciente. La radiografía de tórax, se realiza de rutina en muchas **Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)**, sin embargo, se ha visto en un estudio realizado en adultos<sup>89</sup>, que compara la radiografía de tórax con la ecografía pulmonar para diagnosticar entidades comunes en pacientes ingresados en una UCI, que la radiografía de tórax tiene baja sensibilidad y especificidad y que puede ser sustituida por la ecografía pulmonar. Otro estudio sistemático que recoge los resultados de cuatro estudios, compara la ecografía con el *Gold standard* que es el TAC<sup>144</sup> en el diagnóstico de consolidaciones en pacientes ingresados en una UCI con fracaso respiratorio agudo. La conclusión a la que llegan es que la ecografía es una técnica fiable para el diagnóstico de la consolidación en el postoperatorio. Los valores de sensibilidad y especificidad pueden variar dependiendo del estudio, tipo de pacientes, características del ecógrafo o por la variabilidad del observador. El estudio de *Acosta et al*<sup>84</sup>, determina una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 89 %, pero otros estudio recogen cifras de sensibilidad del 61 % y de especificidad del 94 %<sup>145</sup>.

Por último, otras técnicas de imagen que también nos permiten detectar la presencia de atelectasias pero que no forman parte de la rutina clínica habitual son la RMN y la **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**. La RMN ha sido también usada como método diagnóstico de referencia en un estudio en niños comparando las mediciones obtenidas con la ecografía pulmonar<sup>84</sup>. Otro estudio compara el TAC con el PET con fluordesoxiglucosa para el diagnóstico de atelectasias encontrando un aumento de la captación del compuesto por parte de las áreas atelectasiadas<sup>146</sup>.

## 5.4. Atelectasias tras Air Test positivo en la Ecografía

Este apartado muestra los resultados obtenidos cuando tomamos como referencia para la medición de atelectasias la ecografía.

Las variables referentes a la ecografía pulmonar, son los milímetros de diámetro de las atelectasias en cada una de las áreas correspondientes, tanto de pulmón izquierdo como derecho, en la primera ecografía que se realizó a los pacientes a su llegada a la URPA. Tras realizar el **Air Test** se volvió a repetir la ecografía para evaluar la disminución del diámetro de las atelectasias. De aquí obtuvimos una nueva variable que es la variable *Diferencia del diámetro de atelectasias* que se corresponde con la resta de la medida inicial de atelectasia menos la medida final de atelectasia.

Se realizó un análisis único, es decir, sólo se estudió el pulmón con mayor atelectasia y se modelizó la relación de la diferencia, de la medición de las atelectasias, puesto que son las atelectasias remanentes tras la realización de la maniobra de capacidad vital forzada.

Así pues, el modelo final que mejor ajusta a nuestros datos para esta medida, es el modelo que se muestra más abajo (ecuación 5.8) :

$$\begin{aligned} \text{Diferencia atelectasia} \sim & SpO_f + Ariscat + pf_i + \\ & pH_f + PAM + láctico_f + \epsilon \end{aligned} \quad (5.8)$$

Donde *Diferencia atelectasia* es la diferencia del tamaño de las atelectasias entre la ecografía realizada al final de la maniobra de CVF y la realizada antes de dicha maniobra,  $SpO_f$  es la  $SpO_2$  tras terminar la maniobra de CVF, *ariscat* es la escala de predicción de complicaciones pulmonares postoperatorias,  $pf_i$  es la  $PAO_2/FiO_2$  a la llegada a la URPA,  $pH_f$  es el pH tras la realización de la maniobra de CVF, *PAM* es la presión arterial media,  $lact_f$  es el ácido láctico en el segundo tiempo (tras las diez inspiraciones profundas) y  $\epsilon$  el error (modelo 5.8).

En la siguiente tabla (Cuadro 5.9), se muestran los valores de los coeficientes  $\beta$  y los *p valores* correspondientes:

El modelo 5.8 tiene un  $r^2$  ajustado de 0,06 con un *p valor* de 0,27 y es el modelo que menor AIC presenta, 185,23.

Se observa que el término independiente o *Intercept* presenta un valor marcadamente alto en comparación con el resto de coeficientes de las variables del modelo. Pese a que hay una variable estadísticamente significativa y se ha estudiado eliminar las variables no significativas, los modelos obtenidos sin éstas, empeoraban considerablemente.

Otros estudios, como el de *Acosta et al*<sup>84</sup>, evaluaron la precisión de la ecografía pulmonar para el diagnóstico de atelectasias en niños comparando esta técnica con la RMN y encontraron una concordancia estadísticamente significativa entre los dos radiólogos que evaluaron las atelectasias en ecografía. Además, *Lichtenstein et al*<sup>145</sup>, demostró en un estudio prospectivo cuyo objetivo era diferenciar las atelectasias de la consolidación, cómo en esta últi-

Modelo lineal para Ecografía	Coefficiente $\beta$	p valor
Intercept	-43,67	0,34
SpO <sub>2</sub> post <i>Air Test</i>	0,25	0,55
ARISCAT	0,10	0,23
pf <sub>i</sub>	0,03	0,04 *
PAM	0,13	0,20
Láctico <sub>f</sub>	2,90	0,14

Cuadro 5.9: Modelo definitivo para la medición atelectasia en Ecografía.

SpO<sub>2</sub> postoperatoria: SpO<sub>2</sub> a la llegada a la URPA. ARISCAT: ARISCAT. pf<sub>i</sub>: PAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> inicial. PAM: PAM. Láctico<sub>f</sub> es el ácido láctico tras la maniobra de CVF.

ma, el patrón de broncograma aéreo dinámico era propio de la consolidación pulmonar con una especificidad del 94 % y una sensibilidad del 61 %. También hay que tener en cuenta que los equipos de ecografía están presentes tanto en quirófano como en las salas de despertar, son compactas y fáciles de transportar. Estas características hacen de la ecografía un método de imagen óptimo en pacientes críticos<sup>147</sup>.

Además, *Peris et al*<sup>148</sup>, demuestra que la realización de forma rutinaria de ultrasonografía pulmonar en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, reduce la realización de radiografías de tórax y tomografías computerizadas a los pacientes, permitiendo así reducir la dosis de radiación ionizante recibida por los pacientes.

## 5.5. Atelectasias: comparación Ecografía y TAC

Los gráficos 5.12 y 5.13 muestran el comportamiento de la ecografía frente al TAC a la hora de diagnosticar atelectasias. Como se puede observar en ambos gráficos, para medidas de atelectasia de pequeño tamaño ambos métodos son concordantes, ya que los puntos observados se encuentran dentro del intervalo de confianza del 95 %. Sin embargo, a medida que aumenta el tamaño de las atelectasias, los puntos se van dispersando, por lo cual podemos asumir que a medida que la atelectasia es de mayor tamaño, la ecografía pierde fiabilidad.

En el gráfico 5.12 que muestra el pulmón derecho, se puede observar como la media es de +4 mm<sup>2</sup> y los límites de concordancia son adecuados, indicando que el 95 % de las diferencias entre estas dos medidas están en este rango.



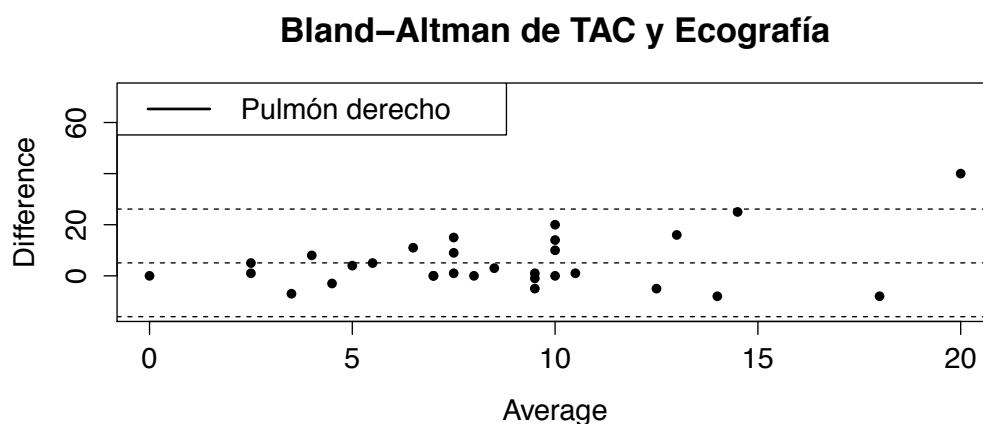


Figura 5.12: Bland-Altman del pulmón derecho

En el gráfico 5.13 que muestra el pulmón izquierdo, se puede observar con la media es de  $-10 \text{ mm}^2$  y los límites de concordancia son los que se muestran en esta imagen 5.13, indicando que el 95 % de las diferencias entre estas dos medidas están en este rango.

Aunque la bibliografía es extensa comparando el TAC y la RMN con la radiografía de tórax o la ecografía en determinadas patologías pulmonares como puede ser la neumonía. No se ha encontrado literatura que comparase la presencia de atelectasias pulmonares en la ecografía con el TAC. Por la similitud de las imágenes en ecografía de consolidación y atelectasia en el TAC cabe destacar el estudio de *Jurian et al* que demuestra que la ecografía es un buen método para evidenciar consolidación y que sólo los casos complejos requieren la realización de un TAC ya que las discrepancias entre ambas técnicas son mínimas<sup>149</sup>.

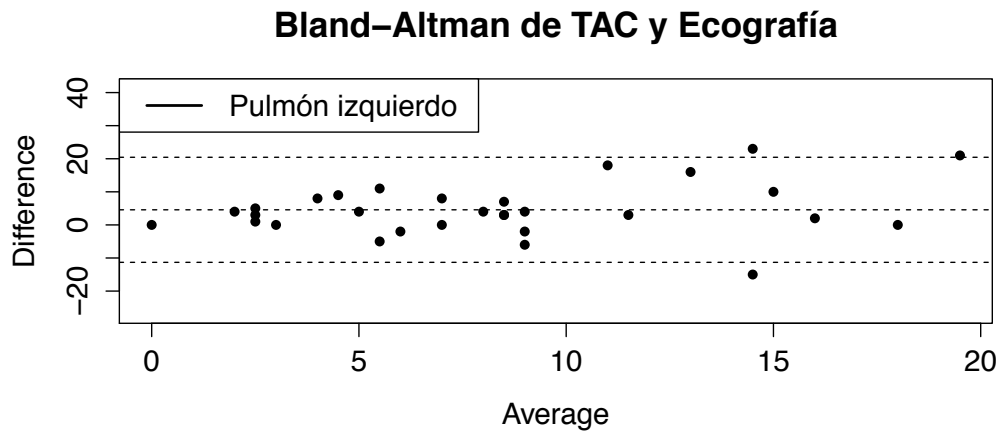


Figura 5.13: Bland-Altman del pulmón izquierdo

# 6

## Artículos derivados de la tesis

---

- 6.1. **Air-Test: A new simple, non invasive method to diagnose postoperative atelectasis**

**Air-Test: A new simple, noninvasive method to diagnose postoperative atelectasis.**

**Running title: Air Test**

<sup>1</sup> Carlos Ferrando, MD, PhD  
<sup>2</sup> Carolina Romero, MD  
<sup>3</sup> Gerardo Tusman, MD  
<sup>4,5</sup> Fernando Suarez-Sipmann, MD, PhD  
<sup>6</sup> Jaime Canet, MD, PhD  
<sup>7</sup> Rosa Dosedá, MD, PhD  
<sup>1</sup> Paola Valls, MD  
<sup>1</sup> Abigail Villena, MD  
<sup>1</sup> Ferran Serralta, MD  
<sup>1</sup> Ana Jurado, MD  
<sup>1</sup> Juan Carrizo, MD  
<sup>1</sup> Jose Navarro, MD  
<sup>7</sup> Cristina Parrilla, MD  
<sup>8</sup> Jose E. Romero, BSc  
<sup>9</sup> Natividad Pozo, PhD  
<sup>1</sup> Marina Soro, MD, PhD  
<sup>4,10,11</sup> Jesus Villar, MD, PhD  
<sup>1</sup> Francisco Javier Belda, MD, PhD

From

- (1) Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain;  
(2) Department of Anesthesiology, Hospital de Sonsoles, Ávila, Spain;  
(3) Department of Anesthesiology, Hospital Privado de Comunidad, Mar de Plata, Argentina;  
(4) CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain;  
(5) Section of Anesthesiology and Critical Care, Uppsala University Hospital Uppsala, Sweden;  
(6) Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain;  
(7) Department of Radiology, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain;  
(8) ITACA Institute (Group IBIME), Universidad Politécnica, Valencia, Spain  
(9) INCLIVA Clinical Research Institute, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain;  
(10) Multidisciplinary Organ Dysfunction Evaluation Research Network, Research Unit, Hospital Universitario Dr. Negrin, Las Palmas de Gran Canaria, Spain;  
(11) Keenan Research Center for Biomedical Science at the Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

Corresponding Author: Carlos Ferrando  
Department of Anesthesiology and Critical Care  
Hospital Clínico Universitario  
Av. Blasco Ibañez, 17  
46010 Valencia. SPAIN  
Phone: (+34) 963862600 Fax: (+34) 963862680  
Email: [cafeoranestesia@gmail.com](mailto:cafeoranestesia@gmail.com)

**Word count** : Abstract :250; Introduction:265; Discussion :1268.

**Declaration of interest:**

We declare no competing interest in relation to this manuscript.

**Funding source**

The work was funded by the Clinical Research Institute (INCLIVA), Hospital Clínico Valencia.

**Abstract**

**Background:** Persistence of atelectasis is a common postoperative complication. Atelectasis are underestimated as imaging techniques are not routinely performed and because oxygen therapy can mask the associated impaired gas exchange on SpO<sub>2</sub>. The aim of the study was to assess the accuracy of SpO<sub>2</sub> while breathing room air for 5-min (“the Air-Test”) in detecting postoperative atelectasis.

**Methods:** Prospective, cohort study of 170 patients scheduled for surgery under general anesthesia admitted into the post-surgical unit from January 12 to February 7, 2015. The Air-Test was performed in awake extubated patients after a 30-min stabilization period receiving supplemental oxygen therapy via a Venturi mask. The Air-Test was defined positive when SpO<sub>2</sub> was  $\leq 96\%$  and negative when  $\geq 97\%$ . Arterial blood gases were measured in all patients at the end of the Air-Test. Within the next 25-min, the presence of atelectasis was evaluated by the reference standar computed tomography scan (CT-scan) in 59 randomly selected patients.

**Results:** The Air-Test diagnosed postoperative atelectasis with an area under the receiving operating curve of 0.90 (95% confidence interval: 0.82-0.98) with a sensitivity of 82.6% and a specificity of 87.8%. The presence of atelectasis was confirmed by CT-san in all patients (30/30) with positive and in 5 patients (17%) with negative Air-Test. Based on the Air-Test, postoperative atelectasis were present in 36% of the patients.

**Conclusions:** The Air-Test is an accurate, simple, inexpensive and noninvasive method to diagnose postoperative atelectasis. These findings support that the Air-Test should become a mandatory screening test before leaving the postanesthetic care unit.

**Trial Registration** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02650037.

### **Introduction**

An estimated 234 million major surgical procedures are undertaken each year worldwide<sup>1</sup>. Atelectasis may develop in nearly 90% of patients submitted to general anesthesia and may persist not only during the immediate postoperative period but up to several days after surgery<sup>2-5</sup>. Persistence of atelectasis after surgery is associated with postoperative pulmonary complications such as pneumonia, acute lung injury, extubation failure and reintubation<sup>3-7</sup>. Hypoxemia, a direct consequence of atelectasis due to ventilation perfusion mismatch, mainly low V/Q regions and intrapulmonary shunting<sup>8</sup>, can also promote systemic complications including acute myocardial ischemia, cardiac arrhythmias, brain dysfunction, and impaired wound healing<sup>9</sup>.

Furthermore, giving oxygen supplementation in a range of 28 to 50% is effective to alleviate hypoxemia<sup>10</sup>, which develops in most of patients having received general anesthesia, and to maintain SpO<sub>2</sub> generally >97%<sup>11</sup>. Diagnosis of atelectasis requires imaging techniques such as chest X-ray, lung ultrasonography and, ideally, computerized tomography scanning (CT-scan). However, postoperative imaging is not routinely performed in most Postsurgical Recovery Units. As a result, most atelectasis in the postoperative period are not diagnosed at the bedside precluding the application of any corrective measure and thus potentially increasing the risk of atelectasis-related postoperative complications.

We hypothesized that changes in arterial oxygen saturation induced by a FiO<sub>2</sub> reduction can be used to detect the shunt related to postoperative atelectasis. The aim of this study was to determine whether SpO<sub>2</sub> recorded by pulse oximetry after breathing room air for 5 min (“the Air-Test”) 30 min after surgery can reveal the presence of atelectasis and to establish the relation of the SpO<sub>2</sub> value to the presence of atelectasis assessed by CT-scan.

## **Material and Methods**

### **Study design and participants**

We performed a prospective, cohort study at the post-surgical recovery unit of the Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain, from January 12 to February 7, 2015. The study was approved by the Local Ethics Committee for Clinical Research in accordance with the Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from all patients.

The study included patients with an American Society of Anaesthesiologists physical status I-III scheduled for elective surgery with general anesthesia admitted to the post-surgical unit. Exclusion criteria were: (i) age <18 years, (ii) pregnancy, (iii) previous lung resection, (iv) cardiothoracic surgery, and (v) preoperative SpO<sub>2</sub> <97% while breathing room air. Postoperatively patients who gave their consent were excluded if they met any of the following criteria: (i) patients not extubated in the operating room (OR), (ii) patients requiring any kind of ventilatory support, (iii) postoperative hemoglobin <10 mg/dL, (iv) need for vasopressor or inotropic support, (v) agitation/sedation Richmond scale > 1 or < -1, and (vi) pain > 4 evaluated with the visual analogue scale after the first 30 min in the Post-Surgical Unit (Figure 1).

### **Study interventions**

Intraoperative anesthesia management followed standard clinical routines. The study started on arrival into the Postsurgical Unit. A multi-parameter monitor IntelliVue MX450 (Philips Healthcare, Boeblingen, Germany) was used in all patients to monitor electrocardiogram, non-invasive systemic arterial pressure, and SpO<sub>2</sub>. The finger probe pulse-oximeter of the MX450 monitor uses the Fourier Artifact Suppression Technology (FAST) SpO<sub>2</sub>. Pulsi-oximeter characteristics are described in the Supplement.

Patients received supplemental oxygen through a Venturi mask with a jet and flow adjusted to a theoretical FO<sub>2</sub> of 0.5 during the first 30 min. The Air-Test was performed removing the oxygen mask and leaving the patients breathing room air for at least 5 min under continuous SpO<sub>2</sub> monitoring with a finger probe pulse-oximeter. The Air-Test was considered positive when the recorded SpO<sub>2</sub> was ≤96% and negative when SpO<sub>2</sub> was ≥97%. In addition, we evaluated the prevalence of having a positive Air-Test. Once the Air-Test was completed, an arterial blood gas sample was drawn while breathing room air from each patient (ABL 520, Radiometer, Copenhagen, Denmark). The oxygen mask was placed back whenever SpO<sub>2</sub> fell to 92% for more than one minute during the Air-Test and until the end of the protocol after the Air-Test was completed.

We performed a pilot study in ten healthy and nonsmoker volunteers in the Hospital Privado de Comunidad, Mar de Plata (Argentina) to establish the mean time from Venturi mask removal with oxygen supplementation to the stabilization of the expiratory fraction of Oxygen ( $FEO_2$ ) signal. Interventions and results are described in the Supplement.

### **Validation**

The CT-scan is the reference standar technique for atelectasis diagnose. Approximately 25 min later, patients were randomly allocated to perform a CT-scan evaluation: on a 1:1 ratio in those with a positive Air-Test and on a 1:4 ratio among those with a negative Air-Test. This different allocation was decided to better match the number of patients undergoing CT-scan in both groups since the estimated prevalence of patients without postoperative atelectasis was much higher (85% of postoperative patients) based on previous studies<sup>12,13</sup>. We also wanted to reduce the number of CT-scans in patients not expected to have atelectasis.

For the purpose of this study, an atelectatic area of less than 2% in the CT-scan was considered negligible (negative) based in previous data<sup>14</sup> because it does not cause a clinically relevant shunt<sup>15,16</sup>. CT-scans were obtained with 16-detector row/ 32 slices Aquillion LB (Toshiba).. Scans (120 kV, 100-140 mA and 0.5 sec rotation time) were obtained during an expiratory hold after a normal inspiration. The images were reconstructed in 5 mm thickness slices with 5 mm interval and a depth of 12 bits per pixel. Each right and left surface of normally aerated tissue and atelectasis were semi automatically delineated. To this aim a customized MATLAB script was used to automatically select the normally aerated lung surface with a window setting of -1000 to +100 Hounsfield units (HU). Segmentation was manually corrected by an expert to remove the heart, the major vessels, the bronqui and artifacts and to delineate the atelectatic tissue. Finally, an automatic thresholding was applied to the atelectasis regions (HU from -100 to 100). After this correction, separation between normally aerated lung and atelectasis was automatically corrected. An example of the segmentation steps can be seen in Figure 2. Quantitative analysis of CT densities was performed using previously validated methods<sup>17,18</sup>. The atelectatic area was expressed in  $cm^2$  as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and as a percentage of the total lung area. Volumes for the different segmented regions of interest (ROI) were calculated using equation 1:

$$VOL_{ROI} = \sum_V x * y * z * 0.001 \quad (1)$$



Where  $V$  is the set of voxels inside the ROI and  $x$ ,  $y$  and  $z$  the voxel sizes in the three dimensions given in millimeters. Volumes are given in milliliters.

Mass of lung tissue for the different ROIS were calculated as previously described<sup>19</sup>. See equation 2:

$$MASS_{ROI} = \sum_{i \in V} \frac{(HU_i + 1000) * VOL_{voxel}}{1000} \quad (2)$$

Where  $V$  represents the set of voxels inside the ROI under study,  $i$  represents the voxel index from  $V$ ,  $HU_i$  represents the CT value for voxel  $i$  and  $VOL_{voxel}$  represents the voxel volume for the image being processed given in milliliters. The atelectatic mass was expressed in grams as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and as a percentage of the total lung mass. The thoracic level for CT-scan analysis was not predefined but performed at the region presenting the largest amount of atelectasis in each lung independently. All CT images were analyzed by the same radiologist (RD) and computer engineer blinded to the purpose of the study.

### Statistical analysis

Data were analysed using the statistical software R version 3.1.1<sup>20</sup>. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of continuous variables, and tested with a  $t$  test for independent samples. Results are reported as mean  $\pm$  SD. Receiving operating characteristic curve (ROC) was obtained using the library pROC<sup>21</sup>. A bootstrap method was used to obtain sensitivity and specificity. For all comparisons, a two-sided value of  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results**

A total of 181 out of 350 eligible patients scheduled for surgery were enrolled, from whom 170 underwent the Air-Test in the Post-operative Unit. We found a 36% prevalence of positive Air-Test in our population (62 of the 170 patients). Thirty randomly assigned patients from the 62 with positive and 29 from 108 with a negative Air-Test were assessed with CT (Figure 1).

Demographic, surgical and intra-operative ventilatory management data of the patients are shown in Table 1. Patients with a positive Air-Test were older, predominantly male and had a higher ARISCAT score (The Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia)<sup>22</sup> with a larger weight as compared with those with a negative test. There were no significant differences regarding intraoperative management, type and duration of surgery between both groups. The table 2 shows the clinical variables and radiological characteristics after the completion of the Air-Test. Oxygenation (PaO<sub>2</sub>) was 25% lower in patients with a positive test (p<0.001). Also, the SpO<sub>2</sub> was placed in the steep portion of the oxygen-hemoglobin dissociation curve as compared with patients with a negative test. All the patients were hemodynamically stable and normothermic.

Of the 59 patients evaluated with a CT-scan, all those with a positive Air-Test and 5 of those with a negative Air-Test (17%) had measurable atelectasis (area >2% of the whole lung) on the CT-scan. When mass analysis was used to diagnose atelectasis, 27 patients with positive Air-Test and only 3 patients with negative Air-Test had measurable atelectasis (mass >2% of the whole lung). None of the patients with negative Air-Test and atelectasis on the CT-scan had a SpO<sub>2</sub>>98% and an atelectatic area or mass >4%. Significant differences were found in the area (cm<sup>2</sup> and percentage) and mass (gr and percentage) of the patients with positive and negative Air-Test who underwent a CT-scan (Table 2). The correlation between SpO<sub>2</sub> and the percentage of atelectatic area is shown in Figure 3 (r=0.57, p<0.001). A positive Air-Test (SpO<sub>2</sub> >96%) confirmed the diagnosis of atelectasis with a sensitivity of 82.6% and a specificity of 87.8%. The area under the ROC curve was 0.90 (95% CI: 0.82-0.98) (Figure 4a).

Since the Air-Test could be affected by several factors such as dyshemoglobinemias, low perfusion state, motion artifact, and hypothermia, we performed two additional analyses to confirm our results. First, the PaO<sub>2</sub> threshold value confirming the diagnosis of atelectasis was 78 mmHg, with a sensitivity of 82.6% and a specificity of 78.7% and an area under the ROC curve of 0.86 (95% CI: 76.6-96.1%) (Figure 4b). Second, looking for the suitability of the SpO<sub>2</sub> to diagnose atelectasis, we performed a ROC test for correlated data between SpO<sub>2</sub>-ROC and PaO<sub>2</sub>-ROC. The ROC *test* showed no differences between both tests (p=0.101).

### Discussion

The main finding of this study is that a positive Air-Test ( $\text{SpO}_2 \leq 96\%$  after breathing room air for 5 min) was associated with postoperative atelectasis with degree of high accuracy, sensitivity and specificity. In addition, we observed a higher prevalence of postoperative atelectasis than previously reported. The major strength of our study is that we used a simple, noninvasive and inexpensive method at the bedside to diagnose atelectasis that is easily and repeatedly applicable and can be generalized to all postoperative patients.

The Air-Test better categorizes lung function as it forces  $\text{SpO}_2$  to operate at the steep portion of the oxygen-hemoglobin dissociation curve, and thus it fits to the  $\text{SpO}_2$ - $\text{FiO}_2$  diagram described by Jones et al.<sup>11</sup>. This helps to unmask underlying oxygenation deficits and to estimate the amount of shunt and thus the presence of atelectasis when  $\text{SpO}_2$  is low, assuming a linear relationship between shunt and atelectasis, and that most of the gas exchange impairment after anesthesia is due to atelectasis and airway closure<sup>13-16</sup>. In fact, Rothen et al.<sup>14</sup> showed that 75% of the impairment in  $\text{PaO}_2$  is related to atelectasis and airway closure in patients with healthy lungs. Recently, Tusman et al.<sup>23</sup> used a similar approach using  $\text{FiO}_2$  of 0.21 to define an open-lung condition in anesthetized patients while ventilated and for detecting the lung's opening and closing pressures during a recruitment maneuver. Based on the above study and the previous work of Jones et al.<sup>11</sup>, we used a similar cut-off value ( $\text{SpO}_2 \leq 96\%$ ) to define alveolar collapse which corresponds to a shunt effect  $>10\%$  in the  $\text{SpO}_2$ - $\text{FiO}_2$  diagram<sup>10</sup>. Our results are in line with the findings of Witting et al.<sup>24</sup> who found that a  $\text{SpO}_2 \leq 96\%$  in patients breathing room air confirmed the diagnosis of hypoxemia (defined as  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg in their study) with a sensitivity of 100% and a specificity of 54% and an area under the ROC curve of 0.91 (95% CI: 0.78-0.94). As previous studies have described, shunt-induced by atelectasis is the main cause of oxygenation impairment during the postoperative period<sup>13</sup>.

We found a 17% of false negative Air-Test in patients who presented an area of atelectasis higher than 2% in the CT images that was reduced to 10% when mass was used to diagnose atelectasis. Potential reasons for this decreased sensitivity could be related to several factors. First, the duration of the Test; five minutes might not be enough for the equilibration period in some patients. However, the chosen duration of the Air-Test was based on the results we obtained in our pilot study in ten healthy volunteers showing that the mean time needed from mask removal to the stabilization of the  $\text{FEO}_2$  was 56 (7) seconds (Supplement). Also, the results found by

Howe et al.<sup>25</sup> in spontaneously breathing patients and Fildissis et al.<sup>26</sup> in mechanically ventilated patients support our findings. Both studies show that the oxygen (PaO<sub>2</sub>) measured 5 min after discontinuation of supplementary oxygen represents baseline values in healthy patients. In contrast, other authors in mechanically ventilated patients, found slightly higher times: 5.5 (4.8) minutes in healthy patients<sup>27</sup> or 7.1 (2.1) in mechanically ventilated COPD patients<sup>28</sup>. Another potential cause for the false negatives might be the percentage of error of pulse-oximeter measurement. A difference in bias up to 2% and a precision up to 3% compared to the reference standar (CO-oximeter) has been described<sup>29</sup>. Although we did not find false positives when the area was used to diagnose postoperative atelectasis, 3 of the 30 patients with positive Air-Test did not have a mass of atelectasis >2%. Potential causes are a certain overestimation of the shunt-induced by atelectasis based on the SpO<sub>2</sub>-FiO<sub>2</sub> diagram due to the presence of low V/Q zones, as these may appear during mechanically ventilated patients<sup>13</sup> and the difference in bias and precision as discussed above.

Our data showed that the prevalence of positive Air-Test was higher in patients with higher ARISCAT score which predicts postoperative risk of postoperative pulmonary complications (PPC)<sup>22</sup>. Patients with negative Air-Test had an ARISCAT score of 16, which predicts a low risk of PPC while patients with positive Air Test had an ARISCAT score of 26, indicative of moderate risk for PPC, supporting the results of the ARISCAT<sup>22</sup> and the PERISCOPE studies<sup>30</sup>. Moreover, the differences found in age and weight between the patients with positive and negative Air-Test are in line with previous studies showing a relation between both and pulmonary shunt<sup>14</sup>.

We found a 36% prevalence of postoperative atelectasis based on the Air-Test. Our findings are in agreement with previous studies. Akca et al.<sup>31</sup> found a similar prevalence using CT-scan in 30 patients after colon surgery. Our findings also match with the prevalence of postoperative SpO<sub>2</sub> ≤ 96% found by Severgnini et al. where 12 of the 27 patients in the control group and 8 of the 28 patients in the study group (36% prevalence of the total population) had a SpO<sub>2</sub> ≤ 96% while breathing room air (unpublished data), but no atelectasis were diagnosed by chest radiography<sup>32</sup>. Recently, an observational study including 833 nonselected postoperative patients with 48h continuous SpO<sub>2</sub> monitoring, demonstrated a 37% prevalence of hypoxemia (SpO<sub>2</sub> < 90%)<sup>9</sup>. However, in general the rate of atelectasis usually reported is much lower<sup>22,30</sup>. Two recent trials together including more than 1200 patients reported a prevalence around 15% when diagnosed by chest radiography<sup>12,13</sup>. This low prevalence might be explained by the low sensitivity and specificity of chest radiographs. When

compared to the prevalence observed in our study using CT-scan, it suggests that atelectasis are usually underestimated. Since underestimation of postoperative atelectasis may predispose to the development of pulmonary and systemic complications, a better identification of postoperative atelectasis can improve respiratory management in the immediate postoperative period. This may have a positive impact on clinical outcomes and costs of healthcare<sup>33</sup>. This hypothesis should be further tested in well powered randomized controlled trials.

Our study strongly supports the idea that the Air-Test should become a mandatory screening test in all patients before leaving the postanesthetic care unit. Patients with a positive Air-Test should ideally be surveyed more closely in during this period and would likely benefit from measures to revert atelectasis.

We must acknowledge several limitations of our study. First, the Air-Test can only be applied to patients with a preoperative  $SpO_2 \geq 97\%$  on room air, since it is not possible to differentiate whether the postoperative  $SpO_2$  indicates the presence of postoperative atelectasis or previous lung disease. However, a high percentage of patients scheduled for surgery have a  $SpO_2 \geq 97\%$ <sup>22</sup>. Second, intraoperative respiratory complications that decreases low V/Q zones and therefore decreases  $SpO_2$ , such as lung edema, may overestimate shunt-induced by atelectasis based on the  $SpO_2$ - $FiO_2$  decreaseasing the sensitivity and specificity of the Air-Test. Third, temporal factors could have affected our results because of time delays among the Air-Test, arterial blood gases, and the CT-scan. However, if at all, results would have been affected in a negative sense since a time-dependent reduction of postoperative atelectasis occurs as patients improve their breathing capacity. Fourth, erroneous readings of the pulse-oximeter may underestimate postoperative atelectasis in the presence of dyshemoglobinemias or overestimate them in the presence of anemia, low perfusion state, motion artifacts or hypothermia<sup>29</sup>. Some of these limitations are not only related to the pulse-oximeter but also to the Air-Test itself as shifts of the oxy-hemoglobin dissociation curve can affect the principle used by Jones et al. to describe the  $SpO_2$ - $FiO_2$  diagram<sup>11</sup>. However, this limitation was well controlled as shown in table 2.

## Conclusions

We have demonstrated that the Air-Test is an accurate, simple, inexpensive, noninvasive and readily available method for diagnosing postoperative atelectasis. Further larger multicenter studies are needed to validate our findings in different population cohorts.

**Acknowledgments:**

**Author contributions:**

Dr. Ferrando (MD, PhD) and Prof. Belda (MD, PhD) had full access to all data and are responsible for the integrity and the accuracy of the data analysis.

*Study design:* Dr. Ferrando (MD, PhD), Dr. Romero (MD), Dr. Tusman (MD), Dr. Suarez-Sipmann (MD, PhD) and Prof. Belda (MD, PhD).

*Acquisition and analysis of data:* Dr. Ferrando (MD, PhD), Dr. Romero (MD), Dr. Dosdá, (MD, PhD), Dr. Tusman (MD), Dr. Soro (MD, PhD), Dr. Valls (MD), Dr. Villena (MD), Dr. Serralta (MD), Dr. Jurado (MD), Dr. Carrizo (MD), Dr. Navarro (MD), Dr. Parrilla (MD), Dr. Pozo (PhD), Dr. Romero (BSc), Dr. Villar (MD, PhD) and Prof. Belda (MD, PhD).

*Interpretation of data:* Dr. Ferrando (MD, PhD), Dr. Tusman (MD), Dr. Canet (MD, PhD).

*Drafting of the manuscript:* Dr. Ferrando (MD, PhD), Dr. Villar (MD, PhD) and Prof. Belda (MD, PhD).

*Critical revision of the manuscript for intellectual content:* Dr. Ferrando (MD, PhD), Dr. Tusman (MD), Dr. Suarez-Sipmann (MD, PhD), Dr. Canet (MD, PhD), Dr. Villar (MD, PhD) and Prof. Belda (MD, PhD).

#### REFERENCES

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372:139-44.
2. Tusman G, Böhm S, Warner D, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25:1-10.
3. Eichenberger A, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L. Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth Analg* 2002; 95:1788-1792.
4. Xue FS, Li BW, Zhang GS, Liao X, Zhang YM, Liu JH, An G, Luo LK.. The influence of surgical sites on early postoperative hypoxemia in adults undergoing elective surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:203-219.
5. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedestierna G. Atelectasis during anesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:154-158
6. Steinberg JM, Schiller HJ, Gatto LA, Lee HM, Pavone LA, Nieman GF. Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:57-63.
7. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Hedestierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology* 1997; 87:1153-1163.
8. Hedenstierna G, Tokics L, Strandberg A, Lundquist H, Brismar B. Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:183-191.
9. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE, Devereaux PJ, Shahinyan A, Naylor AJ, Hutcherson MT, Finnegan PS, Tandon V, Darvish-Kazem S, Chugh S, Alzayer H, Kurz A. Postoperative hypoxemia is common and persistent: a prospective blinded observational study. *Anesth Analg* 2015; 121:709-715.
10. Canet J, Ricos M, Vidal F. Early postoperative arterial oxygen desaturation. Determining factors and response to oxygen therapy. *Anesth Analg* 1989; 69:207-12.
11. Jones JG, Jones SE. Discriminating between the effect of shunt and reduced VA/Q on arterial oxygen saturation is particularly useful in clinical practice. *J Clin Monit Comput* 2000; 16:337-350.
12. The PROVE Network investigators. High versus low positive end-expiratory pressure during general anesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*

- 2014; 384:495–503.
13. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428–37.
  14. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedestierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81:681-686.
  15. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1987; 66:157–167.
  16. Hedestierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during anesthesia. *Minerva Anestesiol* 2002; 68:332–336.
  17. Coussa M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidity obese patients. *Anesth Analg* 2004; 98:1491–1495.
  18. Rusca M, Proietti S, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn D, Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 97:1835–1839.
  19. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:268-78.
  20. R Development Core Team [computer program]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2008.
  21. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011; 12:77.
  22. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, Sabaté S, Mazo V, Briones Z, Sanchis J; ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338–1350.
  23. Tusman G, Groisman I, Fiolo FE, Scandurra A, Arca JM, Krumrick G, Bohm SH, Sipmann FS. Noninvasive monitoring of lung recruitment maneuvers in morbidly obese patients: the role of pulse



- oximetry and volumetric capnography. *Anesth Analg* 2014; 118:137–144.
24. Witting M, Lueck C. The ability of pulse oximetry to screen for hypoxemia and hypercapnia in patients breathing room air. *J Emerg Med* 2001; 20:341-8.
  25. Howe J, Albert J, Rickman F, Spackman D, Dexter L, Dalen J. Return of arterial PO<sub>2</sub> values to baseline after supplementary oxygen administration in patients with cardiac disease. *Chest* 1975; 67:256-258.
  26. Fildissis G, Katostaras T, Moles A, Katsaros A, Myriantefs P, Brokalaki H, Tsoumakas K, Baltopoulos G. Oxygenation equilibration time after alteration of inspired oxygen in critically ill patients. *Heart Lung* 2010; 39:147-52.
  27. Cakar N, Tuđrul M, Demirarslan A, Nahum A, Adams A, Akýncý O, Esen F, Telci L. Time required for partial pressure of arterial oxygen equilibration during mechanical ventilation after a step change in fractional inspired oxygen concentration. *Intensive Care Med* 2001; 27:655-659.
  28. Sasse S, Jaffe M, Chen P, Voelker K, Mahutte K. Arterial oxygenation time after an FiO<sub>2</sub> increase in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:148-152.
  29. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015; 19:272.
  30. Mazo V, Sabaté S, Canet J, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, Langeron O, Hoefft A, Pelosi P. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121:219–231.
  31. Akça O, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, Hetz H, Lampl K, Lackner FX, Wittmann K, Grabenwoeger F, Kurz A, Schultz AM, Negishi C, Sessler DI. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology* 1999; 91:991–8.
  32. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013; 118:1307–1321.
  33. Fleisher LA, Linde-Zwirble WT. Incidence, outcome, and attributable resource use associated with pulmonary and cardiac complication after major small and large bowel complications. *Perioperative Med* 2014; 3:7.

**Table 1.** Baseline characteristics of participants.

	Positive Air Test (n=62)	Negative Air Test (n=108)	p-value
<b>Demographic data</b>			
Age, yr	65 (11)	56 (17)	<0.001
Women, n (%)	20 (33%)	61 (56%)	<0.01
Height, cm	164 (9)	166(9)	0.06
Body weight, kg	84 (21)	73(15)	<0.001
ARISCAT score	26 (14)	16(15)	<0.01
Preoperative SpO <sub>2</sub> , %	98 (1)	98(1)	1.0
Abdominal/peripheral surgery	19/43	30/78	0.82
Duration of surgery, min	137 (62)	119 (63)	0.27
<b>Intraoperative ventilatory management</b>			
Tidal volume, ml	470 (52)	460(88)	0.34
Respiratory rate, breaths/min	12 (1)	12(2)	1.0
PEEP, cmH <sub>2</sub> O	6 (1)	6(2)	1.0
FiO <sub>2</sub>	0.57 (0.2)	0.7 (0.4)	0.88

**Table 1.** Data are mean (SD) or number/total number (%). PEEP: positive end-expiratory pressure; FiO<sub>2</sub>: inspiratory oxygen fraction; ARISCAT score to predict postoperative pulmonary complications<sup>22</sup>.

**Table 2.** Study variables of participants.

	Positive Air Test (n=62)	Negative Air Test (n=108)	p-value	95%CI
<b>SpO<sub>2</sub> and arterial blood gases at PACU at the end of the Air Test</b>				
Postoperative SpO <sub>2</sub> , %	91 (3)	99 (1)	<0.001	7.2 – 8.8
PaO <sub>2</sub> , mmHg	66 (10)	87 (12)	<0.001	17.6 – 24.4
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	41 (6)	42 (6)	0.29	-2.9 – 0.9
pH	7.37 (0.04)	7.38 (0.03)	0.06	-0.03 – 0.01
MAP, mmHg	79 (12)	83 (15)	0.07	-8.2 – 0.2
Lactate, mmol/l	1.1 (0.4)	1.0 (0.7)	0.30	-0.1 – 0.2
Hb, gr/dl	12.6 (1.7)	12.9 (1.1)	0.09	-0.8 – 0.2
Temperature, C°	36.4 (1.9)	36.1 (2.1)	0.35	-0.3 – 0.9
VAS	1 (1)	1 (1)	1.0	
<b>CT-scan measurements</b>				
	Positive Air Test (n=30)	Negative Air Test (n=29)		
Total atelectatic mass, (gr)	5.1 (9.2)	0.2 (0.6)	<0.001	2.6 – 7.2
Total atelectatic mass, (%)	7.7 (6.3)	0.5 (0.5)	<0.001	5.6 – 8.8
Total atelectatic area, (cm <sup>2</sup> )	199 (45)	113 (86)	<0.001	65.9 – 106.1
Total atelectatic area, (%)	5 (3)	0.5 (0.5)	<0.001	1.8 – 2.2

**Table 2.** Data are mean (SD) or number/total number (%). PACU: Post-Anesthetic Care Unit; SpO<sub>2</sub>: peripheral oxygen saturation; PaO<sub>2</sub>: arterial oxygen partial pressure; PaCO<sub>2</sub>: carbon dioxide partial pressure; pH: acid base state; MAP: mean arterial pressure; VAS: visual analogue scale; Hb: Hemoglobin and CT: Computed Tomography.

**Figure legends**

**Figure titles**

**Figure 1.** Flow diagram of the Air-Test study.

**Figure 2.** Example images of the CT segmentation process.

**Figure 3.** Correlation between SpO<sub>2</sub> and percentage of atelectatic area.

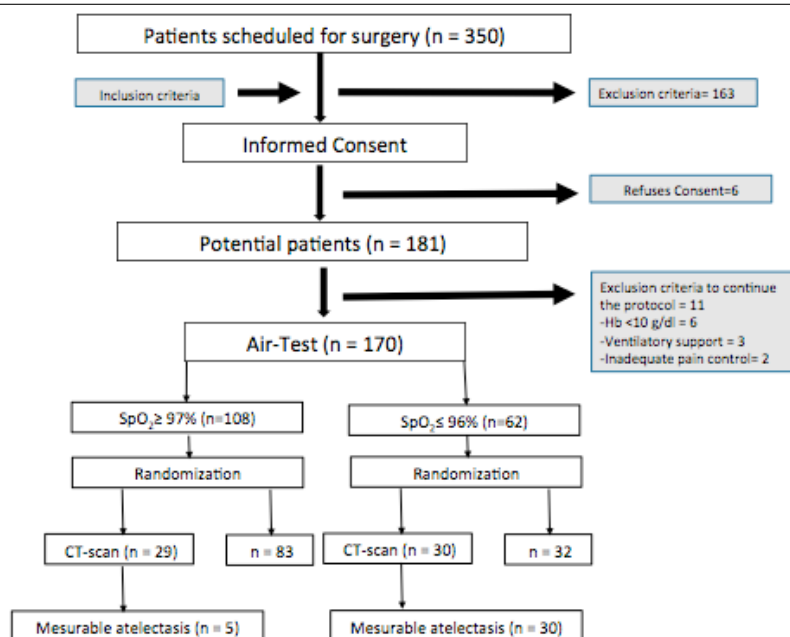
**Figure 4.** Receiver-operating characteristic (ROC) curve for diagnosis of atelectasis.

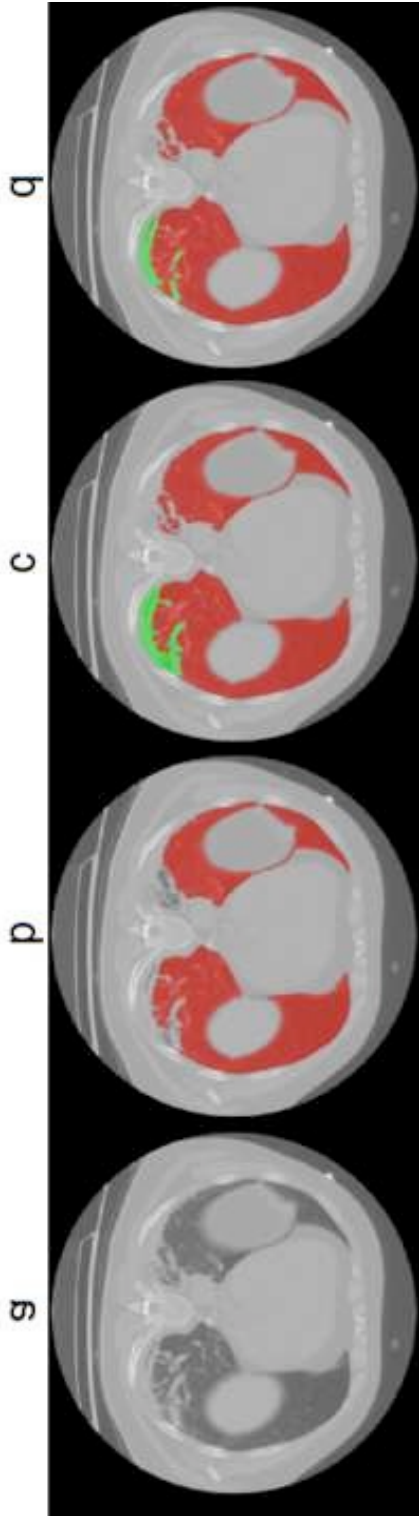
**Figure legends**

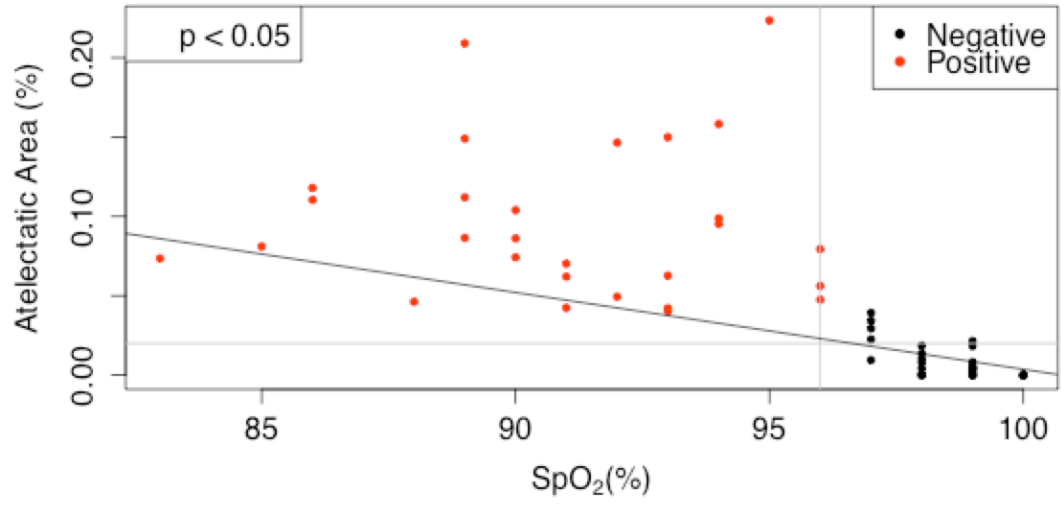
**Figure 2.** Example images of the CT segmentation process for the right lung: a) unlabeled slice, b) normally aerated selection, c) manual correction, d) automatic refination. Images of a patient with a positive Air Test. The SpO<sub>2</sub> was 89% while breathing room air with an atelectatic area of 7.1% and atelectatic mass of 9.1%.

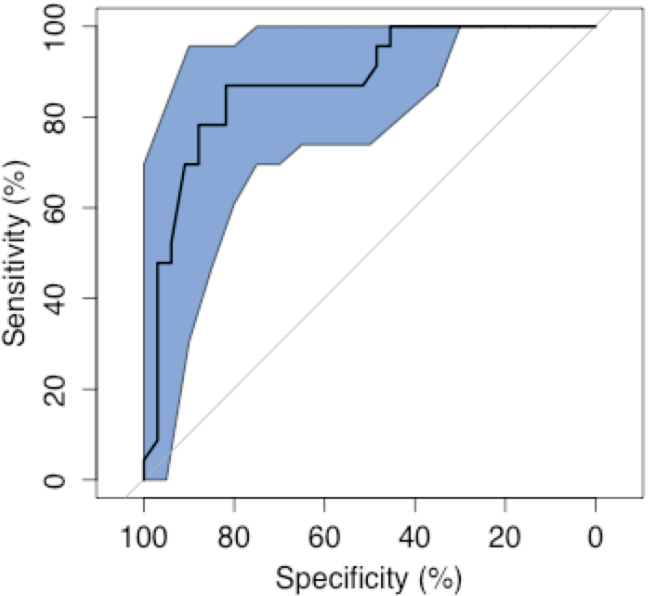
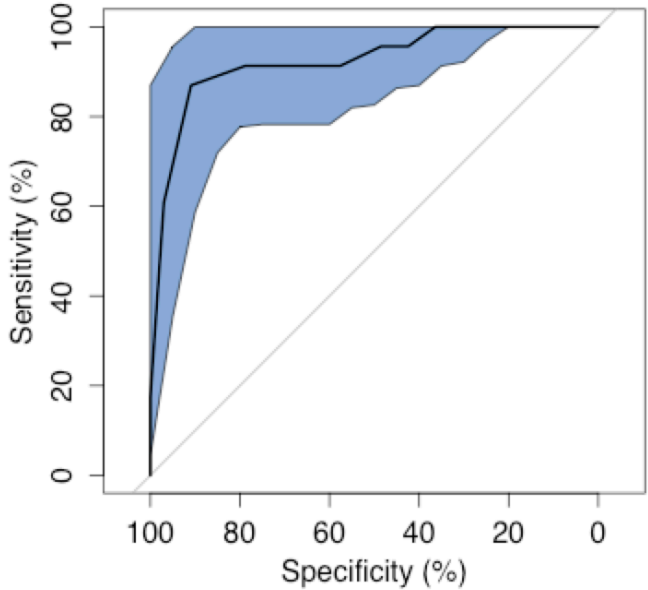
**Figure 3.** Black dots represent patients with negative Air Test which have less area of atelectasis. Red dots are those patients with positive Air Test. As shown in the figure, all of the patients with positive Air Test had an atelectatic area >2% of the total lung. 5 patients with negative Air Test had an atelectatic area >2% but in none of them higher than 4%. ( $r=0.57$ ,  $p<0.001$ ).

**Figure 4.** Receiver-operating characteristic (ROC) curve with confidence intervals for diagnosis of atelectasis. a) ROC curve for the ability of SpO<sub>2</sub> to diagnose postoperative atelectasis. b) Receiver-operating characteristic (ROC) curve for the ability of PaO<sub>2</sub> to diagnose postoperative atelectasis.









**The Air-Test: A new simple, noninvasive method to diagnose postoperative atelectasis**

<sup>1</sup> Carlos Ferrando, MD, PhD	cafeoranestesia@gmail.com
<sup>2</sup> Carolina Romero, MD	karirg456@yahoo.es
<sup>3</sup> Gerardo Tusman, MD	gtusman@hotmail.com
<sup>4,5</sup> Fernando Suarez-Sipmann, MD, Ph	fsuarezsipmann@surgsci.uu.se
<sup>6</sup> Jaume Canet, MD, PhD	jcanet54@gmail.com
<sup>7</sup> Rosa Doadá, MD, PhD	rosadosda@hotmail.com
<sup>1</sup> Paola Valls, MD	paolavalls@gmail.com
<sup>1</sup> Abigail Villena, MD	abivillena@hotmail.com
<sup>1</sup> Ferran Serralta, MD	ferran.serralta@gmail.com
<sup>1</sup> Ana Jurado, MD	anajuradopulgar@gmail.com
<sup>1</sup> Juan Carrizo, MD	juancarrizosanchez@gmail.com
<sup>1</sup> Jose Navarro, MD	salvadio69@yahoo.es
<sup>7</sup> Cristina Parrilla, MD	<a href="mailto:parripe8@hotmail.com">parripe8@hotmail.com</a>
<sup>8</sup> Jose E. Romero, B	<a href="mailto:jorogo2@fiv.upv.es">jorogo2@fiv.upv.es</a>
<sup>9</sup> Natividad Pozo, PhD	npozo@incliva.es
<sup>1</sup> Marina Soro, MD, PhD	soromarina@gmail.com
<sup>4,10,11</sup> Jesus Villar, MD, PhD	jesus.villar54@gmail.com
<sup>1</sup> Francisco Javier Belda, MD, PhD	fco.javier.belda@uv.es

From

- (1) Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain;
- (2) Department of Anesthesiology, Hospital de Sonsoles, Ávila, Spain;
- (3) Department of Anesthesiology, Hospital Privado de Comunidad, Mar de Plata, Argentina;
- (4) CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain;
- (5) Section of Anesthesiology and Critical Care, Uppsala University Hospital Uppsala, Sweden;
- (6) Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain;
- (7) Department of Radiology, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain;
- (8) ITACA Institute (Group IBIME), Universidad Politécnica, Valencia, Spain
- (9) INCLIVA Clinical Research Institute, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain;
- (10) Multidisciplinary Organ Dysfunction Evaluation Research Network, Research Unit, Hospital Universitario Dr. Negrin, Las Palmas de Gran Canaria, Spain;
- (11) Keenan Research Center for Biomedical Science at the Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

Corresponding Author: Carlos Ferrando  
Department of Anesthesiology and Critical Care  
Hospital Clínico Universitario  
Av. Blasco Ibañez, 17  
46010 Valencia. SPAIN  
Phone: (+34) 963862600 Fax: (+34) 963862680  
Email: [cafeoranestesia@gmail.com](mailto:cafeoranestesia@gmail.com)



## Methods

### Procedures

We performed a pilot study in ten healthy and non-smoker volunteers in the Hospital Privado de Comunidad, Mar de Plata (Argentina) to establish the mean time from Venturi mask removal with oxygen supplementation to the stabilization of the expiratory fraction of Oxygen ( $FEO_2$ ) signal. The volunteers were breathing spontaneously through a Venturi mask at 4 L/min with a jet adjusted to a theoretical  $FiO_2$  of 0.5 during 10 min before the Air-Test was performed. Nasal oxygen and carbon dioxide concentrations were measured using a 1 mm ID cannula placed 1 cm inside the right nostril and connected to the side-stream capnograph S5 (GE Healthcare/Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). Time-base oximetry and capnography were recorded with the Datex Collect software (GE Healthcare/Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) and analyzed off-line. We measured mean time needed from mask removal to the stabilization of the  $FEO_2$ .

The FAST  $SpO_2$  algorithm derives  $SpO_2$  using the absorption of red and infrared light. But unlike the traditional algorithm, the FAST algorithm examines the strength of the different frequency components that make up the signals. This approach allows to distinguish the physiological signal from the noise artifacts increasing measurement accuracy<sup>1</sup>. Nevertheless, the  $SpO_2$  measurement was considered qualitatively optimal only when a plethysmography waveform stable and normal was seen during the average time period of 10 seconds given by the monitor. The conventional finger probe pulse oximetry is an accurate reflection of  $SaO_2$  values measured by the reference standard (CO-oximeter) with a bias of 2% and with a standard deviation (precision) of less than 3%<sup>2</sup>.

### Results

Demographic data of the 10 volunteers are described in the were age: 31 (7) years old, weight 71 (9) kg and height: 173 (4) cm. The mean time for the stabilization of the expired  $O_2$  fraction once supplementary oxygen therapy was removed was 56 (7) seconds.

### Bibliography

1. Baker SJ, "Motion Resistant" pulse oximetry: A comparison of new and old models. *Anesth Analg* 2002; 95: 967-72.
2. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015; 19:272.

## **6.2. Congreso European Society of Anesthesia, Berlin 2015**

Berlin 2015

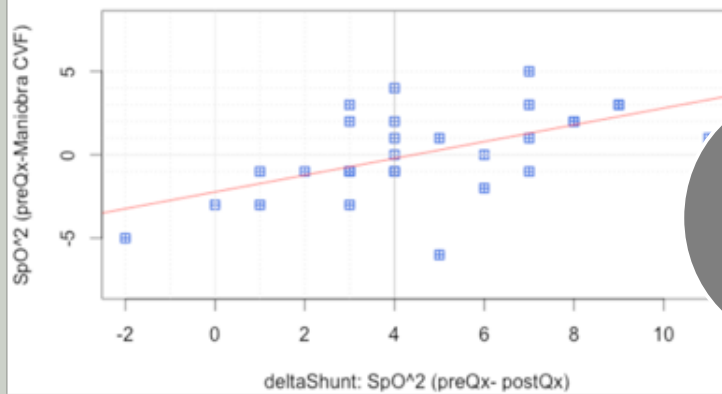
# AIR TEST: NEW NON INVASIVE METHOD FOR ASSESING POSTOPERATIVE ATELECTASIS AT

European Society of Anesthesia

Authors:

Romero CS\*, Katime A\*, Lozano A\*, Valls P\*, Ferrando C\*, Parrilla C\*\*, Dosdá R\*\* y Belda FJ\*.  
\*Anesthesia and Critical Care Department. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Spain  
\*\* Radiology Department. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Spain.

Lineal response of SpO2 to open lung maneuver



## 3D IMAGES SHOW POSTERIOR NON AERATED LUNG AREAS.

THESE AREAS CORRESPOND WITH CLINICALLY RELEVANT ATELECTASIS. WE WILL MEASURE TOTAL LUNG AND ATELECTASIS VOLUME. A PERCENTAGE VOLUME WILL BE COMPARED AGAINST PERIFERICAL SATURATION.

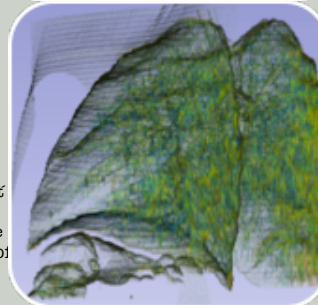
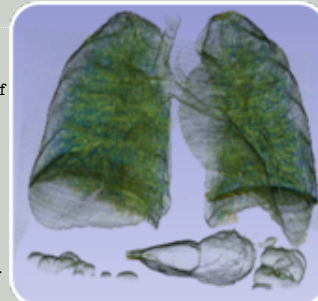
**Pulmonary complications** are frequent after surgery and can be associated with an increase in morbidity and mortality. General anesthesia and mechanical ventilation cause impairment of gas exchange due to airway closure and atelectasis where shunt fraction increased. It would improve patients care assess the presence of atelectasis at bedside. Determining the existence of atelectasis required image diagnostic. Pulse oximetry is an alternative method for assessing postoperative atelectasis based in the Iso Shunt curves and in the oxyhemoglobin dissociation curve. At 96% peripheral saturation we accomplish 15% of intrapulmonary shunt and the PaO<sub>2</sub> is about 300mmHg at FiO<sub>2</sub> 0.21

**30 patients were mechanically ventilated** under general anesthesia. All patients were hemodynamically stable. Mean hemoglobin was 11.4g/dL with normal pH and temperature. Once in the post anesthesia recovery room (PACU), patients with positive Air Test (SpO<sub>2</sub> equal or less than 96% with FiO<sub>2</sub> 0.21 for 5 minutes) were recruited.

Basal lung ultrasonography and arterial gasometry was performed. After this, patients were encouraged to repeat for ten times inspiratory maneuvers. At the end of the maneuvers, pulse oximetry, arterial gasometry and ultrasonography were repeated. CT scan was conducted at the moment of discharge from PACU.

18 women and 12 men. Mean age was 65 years. Mean saturation prior surgery was 96%. Median Arisat score was 26. Visual analog pain scale was less than 3 out of 10. Basal condition was SpO<sub>2</sub> 91%, PaCO<sub>2</sub> 41.8mmHg, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 298. After the maneuvers, SpO<sub>2</sub> 96%, PaCO<sub>2</sub> 39.7mmHg, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 361. 25 patients showed atelectasis in ultrasonography and 29 patients on CT scan.

**Air Test reveals masked postoperative atelectasis at bedside based on the clinical uses of the Iso Shunt curves and the Oxyhemoglobin dissociation curve.** It is cheap, fast and accurate. It will allow early diagnosis and treatment in order to reduce pulmonary complications and the length of stay.





BERLIN, GERMANY  
**Euroanaesthesia** 2015  
The European Anaesthesiology Congress  
MAY 30 - JUNE 2

24 June 2015

To whom it may concern

**SUBJECT:** Confirmation of Abstract Presentation Euroanaesthesia 2015

The ESA hereby certifies that the following abstract was presented at Euroanaesthesia 2015 (Berlin, Germany, May 30 – June 2) at the Berlin Cube.

Please find below the abstract information – as submitted – and the date and time of the presentation:

<b>Presenter:</b>	Romero Carolina
<b>Affiliation:</b>	Hospital Clinico Universitario Valencia, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Valencia, Spain
<b>Co-Authors:</b>	<u>Romero C.</u> , Valls P., Ferrando C., Parrilla C., Dosdá R., Belda F.J.
<b>Abstract Title:</b>	Air Test: non invasive method for assessment of postoperative atelectasis
<b>Accepted Abstract Number:</b>	1AP9-4
<b>Date:</b>	31.05.2015

The abstract has been published in the e-Supplement of the European Journal of Anaesthesiology (Volume 32, Supplement 53, June 2015) under the Accepted Abstract Number reference.

Kind regards,

European Society of Anaesthesiology  
Scientific Department

24 rue des Comédiens  
1000 Brussels | Belgium  
Tel: +32 2 210 94 15  
[abstracts@esahq.org](mailto:abstracts@esahq.org)  
[www.esahq.org](http://www.esahq.org)

# 7

## Limitaciones y fortalezas

---

### 7.1. Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones que hay que tener en cuenta.

En primer lugar, el **Air Test** sólo se puede aplicar a los pacientes con saturación periférica de oxígeno preoperatoria en aire ambiente mayor a 96 %. Bajo otras circunstancias, no seríamos capaces de diferenciar si la saturación periférica de oxígeno muestra las atelectasias postoperatorias o la condición previa del paciente. Sin embargo, muy pocos pacientes en cirugía programada muestran una  $SpO_2 \leq$  a 96 %.

En segundo lugar, se debe tener en cuenta los errores inherentes a la lectura de los datos por los dispositivos electrónicos. En este caso, el pulsioxímetro puede originar lecturas erróneas que pueden infraestimar las atelectasias postoperatorias como puede ser en el caso de la presencia de hemoglobinas anormales como la carboxihemoglobina o la metahemoglobina. También se puede dar el caso inverso, donde se realizan lecturas anormalmente bajas y que no se corresponden con la realidad como se da en la anemia, la situación clínica de un índice de perfusión bajo, los artefactos del movimiento o la hipotermia<sup>150</sup>.

Algunas de estas limitaciones no sólo están relacionadas con la pulsioximetría si no que también están relacionadas con el **Air Test** ya que cualquier desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina afectaría al principio descrito en el diagrama de  $SpO_2-FiO_2$  de *Jones and Jones*. Los factores que influyen en el desplazamiento de la curva de hemoglobina que se tuvieron en cuenta fueron el pH, la  $T^a$  y  $CO_2$  como se muestra en la tabla 5.4 a excepción del 2-3 difosfoglicerato.

En tercer lugar, los factores temporales pueden haber afectado los resultados de este trabajo al haber una demora entre el valor de la  $SpO_2$ , la

extracción de la gasometría arterial y la realización de la tomografía espacial computerizada. Pese a este problema, no se cree que en este periodo corto de tiempo puede haber un cambio significativo del tamaño de las atelectasias suficientemente grande como para afectar a los resultados de este estudio. Como ya se ha reflejado en la literatura, las atelectasias tras la anestesia general pueden perdurar hasta el tercer día tras el acto anestésico<sup>16</sup>. De cualquier forma, en el caso de que el intervalo de tiempo afectara a la toma de las mediciones, el error que se produciría sería un error en sentido negativo, ya que la reducción de las atelectasias postoperatorias es un fenómeno tiempo dependiente, por lo que éstas disminuyen de tamaño a la vez que aumenta la capacidad respiratoria.

Por último, como ya se ha comentado, las mediciones de las atelectasias se realizan en un plano y las medidas obtenidas por tanto son aproximadas. Es por esto, que añadiendo la medida de profundidad a la medición de las atelectasias, se obtiene un volumen, que conforma una medida real de las atelectasias. Por supuesto, seguirían existiendo los errores de medida asociados a la precisión y a la calibración de cada aparato, es decir, de la tomografía y del software de imagen médica, pero estos serían prácticamente despreciables y difícilmente corregibles.

## **7.2. Fortalezas**

Las fortalezas metodológicas de este estudio son las que se comentan a continuación y consisten básicamente en el control de sesgos durante la realización del estudio.

### **7.2.1. Sesgo del investigador**

Para evitar este sesgo, los anestesiólogos que atendieron a los pacientes durante la cirugía eran conocedores de que el paciente había sido reclutado para un estudio, pero desconocían el objetivo del mismo. Así, el manejo de la anestesia intraoperatoria incluyendo el mantenimiento respiratorio, hemodinámico, régimen de fluidos y control del dolor fue realizado a criterio del anestesiólogo responsable, según los protocolos clínicos del Servicio de Anestesia. En cuanto al registro de las variables intraoperatorias, fueron obtenidas por los investigadores tras la finalización del caso, teniendo como documento fuente la hoja de anestesia.

### 7.2.2. Sesgo de información

Es conocido que determinadas técnicas médicas presentan una discordancia interobservador. En el caso del presente estudio, todas las mediciones de volumen pulmonar, las realizó la misma radióloga.

### 7.2.3. Sesgo de dispersión de los datos (Sparse data bias)

El ajuste estadístico con modelos mixtos es una de las aproximaciones definidas para evitar el sesgo de dispersión de los datos, principalmente cuando el tamaño muestral es pequeño. Incluir la variación interindividual como factor aleatorio del modelo junto con los efectos fijos a estudiar, es una herramienta eficaz para evitar este sesgo.

### 7.2.4. Mediciones de volumen pulmonar

Se realizaron mediciones en 1D y 2D en el **TAC** pulmonar. Con las mediciones en 2D se consigue añadir otra dimensión a una entidad que es tridimensional por lo que aporta mayor información y mayor certeza. Además las mediciones se estandarizaron para cada individuo midiendo Área y Perímetro pulmonar total.





# 8

## Líneas futuras de investigación

---

### 8.1. El volumen de las atelectasias y su correlación $SpO_2$

El estudio de la relación entre la saturación periférica de oxígeno y las atelectasias pulmonares ha abierto otras áreas de interés para el clínico. Puesto que tras una anestesia general, se ha visto que la saturación disminuida de oxígeno se debe en casi todos los casos a las atelectasias pulmonares, es razonable pensar, que a mayor desaturación, mayor será las atelectasias que se pueden observar en el [TAC](#).

Por otra parte, en la práctica clínica habitual, el método diagnóstico de referencia de atelectasias es el [TAC](#). Sin embargo, las mediciones que se hacen normalmente infraestiman este valor, ya que son mediciones del espesor de las atelectasias que no reflejan de forma fidedigna el tamaño de la atelectasia. En este estudio hemos incorporado una nueva dimensión a las medidas de atelectasia, permitiendo estudiar áreas y perímetros. Pese a esto, observamos que aunque la nueva medida enriquece el diagnóstico y se aproxima más a la entidad nosológica a estudio, sigue siendo insuficiente para establecer una correlación directa entre la saturación periférica y el tamaño de la atelectasia.

Como se explica en los párrafos anteriores, para establecer una correlación que se presume inversamente proporcional entre saturación periférica y atelectasia, hemos de añadir una medida más al diagnóstico de atelectasia. De esta forma, obtendremos medidas de volumen, lo que nos permite establecer de forma precisa el porcentaje de pulmón atelectasiado. Esto es posible, gracias a la medición de un volumen de atelectasia y a la medición del volumen pulmonar total a través de un [TAC](#). Existen distintos programas de imagen médica que permiten realizar estas mediciones. Algunos de ellos van implementados en los tomógrafos y son propios de cada casa comercial, mientras

que otros como *Slicer*, son software libre que se utiliza en gran variedad de disciplinas médicas. Basándonos en la definición de atelectasias en UH), se puede preestablecer un intervalo de forma semiautomática en el programa para que nos determine el volumen de estas zonas dentro de este intervalo (-100 a 100 UH). Para calcular el volumen pulmonar total, realizaríamos la misma acción pero cambiando los valores a los correspondientes a pulmón. Así, podremos obtener tanto valores absolutos, como valores estandarizados a cada volumen pulmonar total. De esta forma, se puede pensar que a mayor porcentaje de pulmón atelectasiado la saturación periférica de oxígeno será menor.

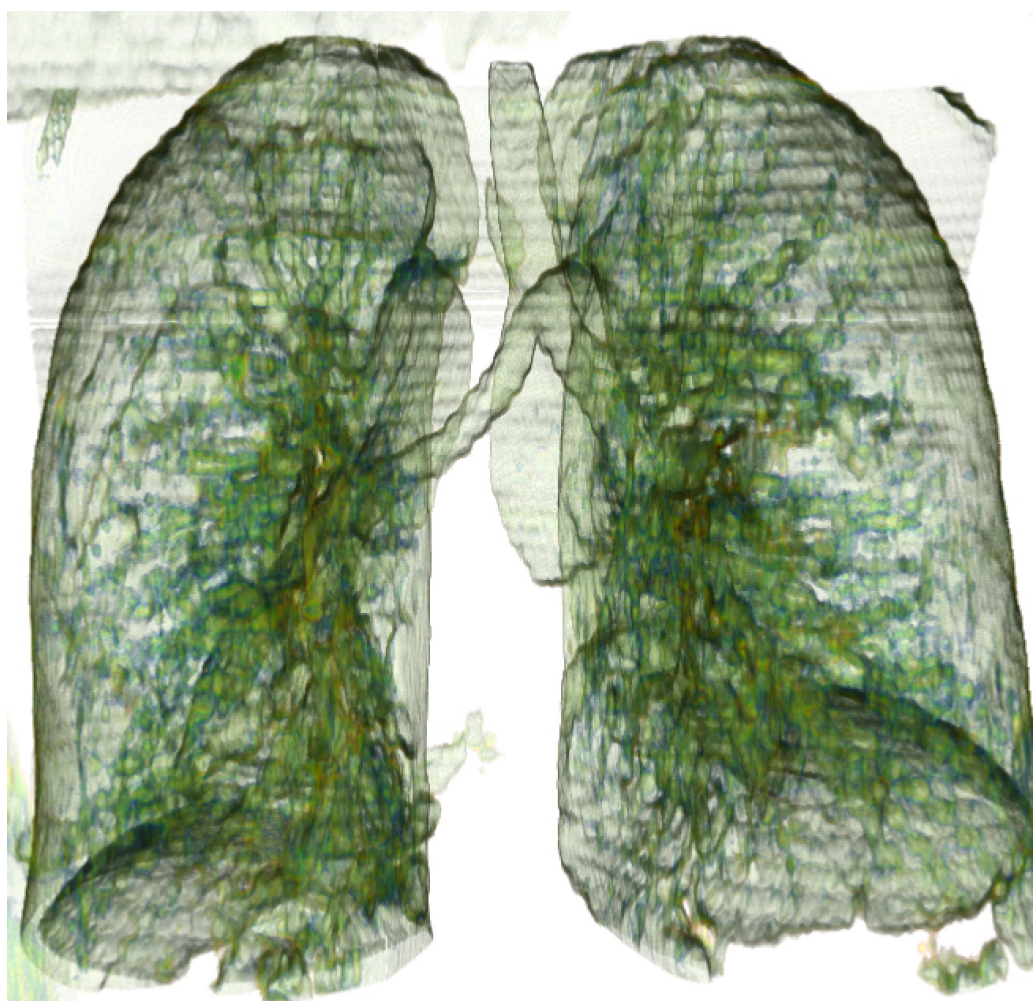


Figura 8.1: Volumetría pulmonar

El estudio de las atelectasias de forma volumétrica, también permite un análisis descriptivo más fiable y más real que el que existe hasta el momento,

ya que nos permite ver la profundidad de la atelectasia, circunstancia que antes resultaba trivial y pasaba desapercibida. Probablemente, tras este estudio, el término de atelectasia laminar resulta muy simplista ya que como se está viendo en los [TAC](#) de este estudio, todas las atelectasias tienen tres dimensiones y el término hace referencia a observaciones en 2D.

## 8.2. Calculando sensibilidad y especificidad

### 8.3. Otras enfermedades en el pulmón

La ciencia ha avanzado de forma vertiginosa en muchos aspectos, sin embargo en otros, aún seguimos aplicando los mismos métodos que hace décadas. La complejidad del desarrollo científico-técnico hace que cada vez los diagnósticos y las intervenciones se vuelvan más dificultosas por lo que los equipos multidisciplinares son imprescindibles.

De esta forma, una colaboración con ingenieros especializados en imagen médica podría facilitar el diagnóstico de distintas enfermedades pulmonares con imagen médica. En un software de procesado de imágenes como hemos comentado anteriormente, se pueden establecer los valores determinados de distintas patologías así como las atelectasias, zonas de distrés respiratorio, tumores...que permite al clínico el análisis rápido y sencillo. Para ello, sólo se necesitaría la imagen del [TAC](#) en formato [Digital Imaging and Communications in Medicine \(DICOM\)](#), que es uno de los formatos más habituales en todos los hospitales y un software de imagen médica como Slicer. Cargando la imagen [DICOM](#) en este software y seleccionando el volumen de interés (ya que previamente se ha escrito un algoritmo prefijado para cada volumen a estudio) podríamos obtener medidas reales de la enfermedad a estudiar. Esto permite por una parte, maximizar la cantidad de información que obtenemos en la práctica clínica habitual y por otro monitorizar la evolución de los pacientes ingresados en la unidad de reanimación. En el caso del distrés, se puede determinar con precisión el volumen de pulmón sano y el volumen de pulmón con distrés lo que permite pautar de forma adecuada los parámetros de ventilación en el respirador y por otra parte ver la evolución del distrés y la respuesta a los distintos tratamientos. Esta circunstancia daría un gran empuje a los conocimientos que se tiene actualmente de varias enfermedades pulmonares, ya que aportaría información que en la actualidad se está desechando además de un conocimiento más natural y coordinado del árbol pulmonar.



# 9

## Conclusiones

---

### 9.1. Atelectasias tras Air Test positivo en el TAC

Un **Air Test** positivo ( $SpO_2 \leq 96\%$ ) diagnóstica atelectasias postoperatorias en ausencia de otras causas previamente descartadas.

### 9.2. Atelectasias en 1D y $SpO_2$

La medición de las atelectasias tras una anestesia general en 1D, no es un medida útil para determinar la saturación periférica de oxígeno. Las medidas clínicas en 1D tienen valor descriptivo pero no clínico.

### 9.3. Atelectasias en 2D y $SpO_2$

La medida del perímetro o el área pulmonar total y del perímetro y área de atelectasias es una medida que asocia una correlación inversa con la saturación periférica de oxígeno, a mayor atelectasia menor saturación.

### 9.4. Tamaño ecográfico de la atelectasia tras Air Test positivo

La medición de las atelectasias pulmonares postoperatorias con ecografía, no es un método adecuado para estudiar la hipoxemia tras una anestesia

general. En este trabajo no se ha podido determinar ninguna relación entre el tamaño de las atelectasias y la saturación periférica de oxígeno.

## **9.5. Comparación de atelectasias en ecografía y TAC**

La ecografía es un método válido para determinar atelectasias que poseen un diámetro máximo de 15 mm. Por encima de este valor, las mediciones pueden no ser válidas por lo que para medir adecuadamente estas atelectasias se debe recurrir al [TAC](#).

## Bibliografía

---

- [1] Canet J, Gallart L, Gomar C, Guillem M, Vallés J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113:1338–1350.
- [2] Tusman G, Böhm S, Warner D, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complication in high-risk patients. *Curr Opin Anesthesiol*. 2012;25:1–10.
- [3] Duggan M, et al. Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1633–40.
- [4] Mead J, et al. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970;28:596–608.
- [5] Kavanagh B, et al. Perioperative atelectasis. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74:285–7.
- [6] Brooks-Brunn J. Postoperative atelectasis and pneumonia: Risk factors. *Am J Crit Care*. 1995;4:340–9.
- [7] Lindberg P, et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36:546–53.
- [8] Hedenstierna G, Rothen H. Atelectasis formation during anesthesia: Causes and measures to prevent it. *J Clin Monit Comput*. 2000;16:329–35.
- [9] Lumb A. Just a little oxygen to breathe as you go off to sleep is it always a good idea? *J Appl Physiol*. 2007;99:769–71.
- [10] Hedenstierna G. Kinetics of absorption atelectasis during anesthesia: A mathematical model. *J Appl Physiol*. 1999;86:1114–5.

- [11] Wolthuis E, et al. Mechanical ventilation using noninjurious ventilation settings causes lung unjury in the absence of preexisting lung injury in healthy mice. *Crit Care*. 2009;13:R1.
- [12] Imai Y, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003;289:2014–12.
- [13] Hedenstierna G, Tokics L, Strandberg A, Lundquist H, Brismar B. Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986 Feb;30(2):183–91.
- [14] Jones J, Jones S. Discriminating between the effect of shunt and reduced VA/Q on arterial oxygen saturation is particularly useful in clinical practice. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(5-6):337–50.
- [15] West J. *Fisiología respiratoria*. 7th ed. Panamericana; 2000.
- [16] Miller R. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Elsevier; 2005.
- [17] Forbes A. Temperature, humidity and mucous flow in the intubated trachea. *Br J Anaesth*. 1974;29(46):874.
- [18] Hirsch J, Tokayer J, Robinson J, et al. Effects of dry air and subsequent humidification on tracheal mucous velocity in dogs. *J Appl Physiol*. 1975;2(39):242.
- [19] Konrad F, Scheiber T, Brecht-Kraus D, et al. Bronchial mucus transport in chornic smokers and nonsmokers during general anesthesia. *J Clin Anesth*. 1993;5:375.
- [20] Dueck R, Young I, Clausen J, et al. Altered distribuion of pulmonary ventilation and blood flow following induction of inhalational anesthesia. *Anesthesiology*. 1980;52:113.
- [21] Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, et al. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anesth*. 1991;66:423.
- [22] Hachenberg T, Mollhoff T, Holst D, et al. The ventilation perfusion relation and gas exchange in mitral valve disease and cornoary artery disease: Implication for anesthesia, extracorporeal circulation and cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1997;86:809–817.



- [23] Vaughan R, Wise L. Intraoperative arterial oxigenation in obese patients. *Ann Surg.* 1976;35:184.
- [24] Hedenstierna G, Santesson J. Breathing mechanics, dead space and gas exchange in the extremely obese, breathing spontaneously and during anaesthesia with intermittent positive pressure ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1976;54:248–54.
- [25] Don H, Wahba M, Cuadrado L, Kelkar K. The effects of anesthesia and 100 per cent oxygen on the functional residual capacity of the lungs. *Anesthesiology.* 1970;32:32.
- [26] Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1998;87:654–60.
- [27] Tusman G, Böhm S, Warner D, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Anesthesiology.* 2011;25:1–10.
- [28] Marshall B, Wyche M. Hypoxemia during and after anesthesia. *Anesthesiology.* 1972;37:178.
- [29] Nunn J, Bergman N, Coleman A. Factors influencing the arterial oxygen tension during anaesthesia with artificial ventilation. *Br J Anaesth.* 1965;37:898.
- [30] Sykes M, Young W, Robinson B. Oxygenation during anaesthesia with controlled ventilation. *Br J Anaesth.* 1965;37:314.
- [31] Hedenstierna G. Gas exchange during anesthesia. *Br J Anesth.* 1990;64:507.
- [32] Alexander C, Gross J. Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg.* 1988;67:377–382.
- [33] Flogel C, Ward D, Wada D, Ritter J. The effects of large-dose flumazenil on midazolam-induced ventilator depression. *Anesth Analg.* 1993;77:1207–14.
- [34] Saraswat V. Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Indian J Anaesth.* 2015;59:557–564.

- [35] Sartorn E, Teppema L, Nieuwenhuijs D, et al. Opioid effect on breathing frequency and thermogenesis in mice lacking exon 2 of the mu opioid receptor gene. *Adv Exp Med Biol.* 2001;499:399–404.
- [36] Martínez-Ubieto J, Ortega-Lucea S, Pascual-Bellosta A, Arazo-Iglesias I, Gil-Bona J, Jimenez-Bernardó T, et al. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82:735–42.
- [37] Dahan A, Ward D, van den Elsen M, et al. Influence of reduced carotid body drive during sustained hypoxia on hypoxic depression of ventilation in humans. *J Appl Physiol.* 1996;81:565–72.
- [38] Weingarten T, Whalen F, Warner D, et al. Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2010;104:16–22.
- [39] Rothen H, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995 Jan;39(1):118–25.
- [40] Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, et al. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology.* 2003;98:28–33.
- [41] Akça O, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, et al. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30 % or 80 % oxygen during and after 2 hours after colon resection. *Anesthesiology.* 1999;91:991–8.
- [42] Edmark L, Auner U, Enlund M, et al. Oxygen concentration and characteristics of progressive atelectasis formation during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:75–81.
- [43] Tusman G, Böhm S. Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;24:183–97.
- [44] Agarwal A, Singh P, Dhiraj S, et al. Oxygen in air (FiO<sub>2</sub> 0,4) improves gas exchange in young healthy patients during general anesthesia. *Can J Anaesth.* 2011;24:1040–43.

- 
- [45] Benoît Z, Wicky S, Fischer J, Frascarolo P, Chapuis C, Spahn D, et al. The effect of increased FIO<sub>2</sub> before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1777–81, table of contents.
- [46] Warner D. Diaphragm function during anesthesia: Still crazy after all these years. *Anesthesiology*. 2002;97:295.
- [47] Andersson E, Baath M, Thorne A, et al. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on development of atelectasis during anesthesia, examined by spiral computed tomography. *Anesthesiology*. 2005;102:293–9.
- [48] O'Driscoll M. Postoperative pulmonary atelectasis and collapse, and its prophylaxis with intravenous bicarbonate. *Br Med J*. 1970;4:26–8.
- [49] Brooks-Brunn J. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest*. 1997;111:564–71.
- [50] Rivero D, Lorenzi-Filho G, Pazetti R, et al. Effects of bronchial transection and reanastomosis on mucociliary system. *Chest*. 2001;119:1510.
- [51] Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation: A proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985;62:422–8.
- [52] Lundh R, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationships during anesthesia and abdominal surgery. *Acta Anesthesiol Scand*. 1983;27:167–73.
- [53] Jonmarker C, Nordstrom L, Wermer O. Changes in functional residual capacity during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 1986;58:428–32.
- [54] Cuschieri R, Morran C, Howie J, McArdle C. Postoperative pain and pulmonary complications: Comparison of three analgesic regimens. *British Journal of Surgery*. 2005;72:495–498.
- [55] Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anesth*. 2001;87:47–61.
- [56] Huzelbos E, Helders P, Favie N, et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2006;296:1851–57.

- [57] Gale G, Sanders D. The Bartlett-Edwards incentive spirometer: a preliminary assessment of its use in the prevention of atelectasis after cardio-pulmonary bypass. *Can Anaesth Soc J.* 1970;24:408–416.
- [58] Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn D, et al. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg.* 2003 Dec;97(6):1835–9.
- [59] Coussa M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Suter M, Spahn D, et al. Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients. *Anesth Analg.* 2004 May;98(5):1491–5, table of contents.
- [60] Gander S, Frascarolo P, Schnyder P, et al. Positive end-expiratory pressure during induction of general anesthesia increases duration of nonhypoxic apnea in morbidly obese patients. *Anesth Analg.* 2005;100:580–84.
- [61] von Ungern-Sternberg B, Regli A, Schibler A, et al. The impact of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity and ventilation homogeneity impairment in anesthetized children exposed to high levels inspired oxygen. *Anesth Analg.* 2007;104:1364–68.
- [62] Rothen H, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1998 Nov;81(5):681–6.
- [63] Rothen H, Sporre B, Engberg G, et al. Re-expansion of atelectasis during general anesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth.* 1993;71:788–96.
- [64] Stiller K, Jenkins S, Grant R, Geake T, Taylor J, Hall B. Acute lobar atelectasis: A comparison of five physiotherapy regimens. *Physiotherapy Theory and Practice.* 1996;12:197–209.
- [65] Palmer K, Sellick M. The prevention of postoperative pulmonary atelectasis. *The Lancet.* 1953;1:164–68.
- [66] Chiumello D, Chevillard G, Gregoretto C. Noninvasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011;37:918–29.
- [67] Squadrone V, Coxa M, Cerruti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2005;293:589–95.

- 
- [68] Loeckinger A, Kleinsasser A, Keller C, et al. Administration of oxygen before tracheal extubation worsens gas exchange after general anesthesia in a pig model. *Anesth Analg.* 2002;95:1772–76.
- [69] Rehder L. Postural changes in respiratory function. *Physioterapy Theory and Practice.* 2008;42:13–16.
- [70] Barash P, Cullen B, Stoelting R. *Clinical Anesthesia.* 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
- [71] Moller J, Johannessen N, Berg H, et al. Hypoxaemia during anaesthesia: an observer study. *British Journal of Anaesthesiology.* 1991;66:437–44.
- [72] Rahnamai M, Geilen R, Singhi S, et al. Which clinical signs and symptoms predict hypoxemia in acute childhood asthma? *Indian Journal of Pediatrics.* 2006;73:771–6.
- [73] Nunn J. *Nunn Applied Respiratory Physiology.* 6th ed. Elsevier; 2005.
- [74] Duggan, Kavanagh. Pulmonary atelectasis. *Anesthesiology.* 2005 april;102(4):838–54.
- [75] Levitzky M. *Pulmonary physiology.* 6th ed. McGraw-Hill (Lange Series); 2003.
- [76] Higenbottam T, Cremona G. Acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1993;6:1207–1212.
- [77] Grea J, Roca J, Torres A, et al. Mechanisms of abnormal gas exchange in patients with pneumonia. *Anesthesiology.* 1991;75:782–789.
- [78] Schiller H, McCann U, et al DC. Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung. *Crit Care Med.* 2001;29:1049–1055.
- [79] Tusman G, Bohm S, Sipmann F, Stefan M. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during One Lung ventilation. *Anesthesia and analgesia.* 2004;o8:1604–1609.
- [80] Society BT, of Respiratory Technicians A, Physiologists. Guidelines for the measurements of respiratory function. *Respir Med.* 1994;p. 165–194.
- [81] Wagner P. Vascular transit times in the lung. *J Appl Physiol.* 1995;79:380–381.

- [82] Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:650–656.
- [83] Wheeler D, Wong H, Shanley T. *Pediatric Critical Care Medicine*. vol. 1. 1st ed. Springer; 2007.
- [84] Acosta C, Maidana G, Jacovitti D, Belaunzarán A, Cereceda S, Rae E, et al. Accuracy of transthoracic lung ultrasound for diagnosing anesthesia-induced atelectasis in children. *Anesthesiology*. 2014 Jun;120(6):1370–9.
- [85] Liu J, Chen S, Liu F, et al. The diagnosis of neonatal pulmonary atelectasis using lung ultrasonography. *Chsst*. 2015;147:1013–9.
- [86] McHugh K, Blaquiere R. CT features of rounded atelectasis. *American Journal of Roentgenology*. 1989;153:257–60.
- [87] Ashizawa K, Hayashi K, Aso N, et al. Lobar atelectasis: diagnostic pitfalls on chest radiography. *British Journal of Radiology*. 2001;877:89–7.
- [88] ODonovan P, MSchenk, Lim K, et al. Evaluation of the reliability of computed tomographic criteria used in the diagnosis of round atelectasis. *Journal of thoracic imaging*. 1997;12:54–8.
- [89] Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, Kondili E, Plataki M, Patrianakos A, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med*. 2011 Sep;37(9):1488–93.
- [90] Brenner D, Hal E. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov;357(22):2277–84.
- [91] Drummond. Computed tomography and pulmonary measurements. *British Journal of Anaesthesia*. 1998;80:665–671.
- [92] Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol*. 1995 Nov;36(6):626–32.
- [93] Sallustio G, Bray A, Colavito M, Pirroni T, Marano P. High resolution computed tomography (HCRT) and new perspectives in functional radiology of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;22:157–183.

- 
- [94] Clausen J. Measurement of absolute lung volumes by imaging techniques. *Eur Respir J*. 1997;10:2427–2431.
- [95] Vacanti C, Pankaj K, Richard D, Dershwitz M, Scott S. *Essential Clinical Anesthesia*. 1st ed. Cambridge; 2011.
- [96] Holroyd-Leduc J, Khandwala F, Sink K. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *CMAJ*. 2010;182:465–70.
- [97] Marcantonio E, Goldman L, Orav E, et al. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*. 1998;105:380–84.
- [98] Aakerlund L, Rosenberg J. Postoperative delirium: treatment with supplementary oxygen. *Br J Anaesth*. 1994;72:286–90.
- [99] Allen D, Maguire J, Mahdavian M, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg*. 1997;132:991–96.
- [100] Govinda R, Kasuya Y, Bala E, et al. Early postoperative subcutaneous tissue oxygen predicts surgical site infection. *Anaesth Analg*. 2010;111:946–952.
- [101] Kotani N, Hashimoto H, Sessler D, et al. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:1125–32.
- [102] Qadan M, Akca O, Mahid S, et al. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2009;144:359–66.
- [103] Rosenberg-Adamsen S, Lie C, Bernhard A, et al. Effect of oxygen treatment on heart rate after abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1999;90:380–84.
- [104] Bishop M, Spencer R. Cardiovascular system: critical incidents. *Anaesth Intens Care*. 2011;12:181–85.
- [105] Rosenberg J, Rasmussen V, von Jessen F, et al. Late postoperative episodic and constant hypoxaemia and associated ECG abnormalities. *Br J Anaesth*. 1990;65:684–91.

- [106] Reeder M, Muir A, Foex P, et al. Postoperative myocardial ischaemia: temporal association with nocturnal hypoxaemia. *Br J Anaesth.* 1991;67:626–31.
- [107] Fujita T, Sakurai K. Multivariate analysis of risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Surg.* 1995;169:304–7.
- [108] Reeder M, Goldman M, Loh L, et al. Postoperative hypoxaemia after major abdominal vascular surgery. *Br J Anaesth.* 1992;68:23–26.
- [109] Westerdahl E, Lindmark B, et al. Deep breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Chest.* 2005;128(5):3282–3488.
- [110] Genc A, Ikiz A, Güneri E, et al. Effect of deep breathing exercises on oxygenation after major head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(2):281–285.
- [111] Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology.* 1987 Feb;66(2):157–67.
- [112] Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, R Core Team. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-117. JSTOR; 2016. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>.
- [113] Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. lme4: Linear Mixed Effects Models using Eigen and S4. R package version 1.0-7. *Journal of Statistical Software.* 2015;67(1):1–48.
- [114] Zuur A, Ieno E, Smith G. *Analysing Ecological Data.* 1st ed. Springer, New York; 2007.
- [115] Everitt B, Hothorn T. *A Handbook of Statistical Analyses Using R.* 1st ed. Chapman and Hall/CRC; 2010.
- [116] Carrero O, Jerez M, R Macchiavelli ea. Selección de modelos anidados para datos longitudinales usando criterios de información y la estrategia de ajuste condicional. *Psicothema.* 2010;22(2):323–333.
- [117] Vallejo G, Arnau J, R Bono ea. Ajuste de curvas de índice de sitio mediante modelos mixtos para plantaciones de *Eucalyptus urophylla* en Venezuela. *Interciencia.* 2008;33:265–272.



- 
- [118] Pinheiro J, Bates D. Mixed-effects Models in S and S-PLUS. Springer; 2000.
- [119] Bates D. Fitting linear mixed models in R. vol. 5. R News; 2005.
- [120] Verbeke G, Molenberghs G. Linear Mixed Models for Longitudinal Data. Springer; 2000.
- [121] Zuur A, Ieno E, Walker N, Saveliev A, Smith G. Mixed Effects Models and Extensions in Ecology with R. 1st ed. Springer, New York; 2009.
- [122] Cayuela L. Modelos lineales mixtos (LMM) y modelos lineales generalizados mixtos (GLMM) en R. Disponible en: <http://luiscayuela.blogspot.com.es/>; 2010.
- [123] Bates D. Lista de distribución de R.; 2006. Available from: <https://stat.ethz.ch/pipermail/r-help/2006-May/094765.html>.
- [124] Satterthwaite. An Approximate Distribution of Estimates of Variance Components. Biometrics Bulletin. 1946;2:110–114.
- [125] Kenward M, Roger J. Small Sample Inference for Fixed Effects from Restricted Maximum Likelihood. Biometrics. 1997;53(3):983–997.
- [126] Bates D. Lista de distribución de R.; 2010. Available from: <https://stat.ethz.ch/pipermail/r-sig-mixed-models/2010q1/003363.html>.
- [127] Nagelkerke N. A note on general definition of the coefficient of determination. Biometrika. 1991;78:691–692.
- [128] Nakagawa S, Schielzeth H. A general and simple method for obtaining  $R^2$  from generalized linear mixed-effects models. Methods in Ecology and Evolution. 2013;4:130–142.
- [129] Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. Lancet. 2008;1:307–310.
- [130] Bland J, Altman D. Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res. 1999;8:135–160.
- [131] Krouwer J. Why Bland-Altman plots should use X, not  $(Y+X)/2$  when X is a reference method. Statistics in Medicine. 2008;27(5):778–780.
- [132] Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. Biochimica Medica. 2015;25:141–151.

- [133] Myles P, Cul J. Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures. *Br J Anaesth.* 2007;99:309.
- [134] Tusman G, Groisman I, Fiolo F, Scandurra A, Martinez J, Krumrick G, et al. Noninvasive Monitoring of Lung Recruitment Maneuvers in Morbidly Obese Patients: The Role of Pulse Oximetry and Volumetric Capnography. *Society for technology in anesthesia.* 2014 January;118(1):137–139.
- [135] Edmark L, Auner U, Lindbäck J, Enlund M, Hedenstierna G. Postoperative atelectasis - a randomised trial investigating a ventilatory strategy and low oxygen fraction during recovery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014 Jul;58(6):681–8.
- [136] Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during anaesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2002 May;68(5):332–6.
- [137] Jubran A, Tobin M. Reliability of pulse oximetry in titrating supplemental oxygen therapy in ventilator-dependent patients. *Chest.* 1990 Jun;97(6):1420–5.
- [138] Reber A, Engberg G, Sporre B, Kviele L, et al. Volumetric analysis of aeration in the lungs during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* 1996;76:760–766.
- [139] Rothen H, Neumann P, Berglund J, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999 Apr;82(4):551–6.
- [140] Hemmes S, Neto AS, Schultz M. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(2):126–33.
- [141] PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes S, de Abreu MG, Pelosi P, Schultz M. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2014 Aug;384(9942):495–503.
- [142] Futier E, Constantin J, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(5):428–37.

- [143] Severgnini P, Selmo G, et al L. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*. 2013 Jun;118(6):1307–21.
- [144] Hew M, Corcoran J, Harriss E, et al. The diagnostic accuracy of chest ultrasound for CT-detected radiographic consolidation in hospitalised adults with acute respiratory failure. *BMJ Open*. 2015;.
- [145] Lichtenstein D, Meziere G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest*. 2009;135:1421–5.
- [146] Gerbaudo V, Julius B. Anatomico-metabolic characteristics of atelectasis in F-18 FDG-PET/CT imaging. *European Journal of Radiology*. 2007;64:401–5.
- [147] Bouhemad B, Zhang M, Rouby J. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Critical Care*. 2007;11:205.
- [148] Peris A, Tutino L, Zagli G, et al. The use of Point-of-Care bedside lung ultrasound significantly reduces the number of radiographs and computed tomography scans in critically ill patients. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;p. 687–692.
- [149] Kurian J, Levin T, Han B, Taragin B, Weinstein S. Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;6:1648–54.
- [150] Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care*. 2015;19:272.