

Anestesia inhalatoria: De la teoría a la práctica

Dr. Gustavo Reyes Duque

Dra. Luz Maria Gómez Buitrago

Universidad de Caldas, Colombia 2007.

Libro elaborado para aspirar a escalafón de profesor asociado.

Anestesia Inhalatoria: de la teoría a la práctica.

© Dr. Gustavo Reyes Duque- Dra. Luz Maria Gómez Buitrago.

Universidad de Caldas, Colombia 2007

Diseño de imágenes por Dr. Gustavo Reyes.

PRÓLOGO

CONTENIDO GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.	Pág. 6
2. FARMACOCINÉTICA.	11
2.1. INTRODUCCIÓN.	11
2.2. INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA.	14
2.2.1. Concentración del agente anestésico en el gas inspirado.	15
2.2.2. Paso del agente desde la vía aérea hacia al alvéolo y concentración alveolar.	16
2.3. CAPTACIÓN DEL ANESTÉSICO.	22
2.3.1. Paso del agente anestésico inhalado desde los alvéolos hacia la sangre y transporte desde allí hacia el cerebro.	23
2.3.2. Paso del agente desde la sangre arterial hacia todos los tejidos del organismo.	24
2.4. ELIMINACIÓN DEL ANESTÉSICO.	29
2.4.1. Eliminación de los anestésicos y recuperación de la anestesia.	30
2.5. LA RECUPERACIÓN POSTANESTÉSICA	32
3. FARMACODINAMIA.	38
3.1. MECANISMO DE ACCIÓN.	38
3.1.1. Acciones a nivel macroscópico.	39
3.1.2. Acciones a nivel microscópico.	39
3.1.3. Acciones a nivel molecular.	40
3.2. EFECTOS ANALGÉSICOS (EFECTOS MEDULARES) DEL SEVOFLUORANO.	44
3.3. CARDIOPROTECCIÓN Y NEUROPROTECCIÓN DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS INHALADOS.	49
3.3.1. Efectos de neuroprotección del Sevofluorano.	54
4. POTENCIA DE LOS AGENTES INHALADOS	56
4.1. CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA.	56
4.1.1. C.A.M. ₉₅ , C.A.M. DESPERTAR, C.A.M. INTUBACIÓN, C.A.M. B.A.R., C.A.M. EXTUBACIÓN.	58
4.1.2. La C.A.M. y la presión barométrica.	60
5.EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS	62
5.1. AGITACIÓN PSICOMOTORA.	64
5.2. NAUSEAS Y VÓMITO POSTOPERATORIOS (N.V.P.O.).	67
5.3. ANORMALIDADES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS Y MOVIMIENTOS ANORMALES.	68
5.4. OTROS.	74
6. TÉCNICAS ANESTESICAS	77
6.1. INDUCCIÓN, INTUBACIÓN Y MANTENIMIENTO CON BAJOS FLUJOS CON SEVOFLURANE EN ADULTOS	77
6.1.1 Introducción.	77
6.1.2. Técnica de inducción, intubación, mantenimiento con sevoflurane en paciente adulto.	81

6.2. ANESTESIA INHALATORIA EN PEDIATRÍA	95
6.2.1. ¿En pacientes pediátricos, cuál es el circuito anestésico más seguro y costo eficiente? ¿Cuál circuito anestésico se debe emplear?.	95
6.2.2. ¿En pacientes pediátricos, cuál anestésico inhalatoria es mejor para la inducción?	95
6.2.3. ¿En pacientes pediátricos, cuál es la técnica anestésica más eficiente?	97
6.2.4. ¿En pacientes pediátricos, la intubación es mejor con Sevoflurano que con relajantes neuromusculares?	98
6.2.5. ¿Para el mantenimiento anestésico en pacientes pediátricos, cuál es el medicamento coadyuvante más costo-eficiente?	99
6.2.6. ¿Cuál es el valor del flujo de gas fresco más indicado para el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria?	99
7. BIBLIOGRAFIA	100

INDICE DE IMÁGENES

	Pág.
Figura 1. Compartimientos extracorporales y corporales por donde deben pasar los anestésicos inhalatorios.	12
Figura 2. Estructura química de los anestésicos inhalados.	13
Figura 3. Factores que condicionan el paso del anestésico desde la vía aérea hacia el alvéolo.	17
Figura 4. Componentes de la curva FA/FI.	19
Figura 5. Gradiente boca-alvéolo	20
Figura 6. Solubilidad del Sevoflurano en la interfase sangre:gas.	25
Figura 7. Curvas F_A/F_I de los diferentes anestésicos.	27
Figura 8. Tiempo de disminución en la concentración de los anestésicos.	36
Figura 9. Un ejemplo de mecanismo de acción de los anestésicos.	42
Figura 10. Mecanismos sistémicos y moleculares de la anestesia general.	48
Figura 11. Representación simplificada de los mecanismos de preconditionamiento.	53
Figura 12. Concentración alveolar mínima-50 (C.A.M. ₅₀)	57
Figura 13. Espectro de las ondas con su respectiva frecuencia (parte superior) y registro de los cambios que suceden bajo anestesia general y durante la inducción anestésica con Sevoflurano en altas concentraciones.	70
Figura 14. La técnica es el resultado de integrar los nuevos conocimientos y técnicas descritas en la literatura	82
Figura 15. Componentes del conector SIBI.	83
Figura 16. Monte el conector en el circuito anestésico.	83
Figura 17. Fije la bolsa reservorio de oxígeno y el tubo a la sección de pre-oxigenación del conector.	83
Figura 18 y 19. Fijación de la tapa de seguridad a la válvula.	84
Figura 20. Ajuste del flujometro para iniciar la técnica de inducción inhalatoria en adultos.	85
Figura 21. Pre-oxigenación del paciente.	85
Figura 22. Mezcla de anestésicos en el circuito.	85
Figura 23. Cambios en la concentración de sevoflurano en el circuito al finalizar la saturación del circuito.	86
Figuras 24-25-26. Manejo de la llave de seguridad del conector SIBI.	87
Figura 27. Cambios en la concentración de sevoflurano en el circuito y compartimientos corporales al finalizar la inducción con capacidad vital retenida.	89
Figuras 28, 29,30. Manejo de la válvula SIBI cuando se permeabiliza la vía aérea del paciente.	90
Figura 30, 31. Ajuste final de la válvula SIBI.	91
Figura 32. Cambios en la concentración de sevoflurano en el circuito y compartimientos corporales a los	92

treinta (30) minutos de haber iniciado con la preoxigenación.

Figura 33. Anestesia inhalatoria en niños.

97

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Gradientes de concentración boca–alvéolo de diferentes anestésicos inhalados.	22
Tabla 2. Coeficientes de partición sangre/gas de los anestésicos inhalados.	26
Tabla 3. Características del flujo sanguíneo en los diferentes grupos de tejidos.	29
Tabla 4. Coeficiente de partición sangres: gas y tejido: sangre de los anestésicos inhalados en tejidos diferentes.	29
Tabla 5. Valores de la C.A.M. según la edad en mayores de 1 año.	57
Tabla 6. Factores que modifican la Concentración Alveolar mínima (C.A.M.).	57
Tabla 7. Valores de la Concentración Alveolar Mínima (C.A.M.) de los anestésicos que se utilizan actualmente.	58
Tabla 8. C.A.M. _{Despertar} , C.A.M. _{Intubación} y C.A.M. _{B.A.R.} de los diferentes anestésicos inhalatorios.	59
Tabla 9. C.A.M. de los anestésicos expresados en porcentajes, en atmósferas y en mm Hg.	61
Tabla 10. Probabilidad de no detectar eventos adversos, de acuerdo con el número de pacientes tratados con un medicamento.	62
Tabla 11. Escala para evaluar el estado de agitación.	65
Tabla 12. Ondas cerebrales y frecuencias en Hertz.	69
Tabla 13. Rango de los flujos utilizados en anestesia.	79

Capítulo uno

Introducción

Los anestésicos inhalados son moléculas de hidrocarburos halogenados, entre los cuales se encuentran el halotano, el enflurano, el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano y en su forma comercial se presentan como líquidos volátiles para ser administrados en forma de gas o vapor por las vías respiratorias, a través de las cuales pasan a la sangre y luego al cerebro con el fin de producir anestesia general a los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Hoy en día, muchos anestesiólogos utilizan con mayor frecuencia la anestesia general inhalatoria; esto se debe a su simplicidad, pues con un sólo medicamento y con una técnica de administración única se satisfacen todas las necesidades. En efecto, con cualquiera de los agentes anestésicos halogenados se puede obtener analgesia, amnesia, hipnosis, inmovilidad y protección neurovegetativa; La anestesia inhalatoria es casi perfecta porque la droga entra al organismo por el pulmón, junto con el oxígeno, luego pasa a la sangre y al cerebro, donde produce su efecto clínico, y finalmente vuelve y sale por pulmón, junto con el dióxido de carbono, prácticamente sin haber sufrido ninguna transformación dentro del organismo y sin dejar residuos dentro de él. No obstante, la anestesia inhalatoria tiene dos problemas que han disminuido su uso en los últimos años: ocasiona muchos efectos indeseables y contamina el medio ambiente.

Los halogenados modernos (sevoflurano y desflurano) son menos solubles en los tejidos, motivo por el cual entran y salen muy rápidamente del cuerpo, y esto les concede tiempos de inducción y de recuperación breves y un cambio del plano anestésico más veloz. Por otra parte, su baja solubilidad los convierte en agentes ideales para ser utilizados de manera segura con flujos bajos, en técnicas cuantitativas, aun con los vaporizadores convencionales, lo cual reduce enormemente su consumo y, en consecuencia, los costos. Por ultimo, pero no menos importante, la exclusión de los átomos de cloro es una ventaja ecológica, porque los nuevos halogenados no interactúan con la capa de ozono (1,2, 3).

Este libro describe inicialmente los aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y potencia anestesia para facilitar la comprensión de las técnicas más usadas por los anestesiólogos. En cierta forma, los capítulos iniciales facilitan la aplicación de las técnicas en forma correcta y costoeficiente.

Además, los conceptos y teorías facilitan las bases de conocimiento para realizar simulación con el software GASMAN®.

Capítulo dos

Farmacocinética

2.1. INTRODUCCIÓN.

El estudio de la farmacología se divide en dos grandes campos: la farmacocinética y la farmacodinamia. La primera estudia el comportamiento cinético de un medicamento dentro del organismo. Ella estudia la forma como el medicamento se absorbe, se distribuye, se transforma y se elimina; dicho en otras palabras, la farmacocinética trata sobre “lo que le hace el cuerpo al medicamento”. La farmacodinamia estudia los cambios que provoca el medicamento en el organismo; es decir, que trata sobre “lo que el medicamento le hace al organismo”.

Los agentes anestésicos inhalados son vapores que se administran por la vía inhalatoria, y su dosificación se regula mediante un vaporizador. Después, el agente pasa desde la máquina de anestesia hacia el circuito respiratorio, y en virtud del movimiento de gases que genera la ventilación pulmonar, el caudal de gases en el cual ha sido diluido el vapor anestésico se moviliza hasta el alvéolo pulmonar; luego, por un movimiento de difusión pasiva, atraviesa la membrana alvéolo-capilar para llegar al circuito pulmonar, donde se diluye en la sangre. El movimiento de la sangre que origina la bomba cardíaca lo conduce hasta la circulación sistémica; y, por último, es llevado al cerebro, donde es captado por el tejido para ejercer su acción (Ver figura 1).

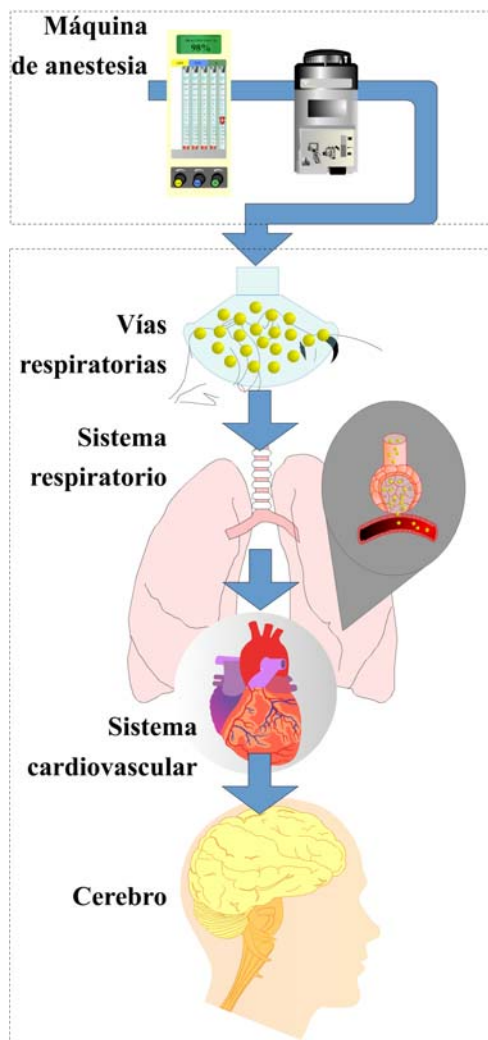


Figura 1. Compartimientos extracorporales y corporales por donde deben pasar los anestésicos inhalatorios. El agente anestésico debe pasar del equipo con el cual se dosifica hacia la máquina de anestesia y de allí hasta los pulmones; luego, debe pasar a la circulación pulmonar y sistémica; por último, debe ser llevado al tejido cerebral, en donde es captado para ejercer su acción.

En consecuencia, para estudiar la farmacocinética de los anestésicos inhalados, los hechos más importantes son los siguientes: concentración del agente anestésico en el gas inspirado; ventilación pulmonar; difusión del agente anestésico inhalado desde los alvéolos hacia la sangre; paso del agente de la sangre arterial hacia todos los tejidos del organismo, incluyendo el cerebro, que es sitio de acción u órgano blanco; y los procesos inversos a los anteriores (cerebro – sangre – pulmones – eliminación).

Desde el punto de vista químico, los anestésicos inhalados modernos se denominan hidrocarburos halogenados. Los nombres genéricos de estas moléculas son Halotano, Enflurano, Isoflurano, Sevoflurano y Desflurano (Ver figura 2). En su forma comercial, los anestésicos inhalados se presentan como líquidos volátiles, y por tanto en la práctica clínica se administran en forma de vapores que deben ingresar al organismo por las vías respiratorias, a través de ellas deben pasar a la sangre y luego al cerebro. Para que un

paciente pueda ser sometido a un procedimiento quirúrgico sin que haya respuesta al dolor, movimientos de defensa, reflejos peligrosos o memoria del hecho, el vapor debe producir un efecto clínico que ha sido denominado anestesia general.

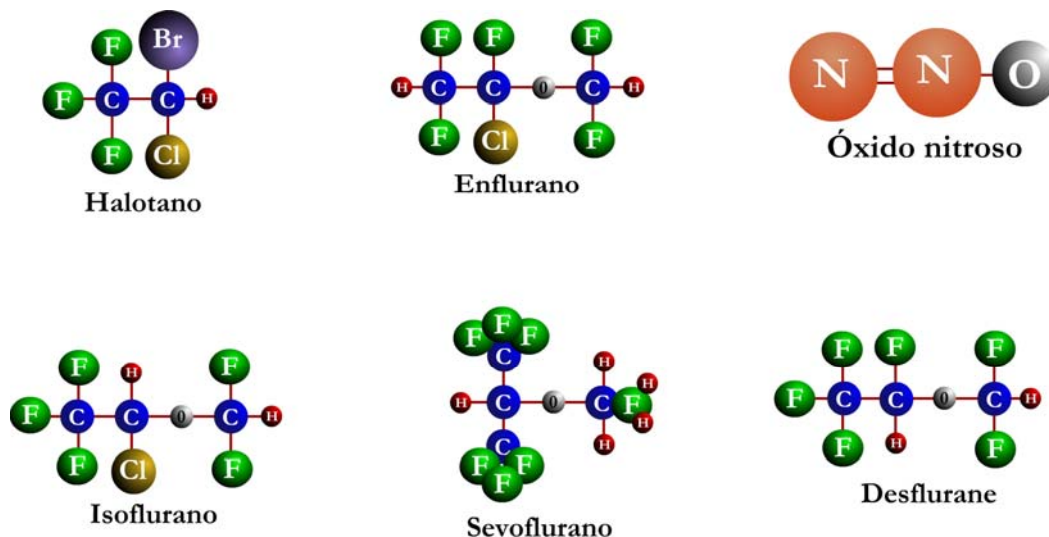


Figura 2. Estructura química de los anestésicos inhalados.

Hoy en día, la mayoría de los anestesiólogos utilizan la vía inhalatoria para lograr este efecto clínico. Esto se debe a su simplicidad, pues con un sólo medicamento y con una técnica única de administración se satisfacen todas las necesidades mencionadas. En efecto, con cualquiera de los agentes anestésicos halogenados se puede obtener analgesia, inmovilidad, protección neurovegetativa, amnesia e hipnosis. La anestesia inhalatoria es casi perfecta porque el medicamento entra al organismo por el pulmón, junto con el oxígeno, luego pasa a la sangre y al cerebro, donde produce su efecto clínico, y finalmente vuelve y sale por pulmón, junto con el dióxido de carbono, prácticamente sin haber sufrido ninguna transformación dentro del organismo y sin dejar residuos dentro de él.

Los anestésicos halogenados más modernos (Sevofluorano y Desfluorano) son menos solubles en la sangre y en los tejidos. Por este motivo, entran y salen muy rápidamente del cuerpo, y ello se refleja en la práctica clínica en tiempos de inducción y de recuperación más breves y en un cambio del plano anestésico más veloz. Por otra parte, la baja solubilidad convierte a estos agentes anestésicos en

moléculas ideales para ser utilizadas de manera segura con un flujo bajo de gas diluyente o en circuito cerrado, aún con los vaporizadores convencionales, o con técnicas cuantitativas, lo cual reduce enormemente su consumo y, en consecuencia, su precio de compra. Por último, pero no menos importante, la exclusión de los átomos de cloro en las moléculas de los nuevos hidrocarburos halogenados constituye una ventaja desde el punto de vista ecológico, porque ellos no interactúan con la capa de ozono.

Para concluir, vale decir que la solubilidad es el factor que más incide en la velocidad de la inducción anestésica y en el tiempo del despertar. La solubilidad está determinada por la presión parcial que ejerce el vapor cuando se encuentra dentro de una interfase líquida, es decir en la sangre, y dentro de una interfase lipídica, es decir en los tejidos, porque esta solubilidad es la que gobierna el aumento o la disminución de la presión parcial del vapor en la mezcla de gases que se localiza dentro de la interfase gaseosa, es decir en el alvéolo. Otros factores que también influyen en la velocidad de la inducción y de la recuperación son la ventilación pulmonar y el flujo circulatorio. Por último, el olor del anestésico influye de una manera indirecta en la rapidez de la inducción, aunque no incide durante la recuperación, porque los anestésicos que tienen una menor acritud pueden ser dosificados con mayores concentraciones en las primeras etapas de la inducción anestésica. Recientemente, se ha comprobado que el tiempo que dura la administración del anestésico es muy importante para predecir el tiempo que va a tardar el paciente en despertarse (ver adelante el concepto de vida sensible al contexto de los anestésicos inhalados).

2.2. INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA.

En los párrafos siguientes se analizará con mayor detalle los fenómenos físicos y químicos que van presentando en los diferentes trayectos anatómicos a medida que el anestésico va pasando por ellos hasta llegar finalmente al cerebro y los factores que influyen en la velocidad de inducción y recuperación anestésica.

2.2.1. Concentración del agente anestésico en el gas inspirado.

En la anestesia inhalatoria, el primer objetivo es transportar el anestésico desde el vaporizador y el circuito anestésico hasta la vía aérea del paciente. Como el movimiento de los gases se debe a un gradiente de presión entre los compartimientos, el primer objetivo se cumple si se alcanza una concentración adecuada del anestésico en la mezcla de gas que se ubica en la rama inspiratoria del circuito respiratorio; es decir, el anesthesiólogo debe crear un gradiente de presión entre el compartimiento inicial (circuito de la máquina y la máscara facial, en el caso de una inducción inhalatoria) y el segundo compartimiento (la vía aérea). La concentración inhalada del agente anestésico, que generalmente se expresa en mililitros de vapor anestésico por cada 100 mililitros de gas de la mezcla inspirada (volúmenes por ciento: Vol. %), depende de dos factores: de la dosificación del agente anestésico en el vaporizador (dial del vaporizador) y del flujo de gases frescos que se está administrando (flujómetros). Esto quiere decir que para obtener en un corto periodo de tiempo una concentración alta de anestésico en la mezcla de gases del circuito, el anesthesiólogo puede aumentar la concentración de anestésico que agrega al circuito abriendo el dial del vaporizador hasta un valor mayor o elevar el caudal de gases frescos aumentando el volumen de gases diluyentes con los flujómetros.

Un ejemplo de la importancia clínica de este hecho es el prellenado del circuito anestésico, lo cual se utiliza actualmente en los adultos y en los niños (4) con el propósito de lograr un efecto de “sobre-presión” para realizar la inducción en menos tiempo. El efecto de “sobre-presión”, se logra ocluyendo el circuito respiratorio (5) con una válvula o con la palma de la mano, abriendo el dial del vaporizador a 8 Vol. % y ajustando el flujo de gases frescos a 4 litros durante 2 minutos. Esta técnica se describe principalmente con el Sevoflurano porque su baja acritud y su buena tolerancia en la vía aérea lo convierten en el halogenado óptimo para realizarla. Con estas maniobras, a los 2 minutos se alcanza una concentración inspirada de

Sevoflurano en el circuito de 5.8 Vol. %. También se puede alcanzar la misma concentración en el circuito ocluido si el dial del vaporizador permanece abierto al 8% y con un flujo de gases frescos a 8 litros durante 1 minuto. De igual forma, cuando se ha realizado una inducción intravenosa y se quiere obtener de manera rápida una concentración adecuada del agente anestésico en el cerebro durante la fase inicial del mantenimiento, se puede mantener la concentración al 8 Vol.% a un flujo de gases frescos de 4 litros por minuto durante 4 minutos, una vez que se haya instalado el dispositivo para mantener permeable la vía aérea del paciente. Con esto, se logra una concentración de Sevoflurano en el cerebro de 1.98 Vol. % ¹, lo cual está muy cerca de su dosis efectiva 50.

Hasta ahora se ha explicado como se puede facilitar la llegada del vapor anestésico hasta la vía aérea del paciente, aumentando la concentración del agente anestésico en los gases inspirados hasta provocar un gradiente de presiones entre el circuito anestésico y la vía aérea. Después, se debe cumplir el segundo objetivo, que es facilitar el paso del agente anestésico desde la vía aérea hacia los alvéolos.

2.2.2. Paso del agente desde la vía aérea hacia al alvéolo y concentración alveolar.

La velocidad con la cual el anestésico pasa desde la vía aérea hacia al alvéolo depende de la fracción inspirada y de la ventilación alveolar (Ver figura 3). La ventilación alveolar es el resultado de restar la ventilación del espacio muerto a la ventilación pulmonar ($V_a = V_p - V_{em}$), la cual se obtiene multiplicando el volumen corriente (tidal) por la frecuencia respiratoria ($V_p = V_t \times F$). La ventilación alveolar es el determinante fundamental de la velocidad con la cual un agente anestésico ingresa a los alvéolos y cuando ella cambia la velocidad de la inducción anestésica y la velocidad con la cual se puede variar la profundidad anestésica también se aceleran o disminuyen. En efecto, cuando la ventilación alveolar por minuto aumenta, al mismo

¹ Concentración alcanzada en el GASMAN, un simulador de anestesia inhalatoria.

tiempo y de manera proporcional se observa una aceleración en la velocidad con la cual se incrementa la concentración alveolar del agente anestésico, que en la práctica clínica se evidencia por el valor de la fracción espirada de agente anestésico que aparece en la pantalla del analizador de gases. Cuando se logra este efecto de “hiperventilación alveolar”, la inducción anestésica tarda menos tiempo.



Figura 3. Factores que condicionan el paso del anestésico desde la vía aérea hacia el alvéolo.

Para aumentar la ventilación alveolar mientras se realiza la inducción inhalatoria en los adultos, y aún en los niños, se puede utilizar la maniobra de “inducción según capacidad vital”. Los pasos para realizar esta maniobra son los siguientes: primero, se satura el circuito anestésico con el anestésico hasta lograr una fracción inspirada de Sevoflurano cercana a 6 Vol. %, lo cual, como ya se explico, se

logra ocluyendo la salida del gas fresco desde el circuito hacia el exterior de la máquina para obligarlo a que recircule dentro de las mangueras, abriendo el dial del vaporizador al 8 Vol.% y programando un flujo total de gas fresco de 4 litros por minuto durante 2 minutos; mientras transcurre este tiempo, se le pide al paciente que realice una expiración máxima; una vez se verifica que puede realizar esta maniobra, antes de que el paciente inhale, se aplica firmemente sobre la cara una máscara facial que está conectada al circuito anestésico circular que previamente había sido saturado con el anestésico; a continuación, se le pide que realice una inspiración forzada hasta el máximo (que inspire lo más profundo posible); y, finalmente, se le pide que retenga este volumen inspirado durante la mayor cantidad de tiempo que pueda. Esta serie de maniobras aumentan la ventilación alveolar por minuto del paciente y por este mecanismo aceleran la inducción inhalatoria.

En contraste, si se realiza una inducción inhalatoria en un paciente con compromiso de la ventilación alveolar, el anestésico puede no llegar hasta los alvéolos con la misma celeridad. Por tanto, en aquellas situaciones clínicas que produzcan mucha incertidumbre acerca del comportamiento farmacocinético del agente inhalado, como sucede en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con un derrame pleural gigante unilateral, se aconseja usar una vía que no esté comprometida, lo cual quiere decir que el anestesiólogo debe preferir la inducción por la vía intravenosa.

Con el propósito de facilitar la comprensión de la forma como se comportan los agentes anestésicos en el circuito, en la vía aérea y en los alvéolos, los farmacólogos han utilizado la relación entre la fracción o el porcentaje de volumen del agente anestésico en el gas alveolar y la fracción o el porcentaje del mismo agente en el gas inspirado (F_A/F_I). Kety describió una gráfica que presenta esta relación a través del tiempo, que se ubica sobre el eje X, y el valor de la relación F_A/F_I se ubica sobre el eje Y. De esta manera se puede evidenciar la velocidad con la cual se moviliza el vapor anestésico desde la vía aérea hacia el alvéolo por medio de una curva (6,7).

El gráfico de esta curva se divide en tres fases: la elevación exponencial rápida es seguida por una pseudomeseta y termina en una línea o cola ascendente. La primera fase representa de la concentración alveolar del anestésico, y se debe al ingreso del agente anestésico hacia los pulmones del paciente, es decir hacia adentro ó “washing in”; la pendiente de esta curva está determinada por la constante de tiempo (t) de las vías aéreas, que es igual a la relación entre la capacidad funcional residual (CFR) y la ventilación alveolar por minuto (VA), lo cual se puede expresar mediante la fórmula $t = CFR/VA$, que en un paciente normal es igual a 0,5 minutos (2 litros/4 litros por minuto). La pseudomeseta de la segunda fase refleja el equilibrio entre la ventilación alveolar, que lleva el anestésico a los pulmones, y el gasto cardíaco, que provoca la salida de este de la interfase alvéolo-capilar. La cola ascendente de la tercera fase está conformada por tres porciones que tienen tres elevaciones exponenciales y tres constantes de tiempo diferentes (Ver figura 4).

La primera constante de tiempo de la cola ascendente refleja la entrada del anestésico al grupo de tejidos que se impregna más rápidamente, también conocido como grupo de tejidos muy irrigados. En este grupo de órganos el agente anestésico ingresa con mayor rapidez porque la constante de tiempo es igual a la relación entre el volumen tisular efectivo y el flujo sanguíneo efectivo hacia este tejido. Para la mayoría de los anestésicos inhalatorios, esta primera constante de tiempo oscila entre 1,5 y 4 minutos.

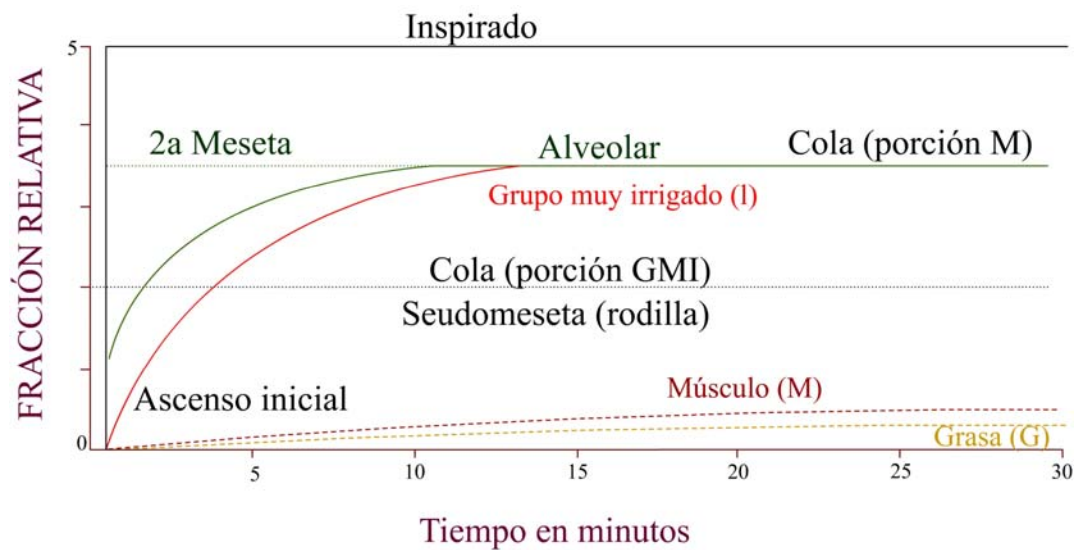


Figura 4. Componentes de la curva FA/FI. La elevación exponencial rápida representa el ingreso rápido al alvéolo del anestésico, que es favorecido por la ventilación alveolar. La segunda fase o pseudomeseta refleja el equilibrio entre la ventilación alveolar que lleva el anestésico a los pulmones y el gasto cardíaco que provoca la salida de la interfase alvéolo-capilar. Finalmente, el retorno venoso convierte la curva en una línea ascendente. A medida que el agente anestésico retorna por vía venosa desde los tejidos orgánicos hacia los pulmones se produce un lento ascenso de la presión alveolar. La sangre que proviene del grupo de tejidos muy irrigados En primer lugar retorna, mucho más tarde la que proviene del tejido muscular y más tarde aún la del tejido graso.

La segunda constante de tiempo representa la entrada del anestésico al grupo tisular que tiene una velocidad de flujo sanguíneo intermedia, que se denomina “grupo muscular” porque este tipo de tejido integra la mayor parte de tejido dentro de este grupo. Para todos los anestésicos inhalatorios, la segunda constante de tiempo oscila

entre 1 y 3 horas. La tercera constante de la cola representa el ingreso del agente en los tejidos grasos y en los otros tejidos que tienen la menor irrigación sanguínea. Para la mayoría de los agentes anestésicos inhalatorios la última parte de la cola registra una elevación muy escasa y su constante de tiempo es tan prolongada que se puede considerar como un lavado infinito (8).

A continuación se explicará un concepto importante para la adecuada práctica de la anestesia inhalatoria: *el gradiente boca-alvéolo*.

Al iniciar la administración de una agente anestésico inhalado, los alvéolos no poseen ninguna molécula de anestésico y por tanto el valor de la fracción espirada es igual a 0. Luego, a medida que la concentración alveolar del anestésico va aumentando, la fracción espirada también empieza a ascender con cada ciclo respiratorio, sin llegar a igualar el valor de la fracción inspirada, pero estableciendo una determinada proporcionalidad con la misma (Ver figura 5).

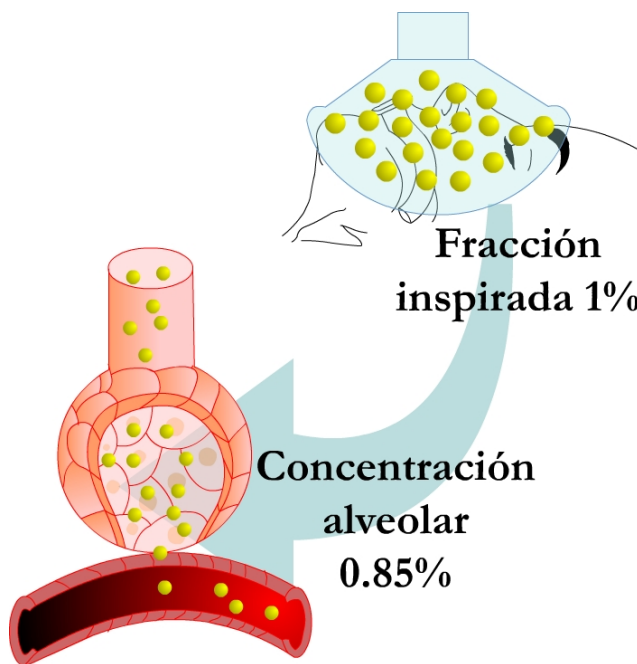


Figura 5. Gradiente boca-alvéolo

Si se mantienen constantes la fracción inspirada y la ventilación alveolar, aproximadamente 10 minutos después de haber abierto el vaporizador se habrá alcanzado la máxima concentración posible dentro del alvéolo, concentración que es específica para cada agente anestésico. Por ejemplo, cuando el anestesiólogo administra Sevoflurano a una fracción inspirada constante y

mantiene una ventilación alveolar normal, unos minutos después obtiene una concentración de anestésico en los alvéolos que corresponde al 85% de la concentración inspirada. Dicha diferencia entre la fracción inspirada y la concentración alveolar máxima alcanzada es lo que se conoce como gradiente boca-alvéolo. Este gradiente se genera y se mantiene porque la mezcla de gases en el alvéolo contiene una presión parcial de vapor de agua y de Dióxido de Carbono muchas veces más alta que la mezcla de gases en la boca y porque el anestésico pasa continuamente desde el alvéolo hacia el torrente sanguíneo. Dado que la concentración alveolar del vapor de agua y del Dióxido de Carbono oscila dentro de unos rangos muy estrechos, el gradiente boca-alvéolo es directamente proporcional a la solubilidad específica de cada agente anestésico inhalado. Esto quiere decir que a mayor solubilidad del anestésico en sangre el gradiente boca-alvéolo es mayor y viceversa.

Con fracción inspiratoria y ventilación constantes, el gradiente boca-alvéolo también se mantiene constante durante todo el tiempo que se mantiene la anestesia. Naturalmente, este valor deja de ser constante en los minutos próximos y posteriores a cualquier cambio en la posición del dial del vaporizador y en la ventilación alveolar.

El gradiente alvéolo-boca explica el comportamiento de la curva que muestra la relación F_A/F_I . También ayuda a comprender porqué durante el estado de equilibrio la concentración espirada que registra el analizador de gases anestésicos no es igual a la concentración inspirada del mismo y siempre mantiene una diferencia, que es proporcional al gradiente boca-alvéolo. Por otra parte, la cifra del gradiente permite calcular la concentración que se debe programar en el dial del vaporizador. Así por ejemplo, cuando el anestesiólogo quiere administrar Sevoflurano a una concentración que logre la ausencia de respuesta frente a un estímulo nocivo en el 95% de los pacientes, es decir una D.E. _{95%} (C.A.M. _{95%}), debe realizar el siguiente análisis: en pacientes adultos, la D.E. _{50%} (C.A.M. _{50%}) del Sevoflurano es de 2,0

Vol. % (Concentración Alveolar Mínima de 2 Vol. %); pero, como quiere lograr la C.A.M. _{95%}, debe multiplicar esta cifra por una constante, que para el Sevofluorano es de 1,3 veces el valor de la C.A.M. _{50%}; esto quiere decir, que la Concentración Alveolar Mínima necesaria para lograr la D.E. _{95%} es de 2.6 Vol. %; sin embargo, como en estado de equilibrio la concentración en el alvéolo del Sevofluorano es un 15% más baja que la concentración en la boca (ver tabla 1) se necesita programar el dial del vaporizador en un valor que sea un 15% más alto para aumentar la fracción inspirada hasta obtener esa nueva concentración calculada; es decir, el anestesiólogo debe multiplicar el valor de la C.A.M. _{95%}, por 1,15 (2,6 X 1,15), lo cual da una concentración de 2.99 Vol.%. Lo anterior significa que para tener una alta probabilidad de administrar la C.A.M. _{95%} el anestesiólogo debe abrir el dial del vaporizador de Sevofluorano a 3 Vol %.

Agente	Concentración		Gradiente
	Boca	Alvéolo	
Halotano	1 %	0,50 %	50 %
Enflurano	1 %	0,60 %	40 %
Isoflurano	1 %	0,70 %	30 %
Sevofluorano	1 %	0,85 %	15 %
Desflurano	1 %	0,90 %	10 %

Tabla 1. Gradientes de concentración boca–alvéolo de diferentes anestésicos inhalados. Dichos valores se establecen en pacientes normoventilados con una fracción inspirada constante del agente anestésico durante más de 10 minutos.

2.3. CAPTACIÓN DEL ANESTÉSICO.

Hasta ahora se analizaron los factores que influyen el paso del agente anestésico desde el circuito anestésico hacia el alvéolo. En los párrafos siguientes se analizarán los factores que condicionan el paso del agente desde el alvéolo hacia la sangre y desde ella hacia el cerebro.

2.3.1. Paso del agente anestésico inhalado desde los alvéolos hacia la sangre y transporte desde allí hacia el cerebro.

En condiciones normales, la membrana alvéolo-capilar no representa ninguna limitación para el paso del agente anestésico inhalado. Cuando la relación ventilación-perfusión es normal, existen tres factores que determinan la velocidad del paso de los agentes anestésicos inhalados desde el alvéolo hacia la sangre: la solubilidad del agente anestésico inhalado, la diferencia o gradiente de concentraciones del agente anestésico inhalado entre el alvéolo y la sangre y la velocidad del flujo sanguíneo pulmonar o el gasto cardíaco.

Los estados de la materia (líquido, sólido, gas) no son más que diferentes grados de cohesión entre las moléculas que la conforman. Los sólidos y los líquidos tienen un menor grado de cohesión y ello permite que una cantidad variable de moléculas pueda ocupar un volumen determinado; en estos casos la cantidad de materia equivale a la suma de los diferentes pesos moleculares de las sustancias que ocupan el recipiente. En cambio, las moléculas de los gases tienen una energía que repele las moléculas entre sí, y en virtud de este hecho la ley de Avogadro establece que a presión y temperatura constantes la cantidad de moléculas gases que puede ocupar un volumen determinado es fija (número de Avogadro), y que por tanto la cantidad de materia que cabe en un volumen constante no depende de su peso molecular sino de la presión y de la temperatura dentro del recipiente. Por otra parte, en virtud de esta falta de cohesión entre las moléculas, los gases y los vapores se pueden mezclar libremente entre sí y también se pueden mezclar fácilmente con un solvente líquido o sólido. Sin embargo, ésta solubilidad es diferente a la que se observa cuando se mezclan dos líquidos y a la de un soluto sólido mezclado con un solvente líquido, donde la solubilidad se expresa como la masa del soluto, sólido o líquido, que se diluye en un volumen de solvente (por ejemplo solubilidad de cloruro de sodio en agua, que se expresa en mol/L ó gr/L).

Para los anestésicos inhalados la solubilidad se define como la “relación de afinidad del vapor entre dos interfases en estado de equilibrio”. Por ejemplo, la relación entre la concentración del gas en la interfase de gas (alveolo) y la concentración en la interfase del líquido (sangre); o entre las concentraciones en un líquido (sangre) y en un sólido (tejido). Se afirma que las moléculas de un anestésico se encuentran en estado de equilibrio cuando no ocurre transferencia neta del anestésico entre las dos interfases que se analizan, porque la presión parcial del gas es igual en cada una de las dos interfases. Esto se explica con la ley de Henry, que es aplicable al estudio de la forma como se mezclan un gas y un líquido dentro de un recipiente con un volumen fijo y temperatura constante, siempre que ellos no interactúen químicamente y que expresa lo siguiente: *“a temperatura y volumen constantes, la concentración de un gas disuelto en un fluido es directamente proporcional a la presión parcial del gas en la superficie del líquido”*.

La relación o el “coeficiente” entre las concentraciones del anestésico en cada una de las dos interfases en el momento que se alcanza el equilibrio nos da una idea de la solubilidad del anestésico. A continuación, se explicará con más detalle este concepto: la dirección de la difusión entre las dos interfases está determinada por la diferencia entre las presiones parciales del vapor anestésico en las dos interfases y no por la diferencia en la cantidad de moléculas de vapor que contiene cada una de las interfases. Como el anestésico tiene una presión parcial más alta en el alvéolo que en la sangre, difunde a través de la membrana alvéolo-capilar desde el alvéolo hacia el capilar pulmonar. Cuando se llega al estado de equilibrio, ambas presiones se igualan y el flujo de moléculas cesa; no obstante, así no exista diferencia entre las presiones parciales dentro del alvéolo y dentro de la sangre, puede haber diferencias en la cantidad de moléculas que contiene un volumen determinado de la mezcla en cada interfase; es decir, que la masa o la concentración de moléculas de vapor que contiene cada interfase puede ser diferente, y en este caso se expresa como el volumen de gas anestésico (mL) disuelto en 100 mL de volumen del gas que contiene el alvéolo o

como el volumen de gas disuelto en 100 ml de sangre; en ambas partes, también se puede expresar como un porcentaje del volumen total (Vol. %) (Ver figura 6).

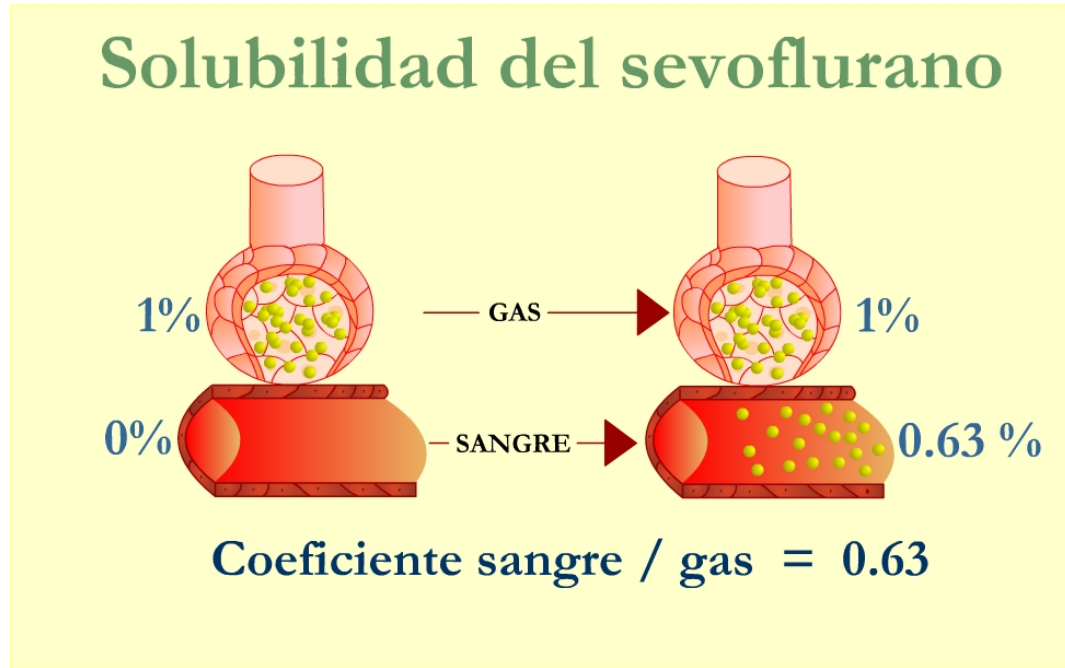


Figura 6. Solubilidad del Sevofluorano en la interfase sangre:gas. Inmediatamente después de que el Sevofluorano entra al alvéolo empieza a desplazarse hacia la sangre, a través de la membrana alvéolo-capilar, y difunde hasta que alcanza el equilibrio, cuando se igualan las presiones parciales. Al mismo tiempo, el vapor del Sevofluorano se mezcla con la sangre en una proporción que depende de la aceptabilidad que la sangre tenga por él. En estado de equilibrio, la masa de Sevofluorano por unidad de volumen en la sangre es 37% menor que en la fase gaseosa; es decir, cuando la masa de vapor de Sevofluorano en el gas alveolar es de 1, la masa del mismo en la sangre es de 0,63 veces de la masa en el gas. En esta situación, el coeficiente de partición sangre:gas del Sevofluorano es de 0.63.

Entonces, el coeficiente de partición ² de un agente anestésico, expresa la proporción de un gas que está presente en la fase sanguínea cuando se administra el agente anestésico a una atmósfera de presión y a 37 °C en la fase gaseosa. Por ejemplo, el coeficiente de partición sangre:gas es un coeficiente de distribución y describe la afinidad relativa del anestésico para ambas fases. Como el Enflurano tiene un

² También se puede expresar como coeficiente de distribución. Note que el concepto en si mismo exige un numerador y un denominador, de ahí el nombre de coeficiente y demuestra una distribución –o partición- entre dos fases)

coeficiente de partición sangre:gas de 1,9, durante la fase de equilibrio la concentración de Enflurano en sangre es 1,9 veces la concentración del mismo en el alvéolo (ver tabla 2). En este sentido, un coeficiente sangre:gas más elevado reflejaría una captación mayor del agente anestésico y por este motivo la relación F_A/F_I va a tener un menor valor. Por otra parte, cuando el agente anestésico es muy soluble, una gran cantidad de este permanece disuelto en la sangre antes de alcanzar el equilibrio entre las presiones parciales del alvéolo y la sangre, y después de que la presión parcial del anestésico en todos los tejidos se encuentre muy cerca del equilibrio con la presión parcial de los alvéolos, se requiere una mayor cantidad de tiempo para alcanzar una presión parcial adecuada del anestésico dentro del tejido cerebral, que en últimas es la responsable el efecto anestésico. En este caso, la inducción de la anestesia se retrasa y durante el mantenimiento de la anestesia se requiere más tiempo para cambiar el nivel hacia otro más profundo. Es decir, a mayor solubilidad del agente anestésico mayor coeficiente de partición y por consiguiente menos velocidad durante la inducción anestésica; por el contrario, si el anestésico es poco soluble, tiene un coeficiente de partición bajo y el organismo capta una menor cantidad de moléculas de vapor para establecer el equilibrio de presiones entre el alvéolo y la sangre; en consecuencia, la inducción anestésica será más rápida. Nótese que todo el tiempo se ha insistido en que el coeficiente de partición (solubilidad o cantidad disuelta) es independiente de la presión parcial del anestésico (dosis ó concentración).

Agente	Coeficiente Sangre: gas
Desfluorano	0,45
Óxido Nitroso	0,46
Sevofluorano	0,63
Isofluorano	1,46
Enfluorano	1,90
Halotano	2,54

Tabla 2. Coeficientes de partición sangre /gas de los anestésicos inhalados.

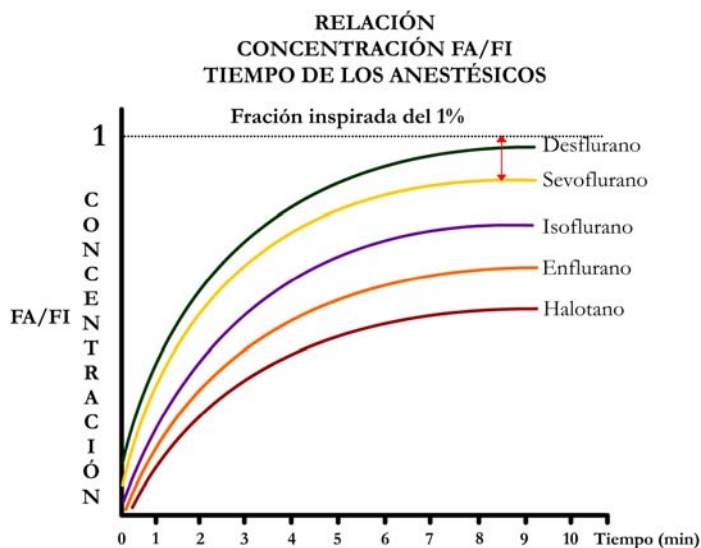


Figura 7. Curvas F_A/F_I de los diferentes anestésicos. El aumento en la concentración alveolar del anestésico (F_A) y en la concentración inspirada (F_I), hasta llegar al estado de equilibrio, es más rápido con los anestésicos menos solubles y más lento con los anestésicos más solubles. En la grafica también se puede observar que el gradiente boca- alvéolo es menor con los anestésicos menos solubles: observe la distancia entre la línea amarilla y la línea punteada que representa la fracción inspirada (concentración en la boca).

Ahora, se explicará el gradiente de concentración veno-alveolar. Cuando se empieza a administrar un agente anestésico inhalado, la sangre venosa mixta (sangre que llega a la unión alvéolo-capilar proveniente del corazón derecho a través de la arteria pulmonar) no contiene agente anestésico; entonces, se genera un gradiente entre la presión parcial del agente en el alvéolo y la presión parcial en la sangre venosa, y este gradiente favorece el paso

rápido del anestésico desde el alvéolo hacia el capilar, aumentando la concentración del mismo en la sangre. A medida que pasa el tiempo, el vapor que está diluido en la sangre pasa desde la circulación pulmonar hacia la circulación sistémica y esto hace que los tejidos corporales se vayan saturando con el vapor anestésico que viene disuelto en la sangre arterial, mientras que la sangre venosa que sale de estos órganos se mezcla antes de retornar corazón y desde allí vuelve al capilar pulmonar con cierta cantidad de agente anestésico, lo cual disminuye el gradiente presión alvéolo-capilar. En consecuencia, a medida que el gradiente de concentración entre la sangre venosa y el gas del alvéolo se disminuye también se reduce la velocidad con la cual el anestésico va pasando desde el alvéolo hacia la sangre. Cuando las concentraciones en la sangre venosa mixta y en la sangre arterial se igualan, se puede inferir que los tejidos se encuentren completamente saturados, y que por tanto la captación del agente en los tejidos es mínima o inexistente (Ver figura 7).

El gradiente alvéolo-capilar, también es modificado por la velocidad del flujo sanguíneo pulmonar, que a su vez está determinada por el gasto cardíaco. El aumento del flujo sanguíneo por la circulación pulmonar incrementa el paso del anestésico desde los alvéolos hacia la sangre, y el aumento del flujo sanguíneo por la circulación sistémica también aumenta la entrega de este a los tejidos, lo cual mantiene relativamente constante el gradiente alvéolo-capilar.

En síntesis, la velocidad con la cual el vapor anestésico pasa desde el alvéolo hacia la sangre depende: en primer término, de la fracción inspirada y de la ventilación alveolar; y en segundo término, de la solubilidad del anestésico y del gradiente veno-alveolar.

2.3.2. Paso del agente desde la sangre arterial hacia todos los tejidos del organismo

El paso del agente anestésico desde la sangre hacia los tejidos depende del riego sanguíneo tisular, del coeficiente de partición del agente anestésico en los tejidos y del gradiente de presiones parciales entre la sangre y los tejidos. El riego sanguíneo que recibe cada tejido está determinado por la proporción del gasto cardíaco que irriga a un grupo determinado de órganos (Ver tabla 3). Los tejidos ricos en vasos sanguíneos y con altos flujos son los órganos que más rápido alcanzan el equilibrio entre la presión parcial del vapor anestésico dentro del tejido y la presión parcial del anestésico dentro del alvéolo. En este grupo de órganos ricamente irrigados se encuentra el cerebro, el corazón, el lecho esplácnico, el riñón y las glándulas endocrinas. En la tabla 4 se listan los coeficientes de partición tejido:sangre para los anestésicos inhalados halogenados en diferentes tejidos.

	ALTO FLUJO	MEDIANO FLUJO	POBRE FLUJO	MÍNIMO FLUJO
Órganos o tejidos	Cerebro, corazón, lecho esplácnico, riñón, etc.	Masa muscular	Tejido graso	Hueso
% de masa corporal	10	50	20	20
Perfusión (% del gasto cardíaco)	75	19	6	0

Tabla 3. Características del flujo sanguíneo en los diferentes grupos de tejidos.

	Sangre/gas	Cerebro / sangre	Músculo / sangre	Grasa / sangre
Desfluorano	0.42	1.3	2.0	27
Óxido Nitroso	0.47	1.1	1.2	2.3
Sevofluorano	0.69	1.7	3.1	48
Isofluorano	1.4	1.6	2.9	45
Enfluorano	1.8	1.4	1.7	36
Halotano	2.5	1.9	3.4	51

Tabla 4. Coeficiente de partición sangres: gas y tejido: sangre de los anestésicos inhalados en tejidos diferentes.

2.4. ELIMINACIÓN DEL ANESTESICO.

Cuando se suspende la administración del agente anestésico inhalado, se inicia un proceso que es similar pero inverso al que se ha descrito en los anteriores apartes. El agente anestésico pasa desde los tejidos hacia el torrente sanguíneo; luego, desde la sangre hacia los alvéolos; y por último, es eliminado del organismo hacia el medio ambiente gracias al movimientos de los gases que genera la ventilación pulmonar. Estos procesos, están determinados por los mismos factores que ya fueron explicados en el aparte que describe la captación, que son el gradiente de concentración del agente anestésico, la solubilidad o coeficiente de partición, la velocidad del flujo

sanguíneo sistémico y pulmonar, la ventilación minuto y, por ultimo, el flujo de los gases frescos que se agrega al circuito respiratorio.

2.4.1. Eliminación de los anestésicos y recuperación de la anestesia.

Los anestésicos inhalatorios pueden ser eliminados del organismo por dos mecanismos: mediante la eliminación por la vía pulmonar y la excreción por otras vías (renal, intestinal) después de haber sido metabolizados. La mayoría de los agentes anestésicos inhalados son eliminados por la vía respiratoria sin haber sufrido ninguna modificación dentro del organismo porque ellos tienen una tasa de metabolismo muy baja. El Halotano tiene una tasa de metabolismo que oscila entre el 10% y el 20%, la del Enflurano varía entre el 2 % y el 2,5%, la del Isoflurano es del 0,2 %, la del Sevoflurano el 3,5 %, la del Desflurano varía entre 0,2% y 0,02 % y la del óxido nitroso es del 0.004%.

Más del 95% del Sevoflurano que ha ingresado al organismo se elimina sin haber sufrido ninguna transformación por la vía pulmonar. Durante la recuperación de la anestesia, el anestésico pasa desde el tejido donde se había depositado hacia a los pulmones. La solubilidad del agente anestésico es el factor que mayor impacto tiene sobre la velocidad de eliminación, y este factor es independiente de la duración de la cirugía y de la profundidad anestésica. La baja solubilidad permite que todo o casi todo el anestésico presente en la circulación pulmonar pueda ser eliminado. Cuando se ha usado un agente anestésico volátil con un bajo coeficiente de partición sangre:gas, como el Desflurano y el Sevoflurano, se observa que la disminución en la concentración alveolar luego de cerrar el vaporizador es más rápida, si se compara con la disminución en la concentración alveolar luego de haber administrado Isoflurano o Halotano. En esta etapa es recomendable usar un flujo alto de gas fresco (más de 4 litros por minuto), porque su empleo evita la reinhalación del aire exhalado y acelera la eliminación del agente anestésico.

Tan solo un porcentaje menor al 5% del Sevoflurano que ha ingresado al organismo se metaboliza dentro del organismo, principalmente en el hígado. Por otra parte, el metabolismo de todos los anestésicos halogenados provoca un aumento en la concentración del Flúor en la sangre, que es mayor con el Enflurano, intermedio con el Sevoflurano y mínimo con el Desflurano. El Flúor inorgánico que se produce como resultado de este proceso de biodegradación podría actuar como una toxina renal selectiva que sería capaz de originar nefrotoxicidad cuando la concentración de Flúor sérico alcance niveles superiores a 50 Mm. No obstante, en la práctica de la anestesia clínica, sólo se ha documentado una pérdida transitoria de la capacidad para concentrar la orina luego de haber utilizado el Sevoflurano en anestесias para procedimientos quirúrgicos prolongados. Además, tampoco se ha reportado nefrotoxicidad asociada con el Sevoflurano, a pesar de haberse detectado concentraciones séricas de Flúor superiores a 50 Mm. Para explicar estos hechos se han postulado dos hipótesis: la primera, conocida como “*Hipótesis Modificada del Flúor*”, sugiere que la elevación del Flúor sistémico o el área bajo la curva de las concentraciones de Flúor inorgánico/tiempo es el determinante de la nefrotoxicidad, y no la concentración sérica pico del Flúor. Dado que más del 95% del Sevoflurano no se metaboliza y se elimina rápidamente por los pulmones y gracias a que este agente tiene un bajo coeficiente de partición sangre:gas y por ello existe menos halogenado dentro del organismo para ser metabolizado, la concentración de Flúor en la sangre disminuye rápidamente y esto hace que el área bajo la curva de concentración/tiempo sea menor. La segunda hipótesis, conocida como “*Hipótesis del Metabolismo Renal de los Anestésicos*”, sugiere que los metabolitos tóxicos de los halogenados se forman en el órgano donde se manifiesta su toxicidad, y que la producción de Flúor que se origina en el metabolismo de los halogenados dentro del riñón es el responsable de la nefrotoxicidad. El Sevoflurano tiene un metabolismo renal mínimo y la producción de Flúor dentro del riñón debe ser mínima o inexistente, porque el Sevoflurano es desfluorinado por el isomero 2 del citocromo P450, el cuál no es producido ni se encuentra en el riñón sino en el hígado. Por este motivo, de acuerdo con la segunda teoría, el riesgo de toxicidad renal es inaparente.

Por otra parte, la degradación espontánea del Sevofluorano dentro de la canastilla que contiene el absorbedor del Dióxido de Carbono hace que se acumule dentro del circuito respiratorio una olefina conocida como el *compuesto A*. En los animales de laboratorio, la exposición a 110 partes por millón de este compuesto induce daño renal, pero en humanos no se ha podido documentar la exposición a más de 60 partes por millón. Luego de haber usado el Sevofluorano en millones de pacientes no se ha mostrado evidencia clara de toxicidad atribuible al *compuesto A*.

2.5. LA RECUPERACIÓN POSTANESTÉSICA

En realidad la recuperación de la anestesia depende del anestésico utilizado y del tiempo que se administre este. La recuperación es mucho menos predecible y controlable que la inducción. Esto se debe a que durante la recuperación cada tejido tiene una presión parcial del anestésico inhalado que es diferente, y a que el anestésico se va liberando hacia el torrente sanguíneo en tiempos diferentes, de acuerdo con el gasto cardiaco que lo irriga, con la concentración plasmática del agente anestésico inhalado, y con otros factores. El aumento de la ventilación minuto y el uso de un flujo alto del gas fresco durante la fase de recuperación inmediata puede incrementar el gradiente entre la presión parcial del vapor anestésico en el circuito respiratorio y la presión parcial del anestésico en la sangre venosa pulmonar y en el espacio alveolar. De esta forma se incrementa la eliminación del agente anestésico inhalado, con lo cual se disminuye el tiempo de la recuperación.

A pesar de que clásicamente se ha dicho que la recuperación de la anestesia con los inhalatorios depende principalmente de la solubilidad, hoy es claro que también depende del tiempo que duró la administración del medicamento. Por lo anterior, el concepto cinético de la “*vida media sensible al contexto*”, que se había empleado para explicar el proceso de recuperación luego de la anestesia intravenosa, en la actualidad también se utiliza para describir la recuperación de los agentes anestésicos

inhalatorios. En general, el tiempo de vida media, que es el tiempo que tarda la concentración plasmática en disminuir a la mitad después de haber administrado una dosis única, tiene gran valor para todos los medicamentos; no obstante, en anestesia, donde se requiere analizar la cinética de las infusiones continuas de medicamentos, este valor no se corresponde con la recuperación de los efectos clínicos; es decir, después de suspender la perfusión de un anestésico, los pacientes se recuperan antes o después de lo esperado, en un tiempo que no concuerda con la vida media de eliminación que se ha descrito en forma clásica. Por lo anterior, se definió “la vida media sensible al contexto”, una nueva variable farmacocinética para describir la eliminación de los medicamentos en infusión, pues mide el tiempo que tarda la concentración en la biofase para disminuir su concentración al 50% después de suspender dicha infusión. En la práctica clínica corresponde a la desaparición del efecto estudiado; por ejemplo, al usar un medicamento anestésico, si el 100% en la biofase se desconoce, el 50% corresponderá clínicamente a la aparición de la conciencia. En la actualidad este concepto también se aplica a la farmacocinética de los anestésicos inhalados que se administran en forma continua por vía pulmonar.

En el caso de los anestésicos inhalados, los modelos farmacocinéticos de tres y de cuatro compartimiento demuestran que el tiempo que dura la administración de la anestesia inhalatoria influye en la velocidad de caída de la concentración del agente después de disminuir o de suspender el aporte del anestésico. Luego de realizar simulaciones con programas de computador y de hacer análisis matemáticos, los investigadores demostraron que el tiempo de disminución o el tiempo requerido para la disminución de un porcentaje dado en la concentración del medicamento, ya sea en el plasma o en la biofase, es una función sensible a la dosis histórica (el contexto de la simulación) que no puede ser predicha por el valor relativo de un parámetro farmacocinético. Estas simulaciones son más confiables para predecir la recuperación del efecto de las drogas que la clásica vida media de eliminación. Este concepto se expresa como “vida media sensible al contexto para los anestésicos inhalados”. Pero existen otros tiempos que también son importantes en la práctica clínica, pues miden

no solo la caída en la concentración del medicamento después de suspender la administración del mismo hasta valores iguales al 50% ó hasta el 80% y aún hasta el 90%. En particular, Stoelting, Carpenter, Eger y Bayle) demostraron que la farmacocinética de eliminación de los anestésicos inhalados depende del tiempo de administración de estos. A pesar de que desde la perspectiva farmacocinética de los anestésicos inhalados el coeficiente de partición sangre:gas es la variable más importante, la influencia del tiempo de administración y el coeficiente de solubilidad tejido:sangre a bajas concentraciones, por de bajo de la C.A.M., son muy importantes (9,10,11,12).

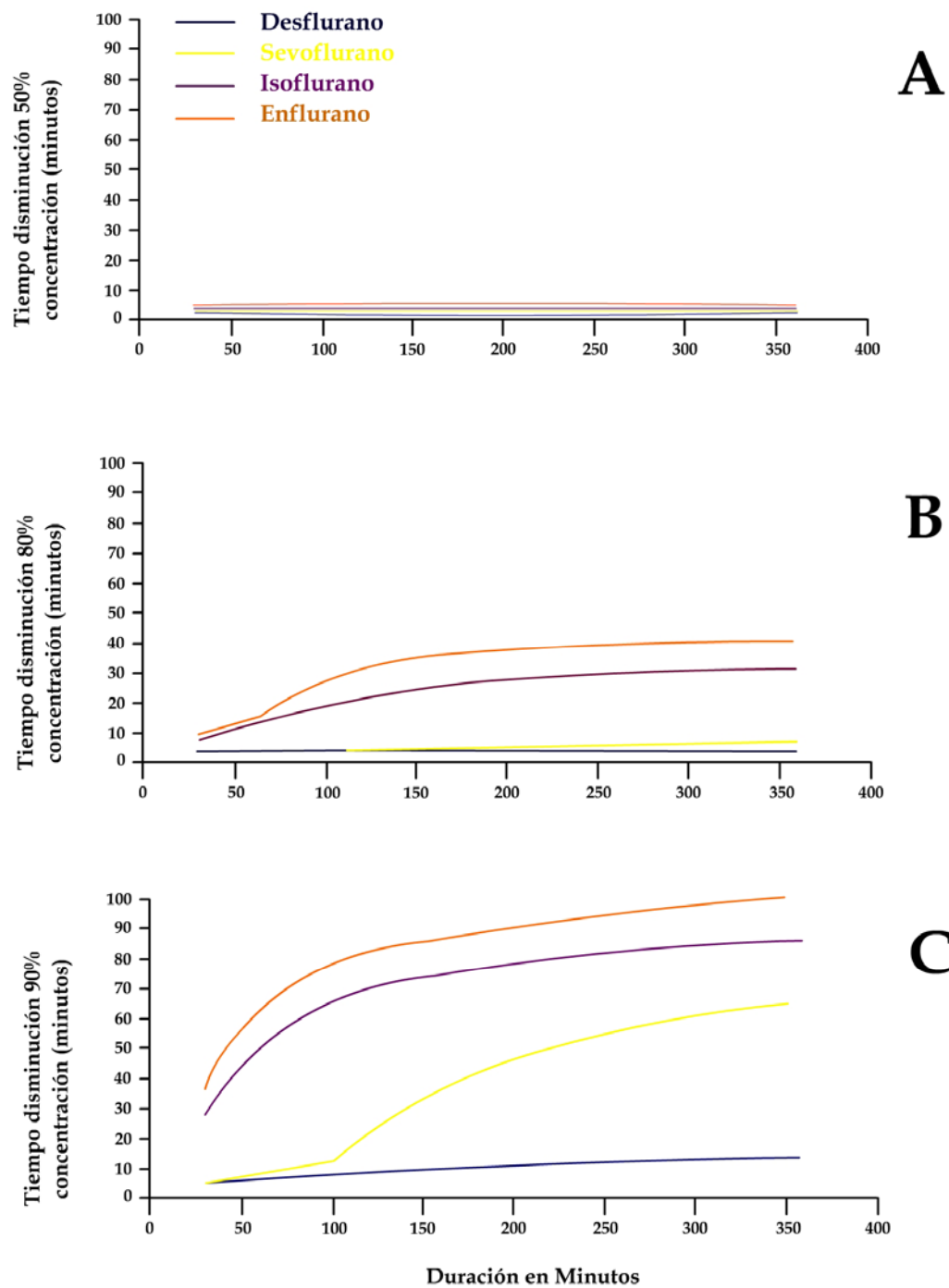
James M Bailey (13) utilizó un modelo de simulación por computador para comparar la vida media de contexto sensible con el tiempo necesario para disminuir en un 80% y en 90% la concentración anestésica después de suspender la administración de Enflurano, Isoflurano, Sevoflurano y Desflurano. Encontró que todos los tiempos de vida media sensible de estos anestésicos son cortos (menores de 5 minutos) y que no hubo un incremento significativo al aumentar la duración de la anestesia. El tiempo necesario para disminuir en un 80% la concentración anestésica después de suspender la administración del Sevoflurano y del Desflurano fue muy similar, menor de 8 minutos, y no hubo un incremento significativo al aumentar la duración de la anestesia. J.M. Bayley también encontró que el tiempo necesario para disminuir en un 80% la concentración anestésica después de suspender la administración del Isoflurano y del Enflurano aumento después de los 60 minutos de la anestesia y alcanzó una meseta a los 30-35 minutos. El tiempo para disminuir la concentración del Desflurano en un 90% se incremento en 5 minutos después de 30 minutos de anestesia, y a 14 minutos después de 6 horas de anestesia. El tiempo para disminuir la concentración en un 90% después de una anestesia de 6 horas con Sevoflurano, Isoflurano y Enflurano fue de 65 minutos, 86 minutos, y 100 minutos respectivamente. Esto quiere decir que el Desflurano permanece menos tiempo dentro del organismo después de 6 horas de anestesia. Entonces, este autor

concluye que las principales diferencias en la eliminación de los cuatro anestésicos estudiados ocurren al final, cuando falta el 20% del medicamento por ser eliminado.

Desde el punto de vista clínico el parámetro más importante es la vida media sensible al contexto (50% de disminución de la concentración en la biofase) y el tiempo necesario para disminuir la concentración en un 80% porque la vida media sensible al contexto representa el nivel de concentración donde hay una adecuada recuperación de la función respiratoria y la disminución del 80% representa en términos generales el tiempo necesario para recuperar la conciencia. En el estudio de Baley (1997) se muestra que para los 4 anestésicos estudiados la vida media sensible al contexto está por debajo de 5 minutos, variable que no cambia mucho entre los anestésicos ni con la duración de la administración de estos.

La $C.A.M._{\text{despertar}}$ ($M.A.C._{\text{awake}}$) que han reportado algunos autores equivale al 15 ó 16% de la $C.A.M._{50\%}$, mientras que otros han informado valores entre el 33 y el 50%. Desde el punto de vista de la vida media del contexto sensible, si se supone que el tiempo del despertar es equivalente al 50% del valor de la $C.A.M._{50\%}$, se puede inferir que la diferencia entre los cuatro anestésicos en los tiempos de recuperación sería pequeña; pero, desde el punto de vista del efecto esperado, como plantea el estudio de Baley, si la $C.A.M._{\text{despertar}}$ es equivalente al 15% del valor de la $C.A.M._{50\%}$ se encuentra diferencia significativa en la recuperación con los diferentes anestésicos (ver gráficas B y C de la figura 8).

No obstante, la mayoría de autores no han reportado valores tan bajos para la $C.A.M._{\text{Despertar}}$. Algunos autores han reportado que la $C.A.M._{\text{Despertar}}$ para el Desflurano, el Sevoflurano y el Isoflurano es de 2,6%, 0.67%, 0.37% respectivamente; es decir, el 40%, 33% y 33% de la $C.A.M._{50\%}$ de cada uno de ellos.



En este contexto, habría pocas diferencias entre los anestésicos estudiados en el tiempo para recuperar la conciencia. Aunque varios estudios han mostrado diferencias en minutos que son estadísticamente significativas, estas diferencias carecen de relevancia clínica. Por ejemplo, Philippe y colaboradores(14), en un ensayo clínico con 36 pacientes obesos, administraron anestesia inhalatorio con Isoflurano o Desflurano o Intravenosa con Propofol y la combinaron con Alfentanilo. En este ensayo, el tiempo para apertura de los ojos fue de 10.3 +/- 4.9 minutos para el Isoflurano y de 4.2+/-1.3 para el Desflurano. Shahbaz y colaboradores (15) realizaron otro ensayo clínico con asignación de grupos de estudio al azar en pacientes con obesidad mórbida que enunciaba la siguiente hipótesis: “por su coeficiente de partición tejido:grasa y sangre:gas, el Desflurano tiene un efecto clínico más favorable y está mejor indicado en el paciente obeso”. Sin embargo, ellos encontraron que no hubo diferencias significativas entre ambos en el perfil de la recuperación y en el despertar de la anestesia. Los tiempos de anestesia fueron de 216 (115-398) minutos para el Desflurano y de 211 (137-348) minutos para el Sevoflurano; el tiempo de respuesta a las órdenes verbales fue de 5.1 +/- 0.7 minutos para el Desflurano y de 4.6 +/- 0.7 minutos para el Sevoflurano, diferencias que no fueron estadísticamente significativas.

Finalmente, como en la práctica no se administra anestesia inhalatoria pura sino que habitualmente se agregan narcóticos, las concentraciones de los anestésicos están incluso por debajo de 1 C.A.M._{50%}, lo cual los hace todavía más similares en su perfil de recuperación.

Capítulo tres.

Farmacodinamia

3.1. MECANISMO DE ACCIÓN.

Todavía no se comprende a cabalidad el mecanismo de acción de los agentes anestésicos inhalados. Este hecho puede ser explicado, en primer lugar, por la variedad de efectos que ellos producen (hipnosis, analgesia, relajación muscular, protección neurovegetativa, inmovilidad) y por su estructura química diversa, que hace difícil explicar su acción a través de un mecanismo único, como sucede en el caso de otras drogas. En segundo lugar, tienen una afinidad baja por los sitios de unión, y en algunos casos la nomenclatura en el orden de los milimoles por litro ha complicado o incluso ha imposibilitado los estudios de sus interacciones con receptores específicos. Finalmente, el hecho de que en concentraciones superiores a las terapéuticas afecten un gran número de funciones celulares ha dado la falsa impresión de que su acción es inespecífica.

Hoy se sabe que los agentes anestésicos inhalados no actúan por un mecanismo simple e idéntico, como planteaba la “hipótesis unitaria” que estuvo vigente por mucho tiempo, pero que hoy ha perdido validez. De acuerdo con esta hipótesis, el estado anestésico correspondía a la acción de una droga sobre un sitio de acción único. Los estudios farmacológicos y moleculares mostraron que los efectos clínicos de los anestésicos generales surgen de una variedad de interacciones con estructuras tales como los receptores que son sensibles a neurotransmisores, los canales iónicos que son voltaje-dependientes, y los sistemas de segundos mensajeros. Por lo anterior, la “hipótesis molecular” es más apropiada para explicar los efectos de los agentes anestésicos inhalados en el organismo.

De acuerdo con los postulados actuales, se puede inferir que los agentes anestésicos inhalados actúan a nivel macroscópico, microscópico, y molecular.

3.1.1. Acciones a nivel macroscópico.

A nivel *macroscópico*, los anestésicos volátiles actúan en el sistema nervioso central (S.N.C) y sus sitios de acción son el cerebro y la medula espinal. Los anestésicos inhalados tienen efectos presinápticos y postsinápticos en estos dos sitios. La amnesia y la inconsciencia se deben a un efecto cerebral, pero la capacidad del agente anestésico inhalado para prevenir una respuesta motora ante un estímulo nocivo, así como el bloqueo de la respuesta adrenérgica al dolor, se deben a su acción sobre la medula espinal, tanto en las neuronas de los cordones posteriores como en las neuronas motoras. Además, la acción cerebral de los anestésicos inhalatorios puede estar modulada por la acción espinal que modifica la información sensitiva ascendente.

3.1.2. Acciones a nivel microscópico.

A nivel *microscópico*, actúan sobre los axones y las sinapsis. Una concentración alta del agente anestésico inhalado altera los axones y la transmisión sináptica. También se ha visto que ellos actúan sobre las sinapsis excitatorias e inhibitorias, bloqueando la transmisión excitatoria y estimulando la transmisión inhibitoria. Muchos neurotransmisores tienen funciones tanto excitatorias como inhibitorias y sus receptores ejercen una influencia sobre los requerimientos anestésicos. No obstante, los efectos predominantes de los agentes anestésicos inhalados no pueden ser explicados por la depleción, la producción o la liberación de un neuromodulador único en el S.N.C.

Antes de explicar el efecto de los anestésicos sobre los receptores, vale la pena caracterizar en forma breve los neurotransmisores del S.N.C. Según su naturaleza química, se pueden clasificar en **aminoácidos**, como el Ácido Glutámico, el Aspártico, el G.A.B.A, la Glicina y la Taurina; en **monoaminas**, como la Dopamina,

la Noradrenalina y la Serotonina; en **aminas cuaternarias**, como la Acetilcolina; en **gases**, como el Oxido Nítrico; y en **neuropéptidos**, como la Sustancia P. Los aminoácidos son los neurotransmisores más utilizados por las sinapsis del S.N.C. y probablemente están presentes en el 80% de estas sinapsis. Pueden ser divididos en un grupo con *acciones excitatorias*, entre los que se incluyen el Ácido glutámico y el Ácido aspártico; y otro grupo con *acciones inhibitorias*, como el Ácido Gamma Amino Butírico (GABA), la Glicina y la Taurina. Estas acciones las ejercen tanto en su carácter de neurotransmisores principales como de moduladores sinápticos.

El efecto que ejercen los agentes anestésicos inhalados sobre los neurotransmisores puede ser explicado por uno o por más de los siguientes mecanismos:

- a) Bloquean el impulso nervioso en los axones.
- b) Interfieren con la liberación del neurotransmisor en las sinapsis, o modifican las propiedades del receptor (agonista/antagonista y moduladores alostéricos) y de los segundos mensajeros.
- c) Afectan los mecanismos de síntesis y de recaptación, y el metabolismo de los neurotransmisores.
- d) Inhiben la liberación presináptica de Glutamato.
- e) Estimulan la actividad inhibitoria de los canales postsinápticos en los receptores G.A.B.A. y de Glicina. También inhiben la actividad excitatoria de los canales sinápticos y de los receptores nicotínicos de la Acetilcolina, de la Serotonina y del Glutamato.

2.3.3. Acciones a nivel molecular.

A nivel *molecular* los agentes anestésicos inhalados actúan en la membrana presináptica y postsináptica, pues son capaces de alterar la liberación de

neurotransmisores presinápticos, probablemente a través de cambios en el Calcio intracelular. Además, modifican el flujo de iones a través de los canales postsinápticos.

Es importante recordar que los canales iónicos son proteínas que regulan el flujo de los iones a través de la membrana citoplasmática. Una variedad de canales iónicos que modulan la actividad eléctrica de las células son sensibles a la acción de los agentes anestésicos inhalados. Estos canales iónicos incluyen los que ya fueron reseñados como receptores de los neurotransmisores: receptores nicotínicos de la Acetilcolina, receptores de Serotonina tipo 3, receptores del GABA, receptores de Glicina y receptores de Glutamato, que son activados por el NMDA o AMPA. Al interior de la sinapsis, los canales iónicos influyen en la liberación presináptica de neurotransmisores y alteran la excitabilidad postsináptica en respuesta a la liberación de neurotransmisores. Además de los receptores específicos para los neurotransmisores, los agentes anestésicos inhalados presentan efectos directos sobre los canales iónicos que son dependientes del voltaje. Los canales iónicos dependientes del voltaje para el sodio, el potasio y el Calcio son sensibles a los agentes anestésicos inhalados.

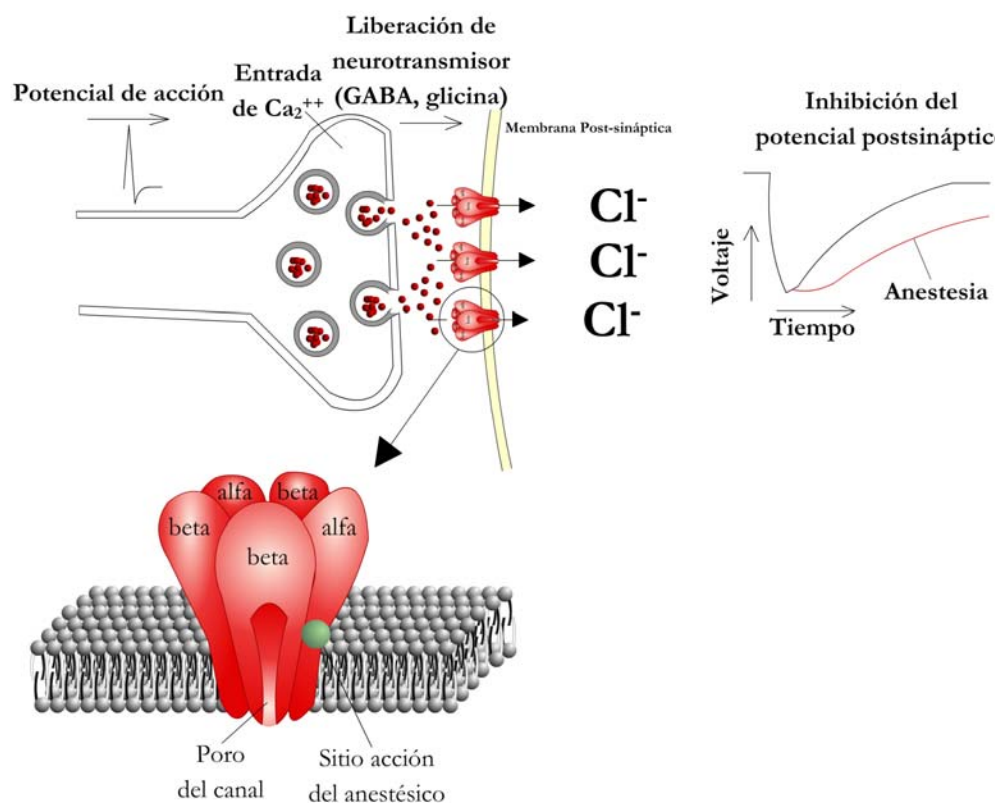


Figura 9. Un ejemplo de mecanismo de acción de los anestésicos. En la parte superior derecha se observa que los neurotransmisores inhibitorios se liberan y se unen al respectivo receptor inhibitorio, lo cual produce un influjo de cloro dentro de la membrana postsináptica. Este fenómeno es potenciado por los anestésicos inhalatorios. En la parte inferior se muestra un receptor típico con el sitio de unión a los anestésicos.

Los agentes anestésicos inhalatorios también ejercen acción sobre los lípidos y las proteínas de la membrana celular. Al final del siglo pasado, Meyer y Overton, en trabajos independientes con modelos experimentales, notaron que los anestésicos con mayor solubilidad en aceite de oliva tenían mayor potencia. Su hipótesis sostenía que la potencia anestésica era proporcional a la afinidad de estos agentes por alguna porción rica en lípidos del sistema nervioso central. La regla de Meyer-Overton describe la correlación entre la solubilidad en lípidos y la potencia anestésica. Debido a esta correlación, la búsqueda de las bases moleculares de la acción de los agentes anestésicos se enfocó hacia las regiones hidrofóbicas de la célula. Posteriormente se comprobó que concentraciones clínicas de un agente anestésico

inhalado producen sólo mínimos cambios en la estructura y en la función de la membrana lipídica, y que los postulados de Meyer-Overton son incorrectos, puesto que existen muchas excepciones a su regla. Posteriormente, algunos autores plantearon varias hipótesis que sugerían la posibilidad de que la interacción de los agentes anestésicos con las membranas celulares afectara indirectamente la función de las proteínas de membrana. Entonces, se presentó un cambio fundamental en la dirección de las investigaciones, pues ellas se redirigieron desde los lípidos hacia las proteínas de la membrana. En 1982 Franks y Lieb, mostraron por primera vez que los anestésicos inhalados provocaban una inhibición de la actividad enzimática, y esto permitía ubicar el sitio de acción directamente sobre una proteína, aunque ciertamente esto no se vinculaba con sus propiedades anestésicas.

Hoy se conoce que los agentes anestésicos inhalados actúan sobre una proteína específica de la membrana neuronal que permite el movimiento de los iones durante la excitación de la membrana. Es probable que este efecto se deba a una unión directa del agente anestésico con los canales proteicos de la membrana o con sus lípidos circundantes, o con ambos. También existe la posibilidad de que los agentes anestésicos inhalados actúen indirectamente a través de la producción de un segundo mensajero. La capacidad de los agentes anestésicos inhalados para modular el flujo de iones a través del complejo canal-receptor-neurotransmisor puede ser alterada por la mutación selectiva de aminoácidos únicos en las proteínas del canal. Estos aminoácidos críticos pueden ser el sitio específico al cual se unen los anestésicos inhalados.

En la actualidad se desarrollan investigaciones que sugieren firmemente una acción a nivel enzimático, que es independiente de las ya clásicas teorías de interferencia con las proteínas de membrana, con los receptores y con los canales iónicos. Además, los datos experimentales que sitúan a varias de estas estructuras sobre la neuroglía han permitido liberar nuevas líneas de investigación sobre los efectos de los agentes anestésicos inhalados sobre el tejido no neuronal del S.N.C.

Podemos concluir que los agentes anestésicos inhalados ejercen sus acciones mediante múltiples mecanismos, que estas acciones ocurren a diferentes niveles de la función celular y que no es posible definir los efectos de un anestésico dado en función de alguna de sus acciones por separado.

3.2. EFECTOS ANALGÉSICOS (EFECTOS MEDULARES) DEL SEVOFLUORANO.

Varios estudios han comprobado que la inmovilidad que se menciona cuando se describe la C.A.M.₅₀ de los anestésicos se debe a un efecto que sucede primordialmente en la médula espinal y no en los centros cerebrales superiores.

La replicación de modelos experimentales que usaron la médula espinal de ratas para estudiar los efectos analgésicos de los narcóticos, de la sinergia farmacológica entre narcóticos y los anestésicos inhalatorios y la realización de experimentos clínicos que usaron el “bolo inhalatorio” de Sevofluorano para controlar las respuestas hemodinámicas al estrés quirúrgico permitieron demostrar que los efectos analgésicos del Sevofluorano se localizan en la médula espinal. A continuación se describirán en detalle estas tres situaciones porque ellas son el referente para explicar los efectos analgésicos del Sevofluorano (Ver figura 11).

1. Algunas investigaciones utilizaron el siguiente modelo animal para estudiar el efecto analgésico del Fentanilo: se extrae la médula espinal de un rata, para mantenerla viva se le administra una perfusión de líquido cefalorraquídeo, y este líquido se mezcla con los fármacos que se van a examinar; luego, se coloca un electrodo en la raíz dorsal con el fin de aplicar un estímulo eléctrico que produzca una despolarización, y se identifica la respuesta a este estímulo en la raíz ventral para saber el grado de bloqueo a la respuesta dolorosa con la droga infundida en la solución. En este modelo se aplican hasta 20 estímulos y se registra si la

transmisión nociceptiva desaparece con el medicamento y si aparece cuando se administra un antagonista del narcótico como la naloxona. Este modelo que había sido utilizado para estudiar los narcóticos también se ha empleado para comparar los efectos analgésicos del Propofol y del Sevoflurano. Se observó que a las dosis que se usan en la clínica el Propofol no produce una reducción suficiente del área bajo la curva; es decir, que el Propofol carece de efecto analgésico. En cambio, el Sevoflurano a concentraciones del 1% reduce la transmisión nociceptiva del dolor de la médula espinal en más del 50%, y con concentraciones del 2% y del 4% se obtienen unos resultados parecidos a los que se habían obtenido con un analgésico parecido al del Fentanilo.

2. Con el propósito de disminuir las dosis de los anestésicos inhalados, la mayoría de los anestesiólogos administran narcóticos de manera concomitantemente. Los estudios de sinergia farmacológica entre los narcóticos y los anestésicos inhalatorios permitieron corroborar los hallazgos de la experimentación con la médula espinal y comprobaron los efectos analgésicos del Sevoflurano. Los narcóticos; en particular el Fentanilo, actúan principalmente en los receptores de la médula, lugar donde se manifiesta su efecto analgésico y bloqueador de la respuesta adrenérgica. En los estudios que mezclan halogenados y narcóticos se encontró que la mezcla del Fentanilo con un agente inhalatorio sólo logra disminuir la C.A.M._{B.A.R.} y la C.A.M._{50%} (DE_{50%}) pero no la C.A.M._{Despertar}. Estos estudios demuestran que los narcóticos, que actúan fundamentalmente sobre los receptores ubicados en la médula espinal y en el tálamo, son capaces de reducir la concentración de Sevoflurano necesaria para producir inmovilidad y para bloquear la respuesta adrenérgica ante la estimulación quirúrgica, pero la ausencia del efecto narcótico en el hipocampo y en la corteza condiciona la escasa sinergia entre el narcótico y el efecto hipnótico del halogenado. Esta situación evidencia que el efecto de los anestésicos en la inmovilidad ante un estímulo doloroso está mediado por una acción espinal, y no por una acción cerebral. En otras palabras, evidencia que el efecto de los anestésicos inhalatorios es doble y que ellos actúan

sobre dos sitios anatómicos diferentes: el cerebro y la médula espinal. De acuerdo con lo anterior, los anestésicos inhalados tienen 3 acciones farmacológicas independientes: la amnesia-inconsciencia, que se debe al efecto cerebral del anestésico; la inmovilidad ante un estímulo doloroso, que se debe al efecto analgésico en la médula espinal; y el bloqueo a la respuesta adrenérgica, que también se debe al efecto sobre la médula espinal. Este último efecto, no está mediado ni por una acción cerebral del fármaco, ni por una acción sobre nociceptores periféricos, sino que parece estar condicionado por una acción espinal que se combina con el efecto del halogenado sobre el sistema cardiovascular. En realidad, la acción espinal del anestésico inhalatorio que permite inhibir la respuesta adrenérgica al estímulo quirúrgico puede ser considerada como una acción analgésica del fármaco a nivel espinal. En particular, el Sevoflurano tiene un efecto inhibitorio marcado sobre la transmisión nociceptiva medular, la cual es dependiente de la dosis y se inicia a partir de una concentración de 0,75%, y otro efecto sobre la transmisión no nociceptiva que se inicia a una concentración del 2%. Con el Propofol, este efecto sobre la transmisión nociceptiva medular es sensiblemente inferior y sólo aparece con concentraciones superiores a las utilizadas habitualmente en la práctica clínica.

El Sevoflurano sólo deprime la transmisión nociceptiva cuando se administra a una concentración menor del 2%, y por encima de este valor deprime tanto la transmisión nociceptiva como la no nociceptiva. Por lo tanto, el Sevoflurano actúa tanto en las neuronas motoras como en las neuronas de las astas dorsales o sensitivas, y su efecto sobre estas células nerviosas juega un papel importante en la transmisión de la información nociceptiva, en la respuesta motora al estímulo doloroso y en la integración somato-sensitiva. Lo anterior hace que el Sevoflurano anule la respuesta aferente del dolor y desaparezca la respuesta motora frente al mismo. Entonces, se ha propuesto que el bloqueo de la respuesta motora ante un estímulo nociceptivo se debe a dos efectos aditivos del anestésico

en la médula espinal: por un lado, la reducción en el proceso de la información sensitiva del estímulo doloroso atenúa gran parte de la aferencia nociceptiva; y por otro lado, deprime la actividad de las neuronas motoras.

La acción antagonista de Sevoflurano sobre los receptores de estos aminoácidos que son neurotransmisores excitatorios justificaría la respuesta analgésica medular del fármaco y el efecto sobre la transmisión no nociceptiva. Además, pueden explicar porqué en la práctica clínica se disminuyen los requerimientos de los bloqueadores neuromusculares durante una anestesia general con Sevoflurano a concentraciones próximas a un M.A.C. También puede ayudar a aclarar la sinergia entre los halogenados y los narcóticos, en lo que se refiere al efecto analgésico y al efecto de bloqueo de la respuesta adrenérgica. Finalmente, la supresión de los reflejos motores ante el estímulo quirúrgico, la inhibición de la transmisión nociceptiva medular durante una anestesia general con Sevoflurano y las particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo, ofrecen la posibilidad de una realizar una anestesia fundamentalmente inhalatoria con un correcto control intraoperatorio, un despertar de calidad y una baja probabilidad de despertar intraoperatorio.

3. Del mismo modo que muchos autores han utilizado los bolos intravenosos de narcóticos para controlar la respuesta hemodinámica al estrés quirúrgico, pues ellos tienen una acción adrenérgica en la médula espinal, Matute y colaboradores compararon la eficacia del Sevoflurano y del Remifentanil para controlar la respuesta hemodinámica intraoperatoria y la respuesta inflamatoria. El estudio incluía 120 pacientes programados para cirugía abdominal o torácica; cuando observaban una respuesta adrenérgica intraoperatoria, Matute y sus colaboradores administraban un bolo de Sevoflurano a una concentración del 8% con un flujo de 6 litros durante un minuto o un bolo de Remifentanil a 1 microgramo/kilo; los resultados del estudio señalaron que con Remifentanil se obtuvo una buena respuesta analgésica, pero que el Sevoflurano era superior en lo que hace

referencia a la seguridad y a la eficacia para controlar la respuesta hemodinámica. A pesar de esto, la respuesta inflamatoria no presentó ningún cambio. Este estudio demostró que el Sevoflurano si tiene un efecto de bloqueo adrenérgico en la médula espinal, como se había descrito en los experimentos animales. Para que el bolo de Sevoflurano sea efectivo, deben realizarse tres maniobras en forma adecuada (el triángulo del bolo inhalatorio): flujo de gases frescos alto (4-5 litros por minuto), concentración inspiratoria alta de Sevoflurano durante un minuto (8%) y volumen de ventilación alveolar alto, para acelerar el paso del bolo del circuito al alvéolo y por ende al cerebro.

Mecanismos sistémicos y moleculares de la anestesia general: el concepto de "mecanismos múltiples y mulit-sitios"

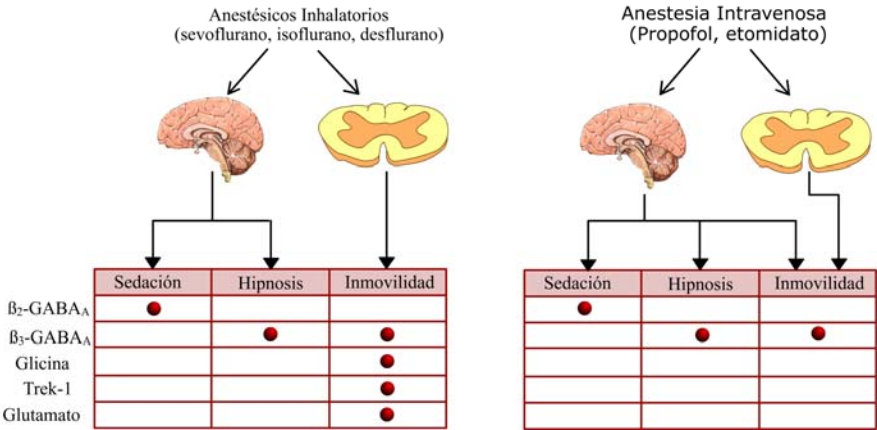


Figura 10. Mecanismos sistémicos y moleculares de la anestesia general. La sedación y la hipnosis que producen los agentes anestésicos inhalados de debe a sus efectos en el cerebro, mientras que la inmovilidad resulta predominantemente de la depresión de las neuronas espinales. Para los agentes intravenosos, las acciones supraespinales y espinales son las que generan inmovilidad. Los canales iónicos involucrados con la sedación y la hipnosis son miembros de la familia de los receptores GABA_A: la sedación es mediada por los beta-2 y la hipnosis por los beta-3. Una diferencia importante entre los agentes intravenosos y los inhalatorios es la forma como ellos generan la inmovilidad: los inhalatorios producen inmovilidad por excitación múltiple en receptores moleculares, mientras que los agentes intravenosos actúan exclusivamente en la médula por una acción selectiva en los receptores GABA_A. Esta diferencia explica la alta capacidad de los anestésicos inhalados de deprimir los movimientos en respuesta a un estímulo nociceptivo.

Finalmente, la importancia clínica de estos hallazgos son: en primer lugar, cuando se administra Sevofluorano conjuntamente con narcóticos, se debe tener el cuidado de no disminuir la concentración por debajo de un valor equivalente a su C.A.M.^{Despertar}, porque los narcóticos sólo potencian los efectos en la médula y no en el cerebro, y por tanto el paciente puede entrar en un plano superficial de anestesia o recuperar la conciencia; en segundo lugar, el uso de un bolo inhalatorio de Sevofluorano es una alternativa costo-eficiente y segura para controlar la respuesta hemodinámica; en tercer lugar, se debe recordar que el Sevofluorano inhibe la transmisión nociceptiva en la médula espinal de forma similar a los narcóticos, y que suprime la actividad en las neuronas motoras y los reflejos nociceptivos. Asimismo, a concentraciones muy bajas afecta la excitabilidad neuronal y, en comparación con el Remifentanil, controla mejor la respuesta hemodinámica, aunque mantiene la misma respuesta inflamatoria.

En conclusión, los modelos de experimentación animal y los ensayos clínicos han permitido demostrar que los anestésicos inhalados tienen acciones en diferentes lugares del sistema nervioso y no solamente en el cerebro. Se sabe que la amnesia-inconsciencia (efecto hipnótico) se produce por la acción de los anestésicos sobre el cerebro y que la inmovilidad ante un estímulo doloroso así como el bloqueo de la respuesta adrenérgica al dolor se produce por la acción de los anestésicos sobre los receptores de la médula espinal. También se sabe que el efecto cerebral está modulado por sus acciones sobre la médula espinal, a través de la modificación de la información sensitiva ascendente.

3.3. CARDIOPROTECCIÓN Y NEUROPROTECCIÓN DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS INHALADOS.

En la actualidad, existe evidencia suficiente para demostrar que los agentes anestésicos volátiles protegen contra la isquemia, pues desarrollan un efecto cardioprotector. El término *cardioprotección* hace referencia a los mecanismos que

reducen el tamaño del infarto o disminuyen la disfunción miocárdica tras un periodo de isquemia y de posterior perfusión. Se podría pensar que los efectos cardioprotectores se deben a una alteración favorable de la relación entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico, y que este efecto favorable se debe a la preservación en el nivel de energía celular energía que sucede cuando se aumenta el flujo coronario. Pero estos efectos son insuficientes para explicar la protección frente a la isquemia que producen los agentes anestésicos inhalados.

Al final de la década de los 80 se describió el fenómeno de “*Preacondicionamiento Isquémico*”. Este término fue introducido por primera vez en 1986 por Murry y sus colaboradores (16), quienes estudiaron los corazones de diferentes especies de animales después de haberlos sometido a periodos breves de isquemia, mediante la ligadura de la arteria circunfleja; antes de cada periodo de isquemia de cuarenta minutos, se intercaló un periodo de perfusión de cinco minutos (Preacondicionamiento). Los autores encontraron que los corazones sometidos a Preacondicionamiento presentaban una notoria disminución en el tamaño del infarto, menos disfunción inotrópica postisquémica y menor incidencia de arritmias. Los estudios concluyeron que el tamaño del infarto es menor si los episodios de isquemia sostenida son precedidos por un periodo de perfusión. *Es decir, el preacondicionamiento ocurre cuando periodos transitorios de isquemia generan una respuesta protectora sobre los episodios subsiguientes.* Al estudiar con más detalle este fenómeno, se encontraron dos fases de preacondicionamiento: una inicial, que aparece pocos minutos después del estímulo isquémico y que protege al miocardio durante 1 ó 2 horas, denominada *preacondicionamiento temprano*; y otra fase de protección más tardía, que aparece después de 12 ó 24 horas del estímulo isquémico, y que tiene una duración de 72 horas, denominada *preacondicionamiento tardío*.

Durante la isquemia falla la bomba de Na/K A.T.P.asa, y ello trae como consecuencia la acumulación del Sodio intracelular y el desarrollo posterior de edema y acidosis intracelular. Por otra parte, la depleción del A.T.P. produce liberación de Calcio del

retículo sarcoplásmico. Ambos mecanismos conducen al desarrollo de calcinosis intracelular que marca el desarrollo de la lesión celular irreversible. Además, la isquemia desvía el metabolismo celular hacia las vías anaeróbicas para producir A.T.P. y esto hace que se desarrolle una acidosis intracelular (producción de iones Hidrógeno). La célula intenta librarse de los iones Hidrógeno intercambiándolos por iones de Sodio, lo cual empeora el edema celular. Posteriormente, esta carga de Sodio intracelular es retirada de la célula a través de un intercambio por Calcio. Por otro lado, la depleción de A.T.P. produce liberación de Calcio del retículo sarcoplasmico a través de los receptores *SERCA* (receptores de Calcio del retículo sarcoplasmico). Como ya se explicó, la calcinosis intracelular marca el camino hacia la lesión celular irreversible. Además, la hipoxia lleva a la acumulación de Calcio y de iones Hidrógeno en la matriz mitocondrial, lo cual a su vez conduce a cambios conformacionales en dicha matriz y al desacople estructural de la cadena de fosforilación oxidativa, y todo ello conduce a un mayor deterioro en la síntesis del A.T.P..

El preconditionamiento (temprano y tardío) requiere la participación de varios receptores de superficie de la fibra miocárdica que actúan a través de proteínas G. Estos receptores son: de Adenosina (A1, A3)), de Purinas (P2Y), de Endotelina (ET1), de Acetilcolina (M2), Adrenérgicos Alfa 1 y Beta, Angiotensina II (ATII), Bradiquinina y de Opioides (delta1 y kappa). La participación de este gran número de receptores demuestra la redundancia biológica que existe en los mecanismos diseñados para proteger la vida.

La proteína G transfiere el estímulo desde los receptores mencionados hacia la fosfolipasas C y D. Estas fosfolipasas producen Inositol Trifosfato (IP3) que activa la liberación de Calcio desde el retículo sarcoplásmico y Diacilglicerol que activa diferentes isoformas de la Proteína Kinasa C (PKC). La PKC es activada por un gran número de sustancias, incluyendo las proteínas G, Fosfolípidos, Diacilglicerol, el Calcio intracelular y los radicales libres de Oxígeno y Oxido Nítrico. La PKC activa

los canales de K sensibles al A.T.P. en la membrana celular y mitocondrial; estos canales son el eje principal del preconditionamiento temprano. Además la PKC induce cambios fenotípicos en la célula a través de mecanismos de expresión genética en el núcleo celular.

Las células musculares cardíacas tienen dos tipos diferentes de canales de potasio sensibles al A.T.P. (K-A.T.P.). Uno está localizado en la superficie de la membrana y el otro en la membrana mitocondrial interior. Estos canales permanecen inactivos si las concentraciones intracelulares de A.T.P. son normales, y sólo se activan cuando éstas son bajas. El papel de la apertura de los K-A.T.P. de la membrana celular en presencia de isquemia es importante porque permiten la salida de potasio y por este mecanismo producen una hiperpolarización celular que acorta el potencial de acción y disminuye la entrada de Calcio a la célula. Por otro lado y aún más importante, la apertura de los canales K-A.T.P. de la mitocondria permite la reorganización estructural de la cadena respiratoria y esto mantiene la producción de A.T.P.. Además, por un mecanismo similar al descrito en la membrana celular, evitan la entrada de Calcio a la mitocondria pues también disminuyen el potencial de acción en la membrana mitocondrial (Ver figura 11).

Además de la isquemia, muchos otros estímulos estresantes producen la misma respuesta protectora. Tal es el caso de los estímulos oxidativos (hiperoxia), mecánicos (estiramiento), eléctricos (marcapaseo rápido), químicos, térmicos y de algunos fármacos, como los agentes anestésicos inhalados.

Los mecanismos implicados en el preconditionamiento por vapores anestésicos parecen ser similares al preconditionamiento inducido por la isquemia. Los anestésicos actúan como un desencadenante de una secuencia de eventos intracelulares que protegen contra la isquemia.

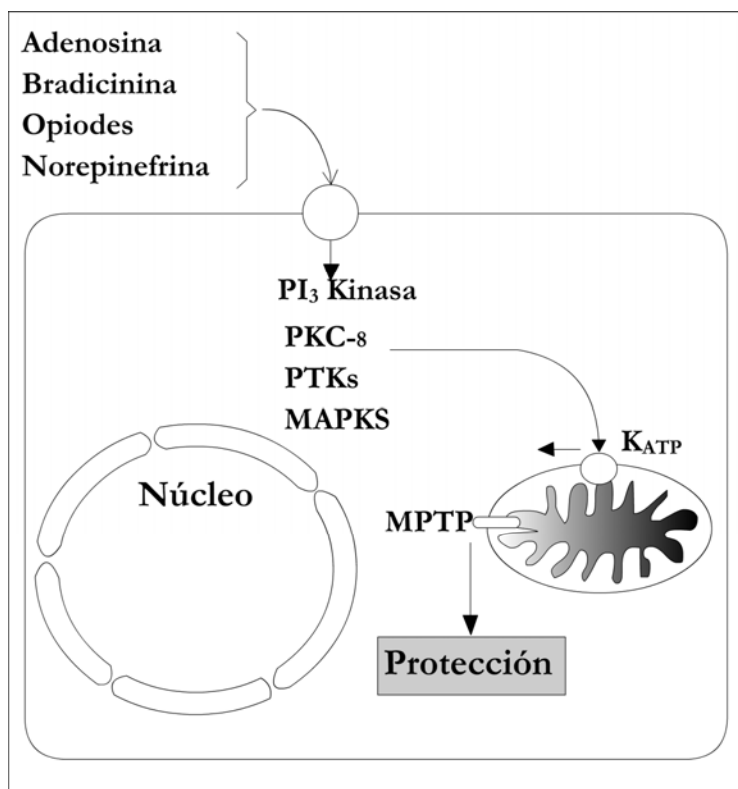


Figura 11. Representación simplificada de los mecanismos de preconditionamiento. Durante el estímulo de preconditionamiento, varios mediadores son liberados, los cuales activan una cascada de señales complejas, que incluyen PI3 kinasa (Fosfatidil Inositol 3 Kinasa), PKC (Protein Kinasa C), PTK (Protein tirosina kinasa), Mitogen-Activado – Protein –Kinasa. Esta cascada de señales inhiben la apertura del MPTP (Poro Permeable Transitorio de la Mitochondria), a través de la apertura de canal de K-A.T.P. de la mitocondria y formación de Radicales de Oxígeno (ROS).

de los canales K-A.T.P. mitocondrial junto con una modesta modulación de la función mitocondrial.

La apertura de los canales puede reducir la permeabilidad de la membrana y prevenir la apoptosis o la necrosis, pues mantiene el contenido A.T.P./A.D.P., preserva la

Los receptores de Adenosina tipo 1 (A1), de la Protein Kinasa C (PKC), de las proteínas inhibitorias de Guanidion Nucleótido (Gi), y los radicales libres de oxígeno (RLO), generan una señal que es transmitida hasta los efectores, que son los canales dependiente de K-A.T.P. mitocondriales y del sarcoplasma. Estos efectores son los responsables del fenómeno de preconditionamiento.

La preservación del daño durante la isquemia-reperfusion puede ser mediada por la apertura

transferencia de fosfatos de alta energía, reduce la liberación de Citocromo C y atenúa el stress oxidativo (17).

Los efectos cardioprotectores de los agentes anestésicos inhalados han sido comprobados en múltiples estudios experimentales con animales y en diversos estudios clínicos en humanos, aunque en menor número. En la práctica clínica los efectos cardioprotectores de los agentes anestésicos son evidentes, especialmente si el anestésico se administra durante toda la intervención. A pesar de que los estudios comprueban el fenómeno de preconditionamiento desencadenado por los anestésicos inhalatorios, todavía se necesitan nuevos estudios, más amplios, para poder esclarecer estos conceptos y para aclarar algunos interrogantes, como: ¿Cuál es la dosis óptima? y ¿Cuál es el impacto de estos efectos cardioprotectores sobre la morbilidad y mortalidad cardíaca postoperatoria? (18).

3.3.1. Efectos de neuroprotección del Sevoflurano.

En neurocirugía es conveniente elegir un agente anestésico que preserve el flujo sanguíneo cerebral, conserve el acople flujo-metabolismo, conserve la reactividad cerebral frente al Dióxido de Carbono, que no sea epileptogénico y que brinde protección pre y post lesión. Entre los agentes anestésicos, el Sevoflurano es el que más se aproxima a las condiciones antes señaladas, porque no modifica la hemodinamia cerebral, no afecta la autorregulación y en estudios experimentales se ha encontrado que este ejerce una acción protectora pos-isquémica. Los otros anestésicos inhalatorios dilatan los vasos sanguíneos cerebrales, lo cual aumenta el volumen sanguíneo cerebral y posiblemente la presión intracraneal, y ello empeora la autorregulación y la reactividad vascular. Sin embargo, el Sevoflurano no modifica estos mecanismos ni siquiera a altas dosis. Este efecto se comprobó porque el Sevoflurano mantiene constante el flujo en la arteria cerebral media a distintas dosis de administración, lo cual sugiere que su hemodinámico cerebral favorece su uso en neuroanestesia.

Así la lesión que se presenta como respuesta a un daño neuronal aparezca en forma inmediata, existe un proceso con varias etapas que se desarrollan en diferentes momentos. La excitotoxicidad aparece en minutos, la despolarización en horas, los procesos inflamatorios en días y la apoptosis en meses. Por tanto, la “*Protección Cerebral*” implica que se deben controlar múltiples parámetros para asegurar la optimización fisiológica; por ejemplo, mantener una presión de perfusión adecuada y una oxigenación óptima, prevenir los daños secundarios y emplear agentes y técnicas neuroprotectoras. A nivel cerebral, se debe minimizar el riesgo de hipoxia y mantener un balance adecuado entre el aporte y la demanda de oxígeno. Para prevenir el riesgo vascular cerebral, se deben conservar constantes los valores del flujo y del metabolismo cerebral y mantener estable la hemodinamia cerebral. Es particularmente importante asegurar una protección cerebral antes de que se presente la lesión; es decir, antes que ocurra el daño primario o el daño pos-lesión, porque esto puede evitar los daños secundarios a la lesión primaria.

En síntesis, el Sevoflurano tiene un perfil hemodinámico cerebral que favorece su uso en neuroanestesia. No obstante, se necesitan más estudios que determinen su papel en el *Preacondicionamiento* cerebral y que comprueben su acción protectora postisquémica.

Capítulo cuatro.

Potencia de los anestésicos inhalados

Dado que estos medicamentos se administran por la vía pulmonar y dado que habitualmente se utilizan en combinación con otros gases, para dosificarlos se utiliza la “concentración alveolar”. En la práctica clínica es difícil establecer su dosis en miligramos por kilo de peso o en concentraciones sanguíneas; en cambio, es fácil medir la concentración del agente en los gases que salen del alvéolo, lo cual se hace titulando la concentración del agente anestésico al final de la espiración. Esta medida se utiliza desde que los agentes anestésicos inhalados modernos se introdujeron a la práctica clínica, a mitad del siglo XX. Sin embargo, esta medida debe ser comparada con el efecto terapéutico deseado. Esta necesidad originó la medida actual, que se conoce como “Concentración Alveolar Mínima”, y que expresa la concentración alveolar mínima necesaria para producir un efecto.

4.1. CONCENTRACIÓN ALVEOLAR MÍNIMA.

La concentración alveolar mínima es el análogo a la dosis efectiva en el 50% de los sujetos observados (D.E.₅₀) de los demás medicamentos y representa la concentración de la biofase o en el lugar de acción del fármaco una vez se haya estabilizado con la concentración plasmática (Ver figura 12). En español se conoce comúnmente con la sigla C.A.M. (Concentración Alveolar Mínima), o en inglés MAC, y se define como la concentración alveolar mínima de un agente anestésico a 1 atmósfera de presión que se necesita para producir inmovilidad en el 50% de los pacientes o de los animales que se exponen a un estímulo doloroso o nocivo. Por este motivo, la C.A.M. también se expresa como C.A.M. _{50%}, y tradicionalmente se ha utilizado como una medida para comparar la potencia de los agentes anestésicos inhalados y como guía para su dosificación.

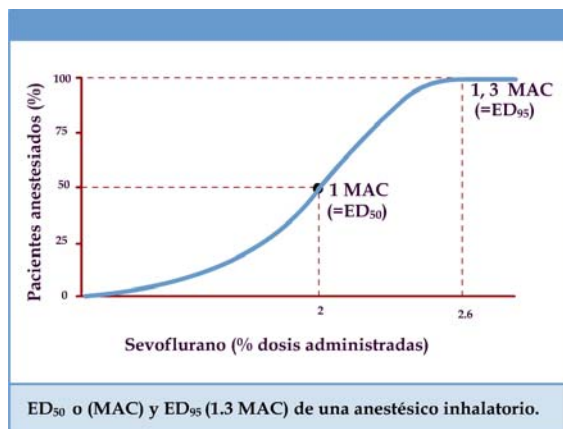


Figura 12. Concentración alveolar mínima-50 (C.A.M.₅₀)

Los valores de la C.A.M. varían con la edad. La cifra es menor en los neonatos, alcanza su pico máximo en los lactantes y luego va disminuyendo a medida que aumenta la edad (Ver tabla 5). Los valores de la C.A.M. también pueden ser menores cuando se administran otros medicamentos y como consecuencia de la hipotermia, la hiponatremia, el embarazo, etc. En

la práctica clínica, también se pueden observar incrementos en el valor de la C.A.M. secundarios a la hipertermia y al abuso de las Anfetaminas o de la Cocaína (ver tabla 6.).

Agente	Edad			IC 95% (+ % C.A.M. ₅₀)
	1 año	40 años	80 años	
Halotano	0,95	0,75	0,58	6
Isoflurano	1,49	1,17	0,91	6
Enflurane	2,08	1,63	1,27	17
Sevoflurano	2,29	1,80	1,40	6
Desflurano	8,3	6,6	5,1	10
Oxido Nitroso	133	104	81	8

Tabla 5. Valores de la C.A.M. según la edad en mayores de 1 año. (Tomado de Nickalls; BJA 2003)

DISMINUCIÓN DE LA C.A.M.	AUMENTO DE LA C.A.M.
Hipotensión Hipotermia Hiponatremia Hiperapnia Embarazo Edad Avanzada <u>Medicamentos:</u> Opióides Benzodiazepinas Oxido Nitroso α2-agonista	Abuso de Anfetaminas Cocaína Efedrina Niños y lactantes Hipertermia

Tabla 6. Factores que modifican la Concentración Alveolar mínima (C.A.M.).

4.1.1. C.A.M.₉₅, C.A.M. DESPERTAR, C.A.M. INTUBACIÓN, C.A.M. B.A.R., C.A.M. EXTUBACIÓN.

Es importante entender que la concentración alveolar mínima (C.A.M._{50%}) es un dato estadístico. Cuando se administra 1 C.A.M. de cualquier agente anestésico, existe la posibilidad de que la mitad de los individuos anestesiados presente algún movimiento al momento de someterlo a un estímulo doloroso. Sin embargo, en la práctica clínica lo que realmente nos interesa es que la gran mayoría de los pacientes no respondan ante un estímulo doloroso. Numerosas investigaciones han informado que para conocer este valor de C.A.M., que se denomina C.A.M._{95%} o C.A.M._{quirúrgico}, se debe multiplicar el valor de la C.A.M._{50%} por 1.3. De esta manera, se reduce la probabilidad que los pacientes tengan algún movimiento en respuesta a la incisión a un valor igual o inferior del 5%. Por tanto, al conocer el valor C.A.M. de cada agente anestésico, se puede tener una idea de su potencia anestésica y de las concentraciones que se deben utilizar (Tabla 7).

ANESTÉSICO	C.A.M. _{50%} (Vol. %)	C.A.M. _{95%} (Vol. %)
Desfluorano	6,0	7,80
Oxido nitroso	105	136,5
Sevofluorano	2,0	2,6
Isofluorano	1,2	1,56
Enfluorano	1,7	2,21
Halotano	0,75	0,98

Tabla 7. Valores de la Concentración Alveolar Mínima (C.A.M.) de los anestésicos que se utilizan actualmente.

El concepto que inicialmente había sido definido para la C.A.M. posteriormente fue ampliado para comparar la potencia de los anestésicos en otras situaciones clínicas, como la sedación o la anestesia balanceada, y para definir la dosis que se requiere para producir otros efectos clínicos, como la inserción o el retiro de un tubo endotráqueal, pero con los mismos medicamentos.

En la literatura se definen los siguientes conceptos: C.A.M._{Despertar}, C.A.M._{Intubación}, C.A.M._{B.A.R.} y C.A.M._{Extubación}. La C.A.M._{Despertar} es la C.A.M. del anestésico a la cual desaparece la respuesta verbal frente a un estímulo auditivo en un 50% de los pacientes, y parece corresponder a la concentración anestésica a la cual se recupera la conciencia después de una anestesia, o se logra el efecto de amnesia y la pérdida de la capacidad de aprender; en la práctica clínica es la C.A.M. que se usa para dosificar el anestésico inhalado cuando se pretende mantener la amnesia y la inconciencia en un paciente que está recibiendo una anestesia balanceada o sedación. La C.A.M._{Intubación} es la concentración anestésica mínima que evita el movimiento y la tos durante una maniobra de intubación endotráqueal. La C.A.M._{B.A.R.} es la concentración que bloquea la respuesta del sistema nervioso autónomo a una incisión. En la tabla 8 se presenta una lista con la C.A.M._{Despertar}, la C.A.M._{Intubación} y la C.A.M._{B.A.R.} de los diferentes anestésicos inhalatorios.

Agente	C.A.M. _{Despertar}	C.A.M. _{Intubación}	C.A.M. _{B.A.R.}
Óxido nitroso	0,66 atmósfera	>1,2 atmósfera	ND
Xenón	0,31 atmósfera	ND	ND
Desflurano	2,6 Vol. %	ND	9,42 Vol %
Sevoflurano	0,67 Vol. %	4,52 Vol %	4,15 Vol %
Isoflurano	0,37 Vol. %	1,76 Vol %	1,5 Vol %
Halotano	0,38 Vol. %	1,12 Vol %	1,07 Vol %

Tabla 8. C.A.M._{Despertar}, C.A.M._{Intubación} y C.A.M._{B.A.R.} de los diferentes anestésicos inhalatorios.

En síntesis, los anestésicos inhalados tienen diferentes dosis efectivas, como son: la C.A.M._{50 %} o la D.E.₅₀, que es la dosis a la cual el 50% de los pacientes no se mueven con la incisión quirúrgica; la C.A.M._{95%} o D.E.₉₅, que es la dosis que produce inmovilidad en el 95% de los pacientes; la C.A.M._{Despertar} ó M.A.C._{awake}, que es la dosis que produce una pérdida de la conciencia en el 50% de los sujetos; y la C.A.M._{B.A.R.}, que es la dosis que produce un bloqueo de la respuesta neurovegetativa

frente a un estímulo doloroso. Algunos autores también han definido la dosis efectiva 50 para un estímulo traqueal, que es la concentración a la cual se observa la ausencia de tos o de oposición al estímulo que produce un tubo localizado dentro de la tráquea, la cual es útil para conocer la dosis necesaria para mantener a un paciente intubado sin estímulo quirúrgico o para hacer la higiene faríngea y traqueal en los pacientes que ya están intubados. Esta concentración previene el movimiento y la tos después de 1 minuto de la extubación traqueal; es decir, es la concentración en la cuál se previene el laringoespasma. Por ejemplo, en los niños entre 4 y 7 años, la C.A.M._{Extubación} del Desflurano es de 0,077 atmósferas, ó lo que es lo mismo 7,7%. En el mismo grupo de edad, la C.A.M._{Extubación} para el Sevoflurano y el Isoflurano es de 1.07% y de 0.87% respectivamente.

4.1.2. La C.A.M. y la presión barométrica.

Como ya se explicó anteriormente, el movimiento de los gases anestésicos entre los diferentes compartimientos del organismo depende de los gradientes de presión y no de los gradientes de concentración. Todos los anestésicos a una concentración dada ejercen una presión dentro del alvéolo que se expresa en mm Hg y que en últimas es la responsable del equilibrio o del movimiento de los anestésicos entre diferentes los compartimientos. Esto quiere decir que la dosis efectiva 50 de los anestésicos inhalados realmente debería ser expresada como una medida de presión (cm de H₂O, mm de mercurio, Atmósferas, Pascales o unidades Bar) y no como un medida de la concentración (Vol. %). Por ejemplo, al nivel del mar, la presión barométrica es de 760 mm Hg ó de 1 atmósfera; el Sevoflurano ejerce una presión parcial de 15,2 mm Hg, que es lo mismo que decir que ejerce una presión parcial que equivale al 2 % de 760 mm Hg ($760 \text{ mm Hg} \times 2 / 100 = 15,2 \text{ mm Hg}$). También se puede decir que el Sevoflurano a una concentración de 2 Vol. % ejerce una presión parcial de 0,002 atmósferas. La importancia de este concepto es que en términos prácticos, la presión parcial que debe ejercer el Sevoflurano para que se encuentre en estado de equilibrio es de 15, 2 mm Hg, sin importar a cual altura sobre el nivel del mar o presión

barométrica lo estemos administrando. Así pues, con 760 mm Hg esa presión representa el 2% de 760 mm Hg, pero si estoy en una ciudad que tiene una presión barométrica de 584 mm Hg (como Manizales-Caldas-Colombia) esos 15,2 mm Hg equivalen a una concentración de Sevofluorano del 2.6 % en la mezcla que ocupa el alvéolo ($15,2 \text{ mm Hg} \times 100 / 584 \text{ mm Hg} = 2.6 \%$). Lo anterior quiere decir que la C.A.M. del Sevofluorano en Manizales es de 2,6 Vol. %. Sin embargo, algunos autores no están de acuerdo con el anterior análisis porque ellos aseguran que los vaporizadores modernos además de ser termo-compensados también son baro-compensados. En la tabla 9 se muestra la C.A.M. de los diferentes anestésicos en atmósferas y la presión parcial que ejercen en estado de equilibrio en el alvéolo.

Anestésico	C.A.M. ₅₀ a una presión barométrica de 760 mm Hg o de 1 atmósfera, expresa en % de la PB	C.A.M. ₅₀ , expresada en atmósferas.	Presión parcial que ejercen en el alvéolo, en estado de equilibrio, expresada en mm Hg.
Desfluorano	6	0,06	45,6
Sevofluorano	1,58 - 2,05	0,0158-0,0205	15,2
Isofluorano	1,15	0,0115	8,74

Tabla 9. C.A.M. de los anestésicos expresados en porcentajes, en atmósferas y en mm Hg.

Capítulo cinco.

Efectos adversos de los anestésicos inhalados

Cuando se solicita a las autoridades sanitarias que aprueben un medicamento para comercializarlo, la demostración de su eficacia y la evaluación de su seguridad se basan generalmente en estudios con unos pocos miles de pacientes (promedio: 4.000). Bajo tales circunstancias, resulta difícil evaluar de manera profunda el perfil de seguridad de un medicamento. La tabla 10 muestra la probabilidad, según la F.D.A., de no observar eventos adversos de acuerdo con el número de pacientes que han sido tratados con dicho medicamento.

Número de Pacientes tratados	Probabilidad de no detectar una R.A.M.
500	95.1%
1000	90.5%
2500	77.9%
5000	60.7%
7500	47.2%
10.000	36.8%
15.000	22.3%
20.000	13.5%
25.000	8.2%
30.000	5.0%

Tabla 10. Probabilidad de no detectar eventos adversos, de acuerdo con el número de pacientes tratados con un medicamento.

Es por ello que para presentar un panorama comprensible sobre la seguridad clínica de un medicamento, es importante realizar una vigilancia cercana, especialmente durante los primeros años de su comercialización. Dicha vigilancia constituye una responsabilidad que debe ser compartida entre las autoridades sanitarias y los titulares del registro sanitario. En efecto, las reacciones adversas severas a medicamentos son responsables del 24% de las hospitalizaciones en los pacientes mayores de 70 años (19) y el manejo de las reacciones adversas severas a nivel cutáneo y la

hipersensibilidad con el uso de anticonvulsivantes esta asociada con altos costos directos (por cada paciente costó 3.128 dólares canadienses) (20).

La vigilancia de un medicamento (fármaco-vigilancia) depende en gran parte de la responsabilidad que demuestren los profesionales de la salud al reportar los eventos adversos y al establecer mecanismos preactivos para que los pacientes reciban la medicación ajustada a sus necesidades clínicas, en la dosis que corresponde a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible, para ellos y para la comunidad. Para que esta situación ideal se cumpla, se debe realizar una selección y prescripción racional, se debe dispensar el medicamento adecuadamente y se debe asegurar un consumo o una aplicación juiciosa del medicamento. Para prescribir racionalmente al paciente es indispensable elegir el medicamento que más le conviene, aplicar la dosis adecuada por el tiempo requerido y realizar el seguimiento de las posibles reacciones adversas; y, si ellas se presentan, intervenirlas. La dispensación adecuada incluye verificar que el medicamento que se está administrando es el que se prescribió, que está en perfecto estado de calidad, y no vencido, y que no se está tomando la dosis de un frasco falsificado o de un producto alterado. Además, se debe asegurar una vigilancia continua del perfil de seguridad de los medicamentos a través de reportes individuales, consulta de la literatura, estudios clínicos e información pre-clínica.

Un evento adverso es cualquier experiencia indeseable que le ocurre a un paciente o a un individuo mientras toma un medicamento, y puede o no estar relacionado con éste. Esto quiere decir que un evento adverso puede ser un signo, un síntoma, una enfermedad, un resultado de un laboratorio o una experiencia indeseable que le ocurre a un paciente después de recibir un medicamento, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento. Esta reacción adversa puede o no estar consignada en la información de producto. En este contexto, los factores que influyen en la aparición de un evento adverso son: falta de información por parte del fabricante, defectos del producto o del medicamento (impurezas), ingrediente activo o

metabolito que produce una reacción adversa medicamentosa, reacciones a los excipientes que se le añaden a las drogas para estabilizarlas, idiosincrasia del paciente, problemas con la administración, el almacenamiento, la dosificación y la prescripción del medicamento por parte del médico.

Con el Sevoflurano se pueden presentar algunas reacciones adversas medicamentosas, pero en general la mayoría de ellas pueden ser asumidas como un “*evento adverso no serio*”. Un evento adverso serio es aquel que puede dar como resultado la muerte, la hospitalización del paciente, una prolongación significativa de la incapacidad física o mental, una invalidez y una anormalidad congénita un defecto de nacimiento. En la práctica clínica los problemas más frecuentes son la presencia de la agitación psicomotora en los niños, la presencia de náusea y vómito postoperatorio, las anormalidades electroencefalográficas y los movimientos anormales.

5.1. AGITACIÓN PSICOMOTORA.

Con respecto a la agitación psicomotora, vale decir que este problema no es exclusivo del Sevoflurano ni es de reciente presentación, pues se describió por primera vez en la literatura en el año de 1961³ (hace 45 años) con el Halotano. Por otra parte, los resultados de los diferentes estudios que evalúan la incidencia de la agitación psicomotora en niños no son homogéneos, y ello quizás se deba a la diversidad de escalas para evaluar clínicamente su presentación. Por lo anterior, se han reportado incidencias que varían entre el 10% y el 67%. Además, en la literatura le han dado varias denominaciones al mismo cuadro clínico, pues lo han llamado agitación psicomotora, delirium postoperatorio o excitación postanestésica.

La definición que se ha sugerido para este trastorno es la siguiente: “la agitación psicomotora es un incidente crítico que consiste en un disturbio mental que se

³ Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic Excitement. *Anesthesiology* 1961; 22:667-673.

presenta inmediatamente después de la anestesia general en el paciente pediátrico. Se caracteriza por la presencia de alteraciones preceptuales, como alucinaciones, ilusiones o confusión de inicio súbito; es autolimitada y se acompaña de llanto, desorientación e hiperactividad motora involuntaria, que puede conducir a autolesiones”. En el momento, la escala más adecuada para su evaluación es la descrita por Nancy Sikich y colaboradores(22), la cual tiene un puntaje máximo de 20. Entre más alto el valor, mayor probabilidad de presentar el trastorno.

Tabla 11. Escala para evaluar el estado de agitación

CARACTERÍSTICA	PUNTAJE
1. El niño hace contacto con los ojos con quien lo cuida	4 = Nunca
2. Los movimientos del niño tienen un propósito	3 = Ocasionalmente
3. El niño es consciente de su alrededor	2 = Parcialmente
	1= Muy presente
	0 = Siempre presente
4. El niño esta inquieto	0 = Siempre presente
	1= Muy presente
	2 = Parcialmente
5. El niño esta inconsolable	3 = Ocasionalmente
	4 = Nunca

Se ha comprobado que existen algunos factores de riesgo para que se presente el trastorno. Voepel-Lewis y colaboradores reportaron algunos factores de riesgo independientes que se asocian con una mayor presencia de la agitación psicomotora. Ellos son: cirugía de otorrinolaringología, uso de Isoflurane y tiempo al despertar(23). Algunos estudios reportan que el fenómeno es más frecuente con el Sevoflurano que con el Halotano, pero otros no muestran diferencias. En otros estudios se ha reportado que el Desflurano tiene una incidencia entre el 50% y el 80%, más alta que el Halotano. En general, estos estudios tienen muchos factores de confusión, lo cual hace que pierdan validez interna. No obstante, la tendencia de la mayoría de los

estudios es que el fenómeno se presenta más con el Sevoflurano y con el Desflurano que con el Halotano. En cambio, cuando se utiliza el Sevoflurano durante la inducción y el Isoflurano o el Desflurano durante el mantenimiento, la agitación es menor(24).

En resumen, la agitación psicomotora se presenta luego de haber usado cualquiera de los anestésicos inhalatorios, sólo que la incidencia es diferente para cada agente. Es más frecuente en los niños y su severidad se mide con una escala que ha sido validada adecuadamente, la cual debe ser utilizada de manera sistemática para evitar confusiones entre el diagnóstico de agitación psicomotora y la presencia de dolor o de ansiedad por la separación de los padres.

La agitación psicomotora se puede prevenir con la administración preoperatoria, entre 15 y 30 minutos antes del procedimiento(25), de Midazolam por la vía oral a una dosis que oscila entre 0.5 mg/Kg y 0,75mg/Kg. No obstante, hay estudios que contradicen este manejo(26,27,28). Otra opción terapéutica para prevenir la agitación psicomotora es la administración de Fentanyl a 1 ó 2 mcg/kg 10 minutos antes de terminar la anestesia(29). La Dexmedetomidina, a dosis entre 0.3 mcg/kg y 1 mcg/kg por la vía intravenosa y administrada después de la inducción con Sevoflurano, puede disminuir del 37% al 10% y del 57% al 10% respectivamente la agitación(30,31).

Ahora, si se presenta la crisis, esta se puede manejar con el siguiente esquema:

- Opción A: Midazolam intravenoso.
 - a) **6 meses a 5 años:** 0.05 a 0.1 mg/kg/dosis cada 2-3 minutos (dosis máxima total de 6mg)
 - b) **6-12 años:** 0.025-0.5 mg/kg/dosis cada 2-3 minutos (dosis máxima total de 10mg)

- c) **Mayor de 12 años:** 0.5-2mg/dosis cada 2-3 minutos (dosis máxima total de 10 mg)
- Opción B: Opiodes:
 - a) **Fentanyl** 1-2 mcg/Kg. IV
- Opción C: Pequeñas dosis de hipnóticos:
 - a) **Ketamina:** 0.5 mg/Kg.
 - b) **Propofol:** 0.5 mg/Kg.

5.2. NAUSEAS Y VÓMITO POSTOPERATORIOS (N.V.P.O.)

Hoy se sabe que todos los anestésicos inhalados producen náusea y vómito postoperatorio y que no hay diferencias entre ellos (32) en la frecuencia de presentación. La incidencia reportada es alta, pues oscila entre el 25% y el 35%. No obstante, hay otros medicamentos que también pueden inducir las náuseas y el vómito postoperatorio, por lo que esta reacción no es exclusiva de los anestésicos inhalados. A pesar de ello, no se justifica la profilaxis rutinaria, pues actualmente sólo se recomienda el uso de la profilaxis en pacientes con alto riesgo de presentar náuseas y vómito postoperatorios.

En el contexto de la cirugía ambulatoria las consecuencias de las náuseas y de los vómitos tienen un impacto negativo más evidente, porque provocan una sensación displacentera y porque es difícil tratarlos después de que el paciente ha sido dado de alta. Las náuseas y los vómitos postoperatorios son una causa importante de retraso en el alta de los servicios ambulatorios, son un motivo frecuente de reingresos y además producen un aumento considerable de los gastos sanitarios. Apfel y colaboradores identificaron cuatro factores de riesgo primarios en los pacientes que recibieron una anestesia inhalatoria balanceada: sexo femenino, no fumadores, historia previa de N.V.P.O. o cinetosis, y uso de opioides. Con estos factores crearon un índice de riesgo de tal manera que la incidencia de N.V.P.O. con la presencia de ninguno, uno, dos, tres o cuatro de los factores de riesgo, sería aproximadamente

10%, 20%, 40%, 60% y 80% respectivamente (33). En los últimos años se han realizado distintos estudios que valoran otros factores de riesgo, como el ciclo menstrual y el índice de masa corporal. Sin embargo, las revisiones sistemáticas han demostrado una falta de impacto de éstos factores en la aparición de la náusea y el vómito postoperatorio (34).

5.3. ANORMALIDADES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS Y MOVIMIENTOS ANORMALES.

Se sospechó que el Sevoflurano era un epileptogeno potencial después del reporte de un caso de movimientos anormales en un niño sin epilepsia (35,36). En 1992, Haga y colaboradores reportaron movimientos anormales parecidos a las convulsiones en el 6% de 180 niños que habían recibido Sevoflurano a una concentración del 6% durante la inducción anestésica (37). Después de estos reportes comenzaron a publicarse cada día más estudios clínicos y paraclínicos que caracterizaban los movimientos anormales, la actividad epileptogena y las anomalías en los registros del encefalograma. Estos estudios establecieron que en efecto estas alteraciones eran atribuibles a una reacción adversa medicamentosa del Sevoflurano. En un estudio reciente de Benjamin Jullicat y Colaboradores, que fue publicado en la revista *Anesthesiology* (*Anesthesiology* 2007; 106:243–51), los autores encontraron cambios epileptiformes en el electroencefalograma del 30% de los pacientes cuando se realiza una inducción con Sevoflurano con prellenado previo del circuito (Sevoflurano 8% a un flujo de 8 litros/min.) e inducción con altas concentraciones según volumen corriente, según capacidad vital y con hiperventilación de los pacientes (ETCO_2 30 $\pm$ 2 mm Hg) para lograr rápidamente una concentración alveolar de 2 C.A.M.. En contraposición, encontraron una frecuencia del 10% cuando realizaban la inducción con prellenado del circuito e inducción con Sevoflurano al 8% con respiración espontánea (ETCO_2 40 $\pm$ 2 mm Hg) por 2 minutos para lograr y sostener una concentración alveolar equivalente a 1

C.A.M.. Sin embargo, esta última situación no mostró una diferencia significativa con respecto a las otras. Ellos observaron que la mayoría de alteraciones en el E.E.G. desaparecen después de la inducción, una vez que se estabiliza la captación y baja la concentración alveolar del Sevofluorano.

Los movimientos tónico-clónicos se pueden clasificar en dos tipos:

- **Agitación temprana en la inducción después de la pérdida del reflejo parpebral:** se caracteriza por movimientos descoordinados en las manos y en los pies, seguidos frecuentemente por hipertonía y por algún grado de obstrucción respiratoria. Tanto la hipertonía como la obstrucción ceden al profundizar la anestesia.
- **Movimientos localizados o generalizados que ocurren bajo anestesia profunda:** se presentan al final de la inducción y persisten mientras se mantenga este nivel de anestesia. Esta agitación motora se asocia con un incremento de la frecuencia cardiaca y con un aumento transitorio de la presión arterial. Se ha planteado que estos cambios pueden deberse a una breve disociación cortico-subcortical, la cual se

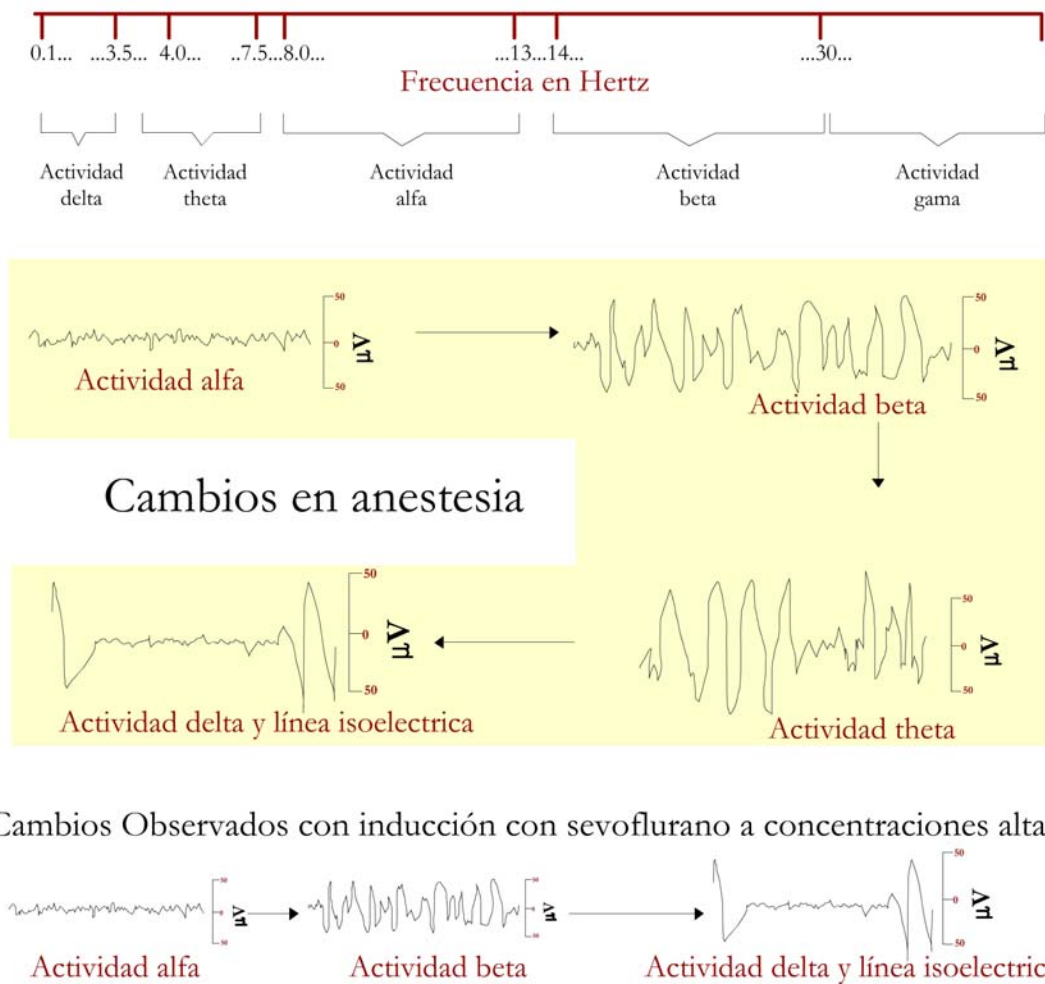
observa también con otros agentes anestésicos como el Propofol.

ONDA	FRECUENCIA (Hz)
Delta	0.1-3.5
Theta	4-7.5
Alfa	8-13
Beta	14-40
Gamma	+40

Tabla 12. Ondas cerebrales y frecuencias en Hertz.

Para comprender los fenómenos antes descritos, vale la pena recordar los tipos de ondas cerebrales y el comportamiento de la actividad cerebral durante la anestesia. Las ondas cerebrales tienen una intensidad que oscila entre 10 y 50 milivoltios y se clasifican con base en la frecuencia de su oscilación. En la tabla 12 se listan las diferentes ondas y su frecuencia. En la

persona conciente, el registro de las ondas electroencefalográficas se caracteriza por una actividad rápida irregular de baja frecuencia, con una dominancia de ondas con 13 Hz de frecuencia (ondas alfa 8-13 Hz).



Cambios Observados con inducción con sevoflurano a concentraciones altas

Figura 13. Espectro de las ondas con su respectiva frecuencia (parte superior) y registro de los cambios que suceden bajo anestesia general y durante la inducción anestésica con Sevoflurano en altas concentraciones. En el caso de la sedación, se observan ondas tipo beta (13-20 Hz); pero con anestesia profunda inicialmente se observan ondas con una frecuencia correspondiente a ondas theta (4-7.5) y luego por ondas delta (0.1-3.5) hasta que sólo se visualiza una línea isoelectrica. Es decir, en anestesia se pasa de ondas alfa, a ondas theta, luego a delta y finalmente a una línea isoelectrica. En inducción con Sevoflurano a altas concentraciones muestra un patrón similar al descrito pero con una excepción: cuando se pierde el reflejo parpebral, el electroencefalograma muestra un breve incremento de actividad beta (14-40), la cuál es seguido por ondas con una frecuencia de menos de 2Hz al final del segundo minuto de iniciada la inducción donde se acelera la predominancia de ondas delta (2-4 Hz); es decir, primero hay un efecto parecido cuando se aplican sedantes (aparición de ondas beta) y luego pasa directamente a ondas delta sin presentar las ondas theta, como sucede en el caso de una anestesia estándar.

La pérdida de la conciencia inducida por los agentes hipnóticos y la sedación con Benzodiazepinas produce cambios en las ondas cerebrales. En el caso de la sedación, se observan ondas tipo beta (13-20 Hz). Con la anestesia profunda, inicialmente se observan ondas con una frecuencia correspondiente a las ondas theta (4-7.5) y luego ondas delta (0.1-3.5) hasta que sólo visualiza una línea isoeleétrica durante la anestesia profunda. Es decir, en anestesia se pasa de ondas alfa, a ondas theta, luego a delta y finalmente a la línea isoeleétrica.

El registro electroencefalográfico durante la inducción y la anestesia profunda con el Sevoflurano muestra un patrón similar al descrito. Sin embargo, se han puntualizado algunas variaciones: cuando se realiza una inducción con Sevoflurano al 7% ó al 8% mezclado con oxígeno y óxido nítrico (50:50), una vez que se pierde el reflejo parpebral, entre 30 y 60 segundos después de haber empezado la inducción, el electroencefalograma muestra un breve incremento de actividad beta (14-40), que es seguida por ondas con una frecuencia de menos de 2Hz y al final del segundo minuto de iniciada la inducción se acelera la predominancia de las ondas delta (2-4 Hz) hasta que las pupilas están mióticas y centradas. Es decir, primero hay un efecto parecido al que sucede cuando se aplican sedantes (aparición de ondas beta) y luego se pasa directamente a ondas delta, sin presentar las ondas theta que se observan en una anestesia estándar. Estos fenómenos se observan con concentraciones de Sevoflurano de 2 C.A.M. Durante la anestesia profunda con Sevoflurano, también se pueden observar ondas delta (1-4 Hz) intercaladas con ondas semejantes a las que se presentan durante la actividad convulsiva (ondas en espiga) de diferente morfología, sin cambios ni signos clínicos.

Los cambios en los electroencefalogramas son más frecuentes en los niños que reciben medicamentos anticonvulsivantes y cuando se hiperventila el paciente, principalmente en pacientes con edades entre los 3 y los 12 años. En contraste, son menos frecuentes en los niños que se premedican con Benzodiazepinas (38).

Una hipótesis, que se apoya en la similitud entre la estructura molecular del Sevoflurano y el Enflurano, expone que el fenómeno es bifásico y que depende de la activación de los receptores NMDA, la cual es dosis dependiente. Pero, esta teoría no se ha podido comprobar hasta la fecha.

Un estudio reciente (39) identificó los principales factores de riesgo para la aparición de anomalías electroencefalográficas durante la inducción de la anestesia con Sevoflurano en pacientes no epilépticos. Los autores encontraron los siguientes factores de riesgo: *sexo femenino* (OR=12.6 con IC95% 1.46-13.5); *aparición más precoz de las ondas beta y delta cerebrales* que se visualizan en un electroencefalograma (OR=0.92 con IC95% 1.12-69); y una *concentración espirada alta de Sevoflurano* (OR=8.78 con IC95% 1.12-69). Entonces, se puede inferir que la actividad epileptiforme ocurre durante la anestesia profunda (con una concentración alveolar de 2 C.A.M.) y la frecuencia de movimientos anormales oscila entre 50-100%. La concentración alveolar de 2 C.A.M. se corresponde con una concentración de Sevoflurano en el cerebro de 3,5%. Por otra parte, una segunda hipótesis plantea que la aparición más precoz de las ondas beta y delta, sin presentarse previamente las ondas cerebrales theta, hecho que ha denominado “efecto bifásico del Sevoflurano” porque primero aumenta la actividad alfa y beta y luego las delta, sensibiliza el cerebro y facilita la aparición de los cambios epileptiformes. A pesar de todo lo anterior, los mecanismos epileptogénicos del Sevoflurano son poco conocidos y hay muchas controversias. Por otra parte, no se han reportado secuelas neurológicas ni otro tipo de morbilidad asociada con estos fenómenos. Además, se les contrapone la alta seguridad y la estabilidad cardiovascular que hacen que estas alteraciones carezcan de relevancia frente a los resultados de la anestesia. No obstante, para evitar esta reacción adversa, se deben tomar las siguientes precauciones:

1. Administrar premedicación con Midazolam, principalmente en los niños.
2. Utilizar narcóticos durante la inducción, para disminuir la concentración anestésica del Sevoflurano por debajo de 1,5 C.A.M.

3. Evitar la hipocapnia, especialmente en pacientes jóvenes.
4. Evitar el uso de concentraciones de Sevoflurano por encima de 1,5 C.A.M. durante la inducción en mujeres menores de 40 años, caso en el cual se puede utilizar la inducción secuencial sin hiperventilar al paciente para lograr una ETCO₂ de 40+/- 2 mm Hg y una concentración alveolar de Sevoflurano por debajo de 1,5 C.A.M.

Finalmente, desde el punto de vista de la fármaco-vigilancia, el Sevoflurano se puede considerar un medicamento seguro por las siguientes razones:

1. **Tiene unas propiedades físico-químicas apropiadas.** Su bajo coeficiente sangre:gas (0,63-0,67) garantiza una inducción y una recuperación rápida. Su buen olor no irrita las vías aéreas y permite usarlo tanto para la inducción inhalatoria como para el mantenimiento (técnica llamada VIMA), lo cual es muy útil en la anestesia pediátrica y en los adultos que tienen dificultades para canalizarles una vena o un gran temor a las inyecciones.
2. **Ofrece una gran estabilidad hemodinámica.** El Sevoflurano permite aumentar la concentración inhalada hasta obtener la profundidad anestésica necesaria sin producir cambios importantes en la tensión arterial o en la frecuencia del pulso. Esta estabilidad hemodinámica garantiza que el estado cardiovascular no va a estar comprometido durante la anestesia, especialmente cuando se necesita una mayor profundidad anestésica, porque el paciente no presenta hipotensión arterial severa ni bradicardia o taquicardia, que es la más comprometedora porque disminuye el tiempo diastólico y esto afecta el tiempo de llenado coronario hasta un nivel que llegue a afectar la irrigación miocárdica.
3. **Tiene un efecto cardioprotector.** El efecto protector del Sevoflurano contra el daño isquémico le permite al anestesiólogo manejar mejor al del

paciente con factores de riesgo para complicaciones cardiovasculares perioperatorias, porque el área de infarto, en caso de presentarse, va a ser menor, debido a la reducción de los efectos dañinos que causa el fenómeno de la reperfusión. Aunque el efecto protector del daño isquémico ha sido descrito con todos los agentes anestésico inhalados, se ha visto que este efecto es más acentuado después del uso del Sevoflurano que de cualquiera otro agente, inhalado o intravenoso.

4. **Tiene un efecto de neuroprotección.** El flujo en la arteria cerebral media se mantiene constante a pesar de que se administren diversas dosis de Sevoflurano, lo cual sugiere que este agente tiene un buen perfil hemodinámico cerebral, apropiado para ser usado en neuroanestesia. Por otra parte, Pape y colaboradores demostraron un efecto protector del Sevoflurano después de diversos tiempos de isquemia, pues ellos observaron una disminución significativa de la apoptosis celular.

5.4. OTROS EFECTOS.

El efecto de los agentes anestésicos inhalados no es selectivo sobre el cerebro, sino que ellos actúan sobre las membranas de todas las células excitables; de tal forma que sus efectos se manifiestan sobre todos los órganos del cuerpo.

Sistema nervioso central.

A medida que aumenta la profundidad anestésica ocurren cambios en el electroencefalograma de superficie, cambiando la actividad de ondas rápidas de bajo voltaje por ondas lentas de mayor voltaje, hasta supresión total de la actividad, si la anestesia es demasiado profunda. El consumo metabólico cerebral de oxígeno es reducido, y el flujo sanguíneo es aumentado en mayor o menor proporción de acuerdo al agente anestésico y a su concentración:

Halotano mayor que el enflurano, mayor que el isoflurano, igual al desflurano e igual al sevoflurano. Lo que quiere decir que en equipotentes dosis el Halotano producen el mayor aumento del flujo sanguíneo cerebral.

Sistema respiratorio.

Los agentes inhalatorios modifican tanto la frecuencia como la profundidad anestésica, en general produciendo una disminución de los volúmenes respiratorios y aumentando la frecuencia respiratoria. Sabemos que el diafragma es responsable del 60% del intercambio normal de la ventilación pulmonar y los músculos intercostales y accesorios de la respiración del otro 40%. A medida que aumenta la profundidad anestésica, (y es más notorio en niños y adolescentes) se pierde la función intercostal. La pérdida de volúmenes respiratorios genera un aumento de la presión parcial de CO₂, no contrarestando puesto que todos los anestésicos deprimen la reacción ventilatoria al dióxido de carbono (aumento del volumen minuto respiratorio en respuesta a incrementos de la presión arterial de CO₂). Los agentes inhalados reducen la resistencia de las vías respiratorias por ser potentes broncodilatadores en forma dosis dependiente.

Sistema cardiocirculatorio.

En general, los efectos clínicos sobre el sistema circulatorio son más muy importantes, y generalmente son perjudiciales para el paciente. El halotano es el agente que tiene los efectos adversos cardiovasculares más marcados; la reducción de la presión arterial que ocasiona el halotano se debe principalmente a una disminución en la fuerza con la cual el corazón se contrae, mientras que la reducción en la presión arterial que ocasionan el isoflurano, el desflurano y el sevoflurano se debe fundamentalmente a la reducción en el estado basal de los vasos sanguíneos.

Aún a concentraciones bajas, el isoflurano y el desflurano incrementan la frecuencia cardiaca porque ellos activan el sistema nervioso autónomo. El aumento de la frecuencia cardiaca compensa la disminución que ellos ocasionan en fuerza de la contracción y por este motivo finalmente la cantidad de sangre que llega a los

tejidos no cambia; en cambio, con el halotano y con el sevoflurano a bajas concentraciones, este efecto de estímulo del sistema nervioso autónomo no se observa, posiblemente porque ellos no huelen tan mal como los primeros, pues se ha encontrado una correlación directa entre la acritud y la activación del sistema nervioso autónomo; en consecuencia, el halotano y el sevoflurano disminuyen la frecuencia de los latidos del corazón y el flujo de sangre que llega a los tejidos en una proporción que es directamente proporcionales a la dosis. Por otra parte, normalmente la disminución en la presión desencadena unos reflejos que aumentan la frecuencia del corazón, pero con el halotano no se aumenta la frecuencia, a pesar de que la presión arterial disminuya, porque los reflejos son anulados por efectos muy marcados sobre el mismo corazón. Todos estos cambios favorecen la aparición de alteraciones en el ritmo cardíaco que pueden terminar en un colapso circulatorio o en la muerte.

Músculo esquelético.

Por una parte todos los agentes anestésicos inhalatorios potencian las acciones de los relajantes del músculo esquelético y por otra tienen propiedades relajantes propias de una manera dosis dependiente. El isoflurane y el enflurane potencian el bloqueo en mayor proporción que los otros halogenados.

Músculo uterino.

Los anestésicos inhalatorios producen relajación del músculo uterino de una manera dosis dependiente, que puede progresar a una atonía uterina. En parte esta relajación puede ser antagonizada por oxitócicos administrados por ejemplo en infusión. La anestesia para cesárea debe ser balanceada, utilizando otros medicamentos por vía intravenosa además de los agentes inhalados.

Se consideran aceptables concentraciones de hasta de 0.5% de halotano, 0.75% de isoflurane y 1.0% de enflurane durante una cesárea. (40, 41, 42,43).

Capítulo seis.

Técnicas anestésicas

6.1. INDUCCIÓN, INTUBACIÓN Y MANTENIMIENTO CON BAJOS FLUJOS CON SEVOFLURANE EN ADULTOS

6.1.1 Introducción.

La inducción inhalatoria perdió popularidad hace varias décadas por el advenimiento de los agentes inductores intravenosos; por la lenta absorción, distribución y alta toxicidad de los agentes anestésicos inhalados disponibles hasta entonces, lo que hacía la inducción inhalatoria desagradable para el paciente y el anesthesiólogo, y la presencia frecuente de tos, excitación prolongada y laringoespasma. La llegada del halotano permitió la inducción inhalatoria en anestesia pediátrica pero sus propiedades físico-químicas y su farmacocinética lo impidieron en adultos. No obstante, en la actualidad el sevoflurane por su perfil farmacológico hace posible nuevamente la inducción inhalatoria de alta calidad en el paciente adulto, y equiparable a la producida por agentes anestésicos intravenosos.

Es interesante recordar que la practica de la anestesia general, en el ámbito histórico se mueve en forma de péndulo: hace más de 100 años en su inicio, la anestesia era solo inhalada, luego por el descubrimiento y fabricación de drogas intravenosas se usaba con mucha frecuencia la inducción anestésica intravenosa y el mantenimiento con anestésicos volátiles, luego pasa al polo opuesto del péndulo, se populariza el uso de la anestesia total intravenosa (TIVA); finalmente, en la actualidad regresa a su polo de hace 100 años porque nuevamente la anestesia inhalatoria comienza a ser una técnica efectiva, rápida, costo efectiva y segura. Sin embargo, muchos anesthesiólogos aún no utilizan la inducción inhalatoria en adultos y solo la reservan para la población pediátrica y para el mantenimiento anestésico en adultos y niños por el riesgo para la

salud, por la contaminación que producen los anestésicos volátiles en las salas de cirugía, y quizás por los costos de esta cuando se administra con flujos altos.

Pero, el Comité de Salud Ocupacional de la ASA. (Sociedad Americana de Anestesiología) basado en varios estudios informó a mediados del año 1999, que no existen evidencias de riesgos en la salud del personal expuesto crónicamente a residuos de este agente, incluyendo el embarazo y que los niveles de contaminación no superaron los límites sugeridos en distintos países por sus organismos de seguridad ocupacional. Por otra parte, existen actualmente varios recursos de probada eficacia, cuya puesta en práctica logran evitar y reducir la contaminación a niveles muy inferiores a los establecidos, disminuir el consumo de los anestésicos volátiles, y en caso de realizar inducciones en adultos o niños disminuir la salida al ambiente de la sala quirúrgica, ellos son:

Primero, control y mantenimiento periódico de las máquinas de anestesia y sus circuitos.

Segundo, derivación al exterior de los residuos de gases contaminantes. Las máquinas de anestesia y sus circuitos cuentan con una salida para gases, con derivaciones o sistemas de evacuación que pueden conectarse a conductos especialmente diseñados, a los sistemas de aspiración central o los de extracción de los equipos de aire acondicionado.

Tercero, sistemas de aireación adecuada en las salas de cirugía que si tienen los adecuados requerimientos técnicos logran por si solos mantener los niveles de contaminación por debajo de los límites sugeridos.

Cuarto, el uso del conector SIBI "*Single Breath Induction*". El conector SIBI fue diseñado por Ventitech Medical Devices Inc especialmente para la inducción de anestesia por inhalación y más específicamente para la inducción en una sola respiración o la inducción por inhalación según capacidad vital; este permite la preoxigenación del paciente mientras se ceba el circuito anestésico, reduce las fugas de gas anestésico al quirófano, es reusable y es de bajo costo.

Finalmente, utilización de bajos flujos de gases fresco. Cook y colaboradores proponen emplear el término de Flujos Bajos para cifras de flujo menores a la ventilación alveolar por minuto del paciente; más recientemente se acepta como “la anestesia realizada con el mínimo flujo de gas fresco que permite una re-inhalación segura”. Baker (1994) propuso la siguiente clasificación, con el fin de aclarar los términos empleados en la literatura para denominar los flujos:

FLUJOS	RANGOS
Flujo Metabólico	Aproximadamente 250 ml / min.
Flujos Mínimos	250 - 500 ml / min.
Flujos Bajos	500 - 1000 ml / min.
Flujos Medios	1 - 2 l / min.
Flujos Altos.	2-4 l / min.
Flujos Muy Altos.	> 4 l / min.

Tabla 13. Rango de los flujos utilizados en anestesia.

La utilización de flujos bajos disminuye notoriamente los costos al disminuir el consumo de agentes volátiles y de oxígeno, disminuye la toxicidad que puede producir la inhalación crónica de los gases anestésicos en el personal que labora en la sala de cirugía, y disminuye la morbilidad postoperatoria de la vía aérea porque proporciona gases húmedos y calientes.

A pesar de estas ventajas, muchos anestesiólogos aún creen que esta técnica puede producir hipoxia o hipercapnia, que se puede infradosificar el agente volátil, y que facilita la acumulación de productos de degradación potencialmente tóxicos en el circuito respiratorio. A fin de que, se popularice el uso de flujos bajos por sus beneficios se hace necesario aclarar lo siguiente:

En primer lugar, la cal sodada seca y la cal de hidróxido de bario hacen que el desflurano, el Isoflurano y el Enflurano produzcan monóxido de carbono durante su degradación, con la consiguiente formación de carboxihemoglobina; sin embargo, este hecho es relativamente infrecuente si se utiliza el uso de la cal sodada seca.

Wissing, mediante un trabajo experimental, demostró que los agentes volátiles que más producen monóxido de carbono en su orden son: desflurano, Enflurano, Isoflurano, y en menor proporción el Sevoflurano y el halotano. Además demostró que después de la segunda hora de anestesia la producción de monóxido de carbono se suspende, a pesar de continuar con el mismo flujo de gas anestésico, y que la concentración en el circuito respiratorio baja a cero o cerca de cero en todos los casos. Esto implica que alguna sustancia o algo que se requiere para que continuase la reacción, comienza a agotarse; por esto existe una inconsistencia entre los hallazgos de laboratorio y la experiencia clínica.

En segundo lugar, el sevoflurane por la acción de la cal sodada y del hidróxido de bario se degrada a un Haloalqueno que ha sido llamado “Compuesto A”. Las concentraciones elevadas de este compuesto provocan nefrotoxicidad en los túbulos proximales de los riñones de las ratas. Sin embargo, con las publicaciones actuales se puede afirmar que hasta el momento no se ha demostrado en forma real la nefrotoxicidad en humanos. A pesar de lo anterior, es prudente recomendar que cuando se utilice sevoflurane con flujos bajos se debe abrir el circuito de anestesia cada 2 horas porque ha medida que aumenta el tiempo quirúrgico, hay más posibilidad que se forme el compuesto A.

En tercer lugar, para evitar la Hipoxemia se deben revisar con frecuencia los flujómetros de la máquina de anestesia y tener analizador de oxígeno, más si se usa óxido nitroso en la técnica.

Para concluir, el Desflurane y sevoflurane tienen propiedades fisicoquímicas que los hacen más adecuados para administrar anestesia con flujos bajos; En particular, el sevoflurane tiene una purgencia menor que lo hacen además ideal para realizar inducción inhalatoria tanto en niños como en adultos (44,45,46,47).

6.1.2. Técnica de inducción, intubación, mantenimiento con sevoflurane en paciente adulto.

La técnica que se expondrá a continuación es el resultado de integrar los nuevos conocimientos y técnicas descritas en la literatura: las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del sevoflurane, la técnica de inducción “por inducción por inhalación según capacidad vital”, el uso del conector SIBI y el uso del flujo bajo.

La técnica tiene los siguientes beneficios: La inducción inhalatoria con Sevoflurane permite la intubación endotraqueal en el adulto sin la utilización de relajantes neuromusculares, es posible utilizarla en cualquier grupo etáreo, reduce significativamente el consumo del anestésico, elimina por completa la necesidad de utilizar relajantes neuromusculares, es rápida y muy bien aceptada por el paciente si se presenta alguna situación no deseada que obligue a interrumpir el procedimiento, permite una rápida recuperación del nivel anestésico, elimina los potenciales estados de conciencia y “recuerdos intraoperatorios” al no utilizar relajantes neuromusculares, evita las dificultades inherentes a la utilización de los relajantes neuromusculares, disminuye los cambios hemodinámicos con la IET, logra una recuperación rápida, previsible y confiable de las funciones cognoscitivas, sensoriales y motoras, permite cuando es necesario la canalización venosa posterior a la pérdida de conocimiento, dependiendo del tipo de cirugía puede ser costo efectiva en especial en cirugía ambulatoria.

La técnica se describe con el sevoflurane porque es el único halogenado con el que se puede efectuar sobrepresión anestésica con la técnica de inducción por inhalación según capacidad vital por su olor no purgente y mejor tolerancia por la vía aérea, y así lograr una rápida segura y placentera inducción inhalatoria y rescate de mantenimiento en niños y adultos. Otras ventajas son: su baja solubilidad, su mínima toxicidad y metabolismo, su estabilidad hemodinámica, y su potencia.

**TÉCNICA DE INDUCCIÓN, INTUBACIÓN Y MANTENIMIENTO CON FLUJOS BAJOS
CON SEVOFLURANE EN ADULTOS: FUNDAMENTOS Y BENEFICIOS**



Figura 14. La técnica es el resultado de integrar los nuevos conocimientos y técnicas descritas en la literatura: las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del sevoflurano, la técnica de inducción “por inducción por inhalación según capacidad vital”, el uso del conector SIBI y el uso del flujo bajo. La técnica se muestra en el cuadro de la mitad, y los beneficios de ella en el cuadro de la derecha.

Para que la inducción inhalatoria en el paciente adulto sea efectiva y rápida, deben seguirse ciertos pasos, que incluyen; monitorización del paciente, explicación de la técnica al paciente, pre oxigenación del paciente, saturación del circuito respiratorio y por último la inducción en sí, seguida por el mantenimiento anestésico.

6.1.2.1. Pre oxigenación del paciente y saturación del circuito respiratorio.

En la figura 15 se ilustran los componentes del conector SIBI, que es necesario para realizar la técnica adecuadamente. Antes de preparar el conector para la preoxigenación y el prellenado del circuito se debe inspeccionar la integridad de este por inspección visual para asegurarse de que sus componentes están limpios, intactos y libres de cualquier cuerpo extraño.

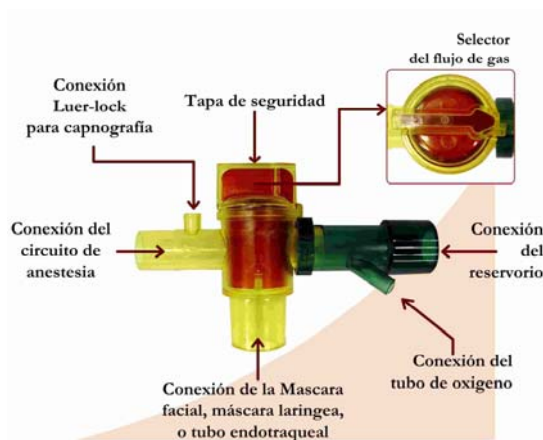
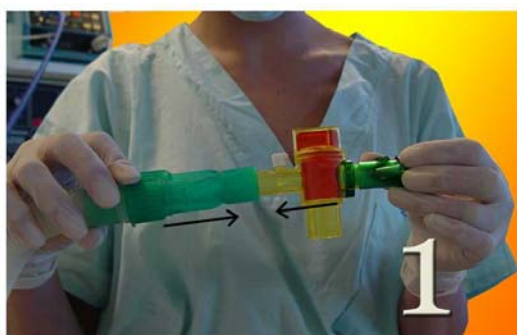


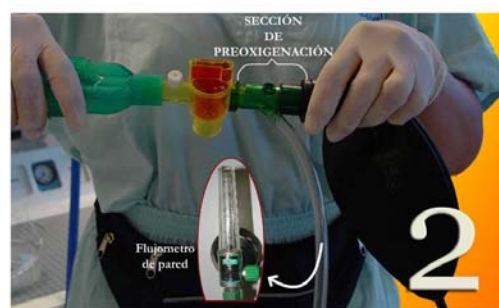
Figura 15. Componentes del conector SIBI. El conector SIBI. Fue diseñado por Ventitech Medical Devices Inc especialmente para la inducción de anestesia por inhalación y más específicamente para la inducción en una sola respiración o la inducción por inhalación según capacidad vital; este permite la preoxigenación del paciente mientras se ceba el circuito anestésico, reduce las fugas de gas anestésico al quirófano, es reusable y es de bajo costo.

Inicialmente se debe montar el conector en el circuito anestésico (figura 16); este debe quedar completamente fijo y hermético. Luego fije la bolsa reservorio y el tubo de oxígeno a la sección de preoxigenación del conector. El tubo de oxígeno se enchufa a la salida secundaria de oxígeno del equipo de anestesia (figura 17), al sistema de conducciones de oxígeno del hospital o a un cilindro de oxígeno.



Monte el conector en el circuito anestésico

Figura 16.



Fije la bolsa reservorio de oxígeno y el tubo a la sección de preoxigenación del conector

Figura 17.

Luego se debe retirar la tapa de seguridad para movilizar el selector a la posición 6:00 (reloj imaginario). La punta de la flecha debe rotarse entre la posición 12:00 a la posición 6:00 pasando por las 9:00, nunca por las 3:00; de esta manera el circuito queda aislado para realizar el prellenado mientras se realiza la preoxigenación del paciente a través de la sección de oxigenación, estas maniobras se muestran en las figuras 18 y 19.



Figura 18.

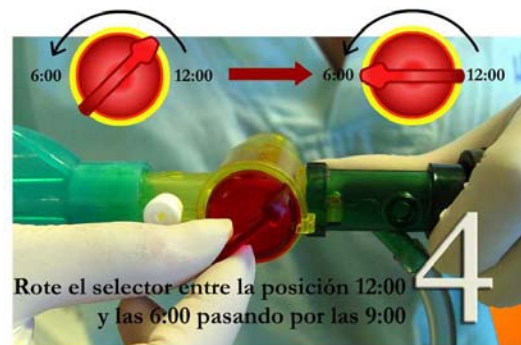


Figura 19.

Luego se realiza la saturación del circuito respiratorio por dos minutos, de la siguiente manera: se lleva el dial del vaporizador a 8% y se ajusta un flujo de gases frescos a 4 litros por minuto. Los gases frescos pueden estar compuestos por oxígeno al 100% hasta oxígeno al 25% y Oxido Nitroso al 75% dependiendo de la preferencia del anestesiólogo y la altura a nivel del mar en la cual trabaje. Mientras se realiza la saturación o prellenado del circuito aislado y sellado por el conector SIBI, en forma simultanea se inicia la preoxigenación del paciente administrando oxígeno al 100% con mascara facial durante dos minutos, lo cual provoca un buen nivel de desnitrogenización, acumulando así una gran cantidad de oxígeno en el organismo, como reserva en caso de alguna eventualidad. En algunos casos se recomienda que el paciente sostenga la mascara para que se familiarice con esta y simultáneamente puede practicar la maniobra de inspiración forzada que se explica posteriormente. Los pasos descritos se ilustran en las figuras 20 y 21. Mientras se oxigena el paciente, el

circuito se está saturando con los gases anestésicos; mientras tanto, se procura hacer circular esta mezcla anestésica por todo el circuito realizando compresiones periódicas del balón reservorio, con el fin de igualar la concentración del Sevoflurano dentro del circuito como se observa en la figura 23. Mientras se realiza este procedimiento la válvula de escape APL debe permanecer parcialmente abierta y conectada a un sistema de evacuación activa de gases para evitar la contaminación de la sala de cirugía.



Ajuste el flujo de gases frescos a 4 litros por minuto



Gire el dial del vaporizador al 8%



Figura 21.



Haga circular esta mezcla anestésica por todo el circuito realizando compresiones periódicas del balón reservorio

Figura 22.

Para observar los cambios que ocurren en el circuito, los alvéolos y los tejidos realizaremos el ejercicio con un paciente de 70 Kgrs de peso, un gasto cardíaco de 5 litros por minuto y una ventilación alveolar de 5 litros / minuto; además, simularemos los diferentes cambios farmacocinéticos en el software GAS-MAN. Este es un excelente simulador de anestesia inhalatoria que reproduce fielmente la farmacocinética de estos agentes y nos permite apreciar gráficamente la absorción,

distribución y eliminación del sevoflurano durante esta técnica. Podemos observar en el gráfico de la figura 16 que durante los primeros 2 minutos la concentración inspirada de sevoflurano en el circuito, al cabo de este tiempo supera el 5% (48,49,50).

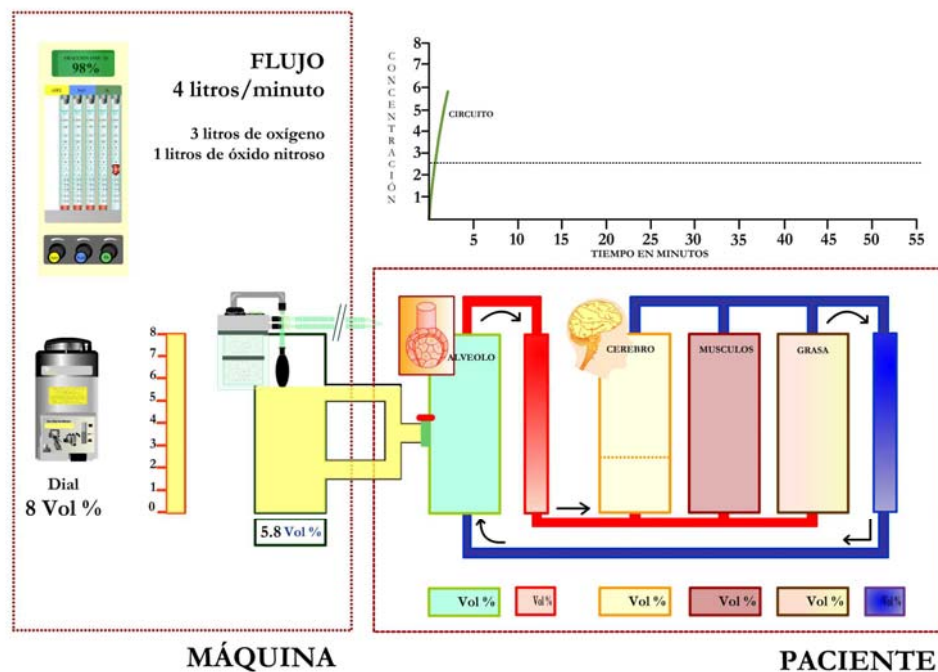


Figura 23. Cambios en la concentración de sevoflurano en el circuito al finalizar la saturación del circuito. Los componentes de la máquina de anestesia se representan en el cuadro punteado del lado izquierdo, los compartimientos farmacocinéticos del organismo en el cuadro punteado del lado derecho, la curva de la concentración en el tiempo en el circuito, el alveolo y los tejidos se representa arriba y a la derecha. La figura muestra que con la maniobra para saturar el circuito se logra una concentración de 5.8% de sevoflurano. La línea punteada de la curva y la línea punteada del compartimiento cerebral representa el CAM_{95%}.

6.1.2.2. Inducción con sevoflurano.

Para realizar la inducción inhalatoria existen varios métodos descritos, pero el más efectivo en cuanto a velocidad y calidad es la inducción por inhalación según

capacidad vital o Inducción a capacidad vital Retenida. Esta técnica se realiza de la siguiente manera:

Se instruye al paciente para que realice una espiración máxima (exhale al máximo el aire de sus pulmones), con lo cual conservara solo el volumen residual, en ese momento se coloca la máscara facial conectada al circuito respiratorio, manteniendo la misma mezcla inhalatoria de la saturación del circuito respiratorio, se moviliza el selector a la posición 12:00 (reloj imaginario). La punta de la flecha debe rotarse 180 grados pasando por la posición de las 9:00, nunca por las 3:00; de esta manera el circuito queda comunicado con la mascara del paciente, esta maniobra se ilustra en la figura 24.

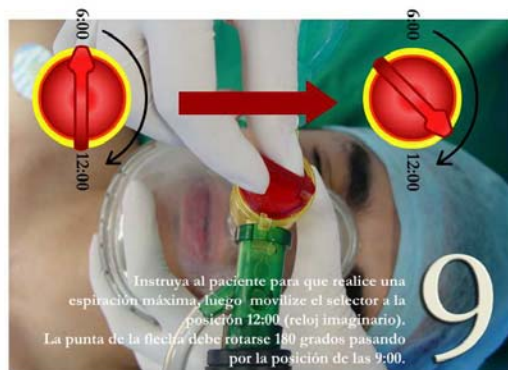


Figura 24.



Figura 25.



Figura 26.

Cuando el conector está en la ubicación adecuada, es decir que permite la comunicación entre el circuito y la vía aérea, se le pide se le pide al paciente que realice una inspiración máxima (inspire lo mas profundo posible), reteniendo este volumen inspirado lo mas que pueda. Para esta maniobra que es sencilla y fácilmente aceptada por los pacientes es recomendable el ejercicio de su práctica durante la preoxigenación. Luego coloque la tapa de seguridad, si esta ajusta adecuadamente, el circuito anestésico con seguridad está en comunicación con la vía aérea del paciente (figura 25, 26). Con la primera inspiración profunda se presenta perdida de conciencia en el 59% de los pacientes, si esto no ocurre se continua en contacto verbal con el paciente haciendo que repita la maniobra de inspiración profunda. Según nuestra experiencia con tres respiraciones profundas más del 95% de los pacientes presentan perdida de conciencia. La retención del volumen inspiratorio luego de una inspiración máxima, genera un aumento de la presión alveolar de fin de inspiración, lo cual incrementa la difusión alveolo sangre del agente anestésico inhalado.

Los cambios en las concentraciones de los compartimientos se ilustran en la figura 27 donde se representa en el GASMAN el paciente antes mencionado.

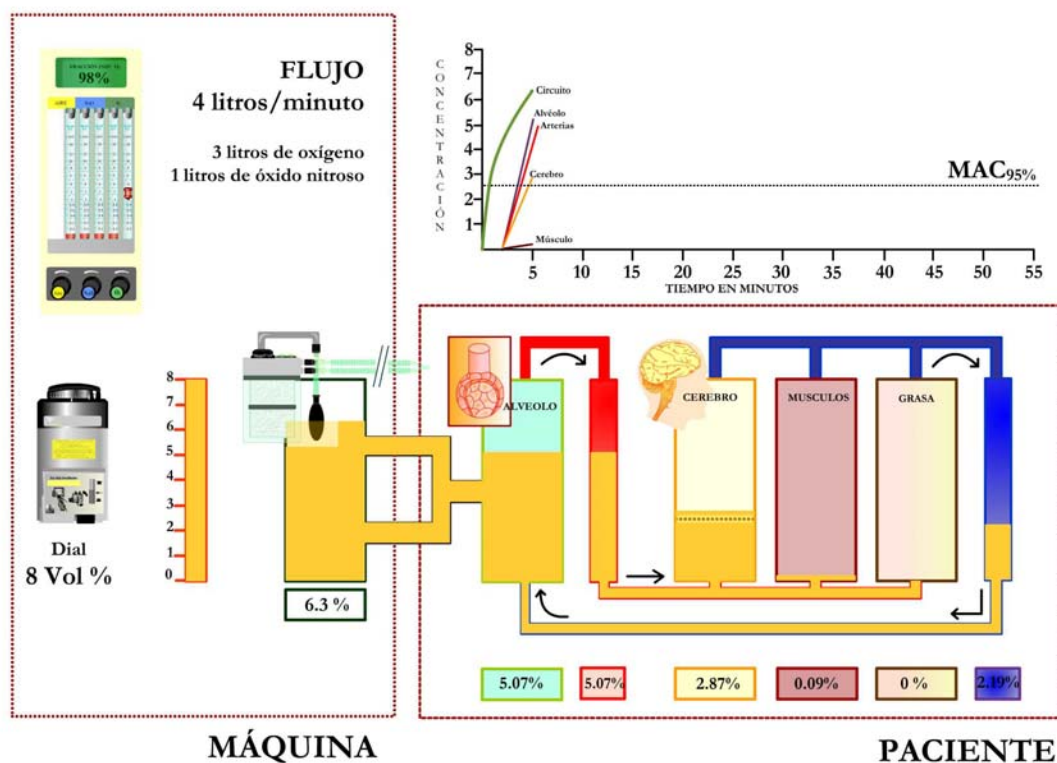


Figura 27. Cambios en la concentración de sevoflurano en el circuito y compartimentos corporales al finalizar la inducción con capacidad vital retenida. La figura muestra que a los 3 minutos con este tipo de inducción las concentraciones en el cerebro muestran que el paciente está en un plano anestésico adecuado y puede realizarse la permeabilización de la vía aérea con máscara laríngea o tubo endotraqueal. Recuerde que el CAM-intubación para el sevoflurano es de 4.52 % y el CAM-bar es de 4.15%. La simulación muestra una concentración alveolar de 5.07%.

Continuando la ventilación del paciente con esta concentración, al cabo de 3 a 5 minutos el paciente estará en un plano anestésico adecuado, con relajación de la musculatura buco faríngea y laríngea que permite manipular la vía aérea inclusive para realizar la intubación endotraqueal sin la necesidad de relajantes neuromusculares. La colocación de la máscara laríngea puede lograrse a partir de los dos a tres minutos.

Antes de permeabilizar la vía aérea se debe girar el selector de la 12:00 a las 6:00 para que el circuito nuevamente quede aislado del paciente y del medio ambiente. Luego se disminuye el flujo de gases a 1 litro por minuto de oxígeno, y la

concentración del dial al 3,5%. Luego se retira el circuito del paciente y después se coloca la mascaralaringea o el se realiza la intubación endotraqueal. Estas maniobras se representan en las figuras 28, 29, 30.

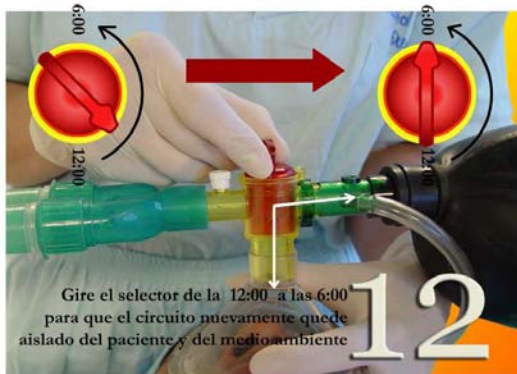


Figura 28.



Figura 29.



Figura 30.

Luego de permeabilizar la vía aérea se retira la sección de preoxigenación del conector, se conecta el circuito con el conector al paciente y se gira nuevamente el selector de las 6:00 a las 12:00, finalmente se coloca la tapa de seguridad. Si ajusta adecuadamente con toda seguridad el circuito está comunicado con la vía aérea del paciente. Estas maniobras se ilustran en las figuras 31, 32.

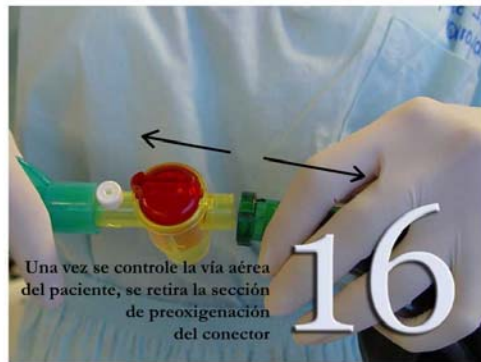


Figura 30.

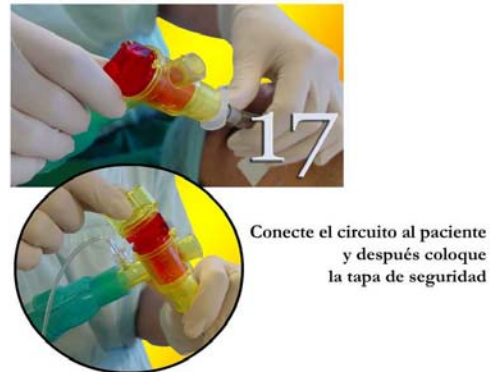


Figura 31.

6.1.2.3. Otras técnicas de inducción inhalatoria.

6.1.2.3.1. Inducción Tradicional con respiración normal: Se inicia colocando la mascara facial al paciente quien respira normalmente, con un flujo de gases frescos de 4 litros por minuto, se abre el vaporizador lentamente, incrementando la fracción inspirada del sevoflurane a razón de 0,5% cada dos ciclos respiratorios. Esta técnica de inducción inhalatoria es poco efectiva, pues es muy prolongada y se observa excitación prolongada y tos hasta en un 30% de los paciente.

6.1.2.3.2. Inducción de alta concentración con respiración normal: Esta técnica se realiza administrando concentraciones de Sevoflurane entre el 6 y el 8% desde el inicio, con flujo de gases frescos entre 4 y 6 litros por minuto con o sin Oxido Nitroso, con el paciente respirando normalmente. Una vez alcanzada la perdida de conciencia se disminuye la concentración de sevoflurane.

6.1.2.3.3. Inducción en tres secuencias de capacidad vital: Se logra utilizando la técnica anterior pero instruyendo al paciente para que realice tres secuencias de capacidad vital sin retener la respiración. En esta técnica no se realiza la saturación previa del circuito respiratorio.

En la practica, el anestesiólogo debe evaluar cada técnica, y según sus preferencias y habilidades y características de cada paciente ir adaptando la técnica según las necesidades.

6.1.2.3. Mantenimiento anestésico.

Una vez intubado el paciente o colocada la mascara laríngea y conectado al circuito respiratorio, se deja la concentración de sevoflurano a la equivalente al CAM quirúrgico, con un flujo de gases frescos no menor de 1 litro por minuto, preferiblemente con oxígeno al 100% y se monitoriza la fracción inspirada de oxígeno, de gases anestésicos y capnografía. Es recomendable ventilar al paciente mecánica o manualmente y no dejarlo en respiración espontánea.

La concentración alveolar alcanzada durante la inducción se nivelara a la CAM quirúrgica más o menos a los 30 a 40 minutos. Es importante recordar que el plano anestésico es fácil y rápidamente modificable utilizando el dial del vaporizador desde 0% hasta 8%. En la figura 32 se ilustran las diferentes concentraciones a los 30 minutos de iniciada la técnica, una vez más con las resultantes de la simulación en el GASMAN.

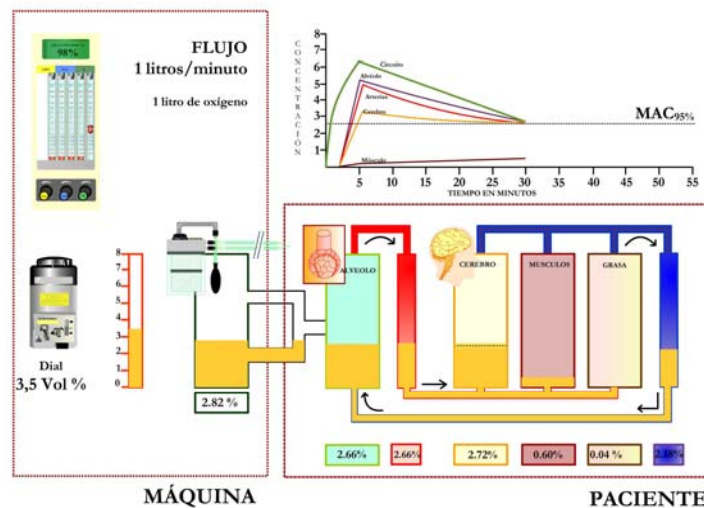


Figura 32. Cambios en la concentración de sevoflurano en el circuito y compartimentos corporales a los treinta (30) minutos de haber iniciado con la preoxigenación. Observe que la concentración alveolar y la cerebral están siempre por encima del CAM_{95%}.

6.1.2.4. Recuperación

Al cerrar el vaporizador estando este en un CAM quirúrgico, el comienzo de la recuperación (rechazo al tubo endotraqueal, movimientos, apertura de ojos) se produce más o menos a los 10 minutos alcanzando una concentración espirada equivalente a 0,33 lo que se conoce como la CAM de despertar. Este tiempo se puede acortar si hiperventila el paciente con un circuito semiabierto utilizando un flujo de gases frescos entre 8 y 10 litros por minuto, lo que nos permite acelerar el lavado alveolar invirtiendo los gradientes del anestésico en tejido- sangre y sangre –alvéolos. La recuperación es similar o superior a otros agentes anestésicos inhalados e incluso intravenosos según lo reportado en múltiples estudios.

Con esta técnica, se le suma a la calidad de recuperación de las funciones sensoriales y cognitivas, la excelente recuperación motora ya que no se utilizan agentes relajantes neuromusculares.

6.1.2.5. Medicación Concomitante

6.1.2.5.1. Opioides.

Es conveniente administrar analgésicos opioides tipo fentanyl antes de iniciar el procedimiento quirúrgico a dosis de 0,5 a 1 microgramos por kilo, con el fin de inducir una mejor protección neurovegetativa. Si es posible se prefiere la infiltración de anestésicos locales tipo Bupivacaina o un bloqueo regional antes de la incisión quirúrgica para inducir una adecuada analgesia durante y luego del procedimiento quirúrgico.

6.1.2.5.2. AINES.

Se recomienda su administración en bolo IV previo a la incisión quirúrgica en especial si no se ha realizado infiltración con anestésicos locales previo a la incisión quirúrgica. Se recomienda la utilización de ketorolaco.

6.1.2.6. Prevención de náusea y vómito postoperatorio:

Si es posible, se recomienda reducir al máximo la utilización de opioides con el objetivo de evitar al máximo las náuseas y vómito postoperatorio.

En algunos centros recomiendan la utilización de antieméticos como profilaxis para las náuseas y vómito postoperatorio. Actualmente existe evidencia que muestra que la profilaxis antiemética solo se debe utilizar en pacientes con antecedentes de náuseas y vómito postoperatorio.

Algunos anestesiólogos utilizan una sonda oro gástrica temporal antes de terminar el procedimiento anestésico con el fin de evacuar líquido gástrico, así como aire que pudieran haber entrado al estómago durante la inducción.

6.1.2.7. Precauciones con la técnica.

Como en las técnicas con flujos bajos, se debe siempre revisar que el circuito funcione adecuadamente y revisar en forma permanente el canister o sistema absorbedor de dióxido de carbono.

La vigilancia del sistema absorbedor de dióxido de carbono se establece a través del cambio de coloración del absorbedor, el aumento de temperatura del compartimiento del absorbedor y el cálculo del gasto de cal sodada por hora según la producción de dióxido de carbono del paciente. Los indicadores son ácidos o bases que se agregan a la cal sodada o baritada; estos cambian de color de acuerdo a la concentración de hidrogeniones; de ahí que, cuando la cal sodada es fresca los indicadores son incoloros, luego con la producción de CO₂ y la capacidad del absorbente se agota cambian a color violáceo si el colorante es el etil violeta, y a rosado si es fenoftaleína. Por otra parte, cuando se administran flujos bajos o mínimos, la cal sodada debe calentarse a los 15 o 20 minutos porque las reacciones son exotérmicas; si esto no sucede debe sospecharse que el absorbente no está funcionando adecuadamente. Finalmente; para calcular el consumo de la cal sodada por hora, se parte del supuesto que 100 gramos de esta absorba entre 15 y 18 litros de dióxido de carbono y se necesita calcular la producción de CO₂ del paciente (51, 52, 53, 54, 55,56).

6.2. ANESTESIA INHALATORIA EN PEDIATRÍA.

En este aparte, tomando como base la mejor evidencia disponible en la literatura actual, se responderán las preguntas que surgen con mayor frecuencia cuando se quiere administrar anestesia inhalatoria en los niños.

6.2.1. ¿En pacientes pediátricos, cuál es el circuito anestésico más seguro y costo eficiente? ¿Cuál circuito anestésico se debe emplear?.

Según Restrepo Torres J (57), los criterios que se deben tener en cuenta para decidir cuál circuito utilizar son: seguridad mecánica, estabilidad en la profundidad anestésica, características ergonómicas, compatibilidad ambiental y análisis costo-beneficio. En este contexto, al comparar los circuitos semiabiertos, que son los más usados en la historia de la anestesia pediátrica, con los circuitos semicerrados o de reinhalación puede decirse que ambos son semejantes en seguridad mecánica, que ambos permiten mantener la estabilidad y la profundidad anestésica y que ambos tienen dificultades ergonómicas. Ambos tienen dificultades ergonómicas porque en los de no reinhalación es fácil cuantificar la necesidad de flujo de los gases frescos para barrer el CO₂ y porque en los circuitos de reinhalación no es fácil calcular la reposición del volumen de comprensión que representa el circuito para no alterar la relación VT/VD. Sin embargo, en el análisis de costo beneficio y en lo que hace referencia al compromiso ambiental, el circuito de reinhalación se acerca más a las demandas farmacocinéticas de esta época, dado que con esta clase de circuitos se genera menos contaminación y se reduce el consumo anestésico, dado que permiten la administración de los anestésicos inhalados a flujos bajos (58).

6.2.2. ¿En pacientes pediátricos, cuál anestésico inhalatoria es mejor para la inducción?

Indudablemente es el Sevoflurano, porque no tiene un olor desagradable y ello facilita la inducción placentera en los niños, e incluso en los adultos. Por otra parte, el Sevoflurano tiene un bajo coeficiente de partición sangre:gas (0,63), lo cual

garantiza una inducción y una recuperación rápida. Su baja acritud y la ausencia de irritación en las vías aéreas permite una inducción inhalatoria suave y su perfil de estabilidad hemodinámica permite un mantenimiento anestésico muy seguro.

La anestesia tiene tres fases: inducción, mantenimiento y despertar. En los adultos la inducción de la inconciencia generalmente se realiza con medicamentos que son aplicados por vía intravenosa. En los niños, a diferencia de los adultos, la inducción se puede realizar sólo con los anestésicos volátiles que ingresan por inhalación, sin necesidad de agregar medicamentos por vía intravenosa para alcanzar la inconciencia o la relajación neuromuscular. Los anestésicos volátiles modernos son menos solubles en los tejidos, motivo por el cual entran y salen muy rápidamente del cuerpo, y esto les concede tiempos de inducción y de recuperación más breves y un cambio del plano anestésico más veloz. Por otra parte, dado que generalmente los niños prefieren la máscara facial al pinchazo que se requiere para la inducir la anestesia con la técnica intravenosa, el método más frecuentemente utilizado para iniciar la anestesia general en los niños es la técnica inhalatoria. En teoría, se puede realizar una inducción inhalatoria con cualquiera de los agentes disponibles en la actualidad, pero en la práctica clínica sólo el Sevoflurano es útil para este propósito, pues el mal olor y la irritación en las vías aéreas superiores que causan el Enflurano, el Isoflurano y el Desflurano habitualmente provocan el rechazo del niño y aumentan la incidencia de eventos adversos respiratorios, especialmente la tos, la sialorrea, el laringoespasmo y el broncoespasmo.

Las ventajas de realizar la inducción inhalatoria con Sevoflurano en los niños son las siguientes:

1. Tiene un mayor margen de seguridad cardiovascular.
2. No se ha relacionado el uso de Sevoflurano con Hepatitis postoperatoria.
3. Es un medicamento más versátil que el Halotano, puesto que tiene menos efectos adversos y contraindicaciones y los tiempos de inducción y de recuperación son más breves, lo cual le confiere ventajas clínicas, económicas y administrativas.

6.2.3. ¿En pacientes pediátricos, cuál es la técnica anestésica más eficiente?

Las técnicas según volumen corriente y según capacidad vital son más costo-eficientes que la inducción secuencial. Tanto la técnica según volumen corriente como la técnica según capacidad vital se tardan igual tiempo para lograr los objetivos de la inducción; no obstante, la elección entre ellas depende de la edad del paciente.

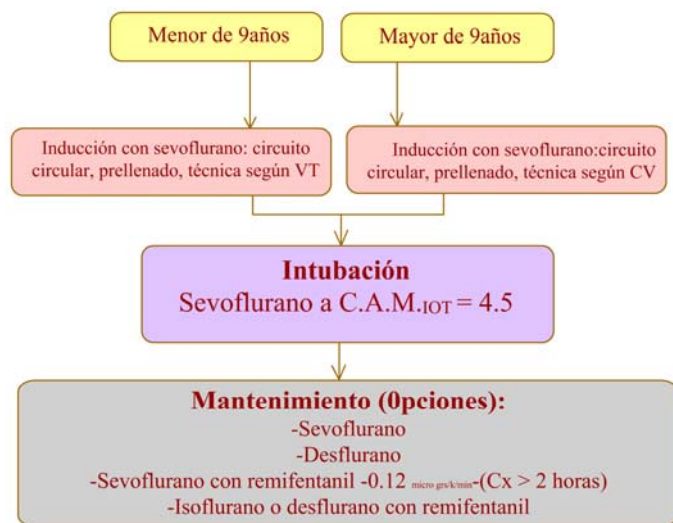


Figura 33. Anestesia inhalatoria en niños. Técnica recomendada en el presente texto. Ver descripción con más detalle en el texto.

Anteriormente, para realizar una inducción inhalatoria en un niño se utilizaba la técnica llamada “por gravedad” o inducción en forma secuencial. Con esta técnica se aumenta la concentración inspirada del Sevofluorano en un

1% por cada 2 ó 3 respiraciones del niño hasta alcanzar la inconciencia. Recientemente se han sugerido e implementado otras técnicas para acelerar el tiempo de inducción sin comprometer la seguridad de los pacientes. Ellas son: la inducción con respiración espontánea, o inducción según volumen corriente; la inducción con prellenado del circuito anestésico con oxígeno y Sevofluorano; y la inducción con prellenado del circuito y con la invitación al paciente para que realice una inspiración profunda después de una espiración profunda, llamada inducción según capacidad vital. En inglés se denomina “Single-breath Vital Capacity Rapid Inhalation” a la inducción según capacidad vital y “tidal volume technique» a la inducción con volumen tidal. La motivación para el desarrollo de estas técnicas es lograr

inducciones más rápidas, menos traumáticas, más seguras y con menor consumo de Sevoflurano. En la literatura hay estudios descriptivos previos que definen el comportamiento de la técnica secuencial en cuanto a seguridad y características clínicas; de igual manera, existen estudios donde se describe la técnica con prellenado de circuito en niños (59), estudios donde se describen las características y se compara de la inducción con prellenado e inducción según capacidad vital (60,61,62), inducción secuencial comparado con inducción con prellenado y según volumen corriente(63).

De acuerdo los resultados de varios estudios, con las técnicas de inducción según capacidad vital se consume menos Sevoflurano y se gasta menos tiempo que con la inducción secuencial. La inducción según capacidad vital esta no es bien tolerada en todas las edades. Por ejemplo, en un estudio se observó que los niños entre los 4 y los 5 años la aceptan en un 10% de los casos, que los niños de 11 años la aceptan en un 75% de los casos y que los niños mayores de 14 años la aceptan en un 95% de los casos. En términos generales, la tolerancia es mayor en niños mayores de 9 años, y en especial, por encima de esta edad prefieren la inducción según capacidad vital frente a la inducción según volumen corriente. En el estudio de Fernández y colaboradores, una regresión logística encontró que los factores que predicen con mayor probabilidad el éxito para realizar la técnica de inducción según capacidad vital son: la edad, el grado de cooperación del paciente y el menor número de explicaciones que se le debe dar al niño para realizar la técnica. La conclusión es que la técnica según capacidad vital es la preferida y que tiene una mayor probabilidad de éxito en niños mayores de 9 años.

6.2.4. ¿En pacientes pediátricos, la intubación es mejor con Sevoflurano que con relajantes neuromusculares?

Las condiciones clínicas de la intubación son similares, pero el análisis de costo-eficiencia favorece a los agentes inhalatorios. Un estudio demostró que la colocación de la máscara laríngea y la intubación orotráqueal era segura cuando se usaba la

anestesia con Sevofluorano en los niños (64). En este estudio también se demostró que los pacientes tienen una relajación neuromuscular suficiente, que la visibilidad de la laringe es buena, que las cuerdas vocales permanecen inmóviles durante la laringoscopia y las maniobras de intubación y que los pacientes presentan muy buena estabilidad hemodinámica. Otro estudio demostró adecuadas condiciones para la intubación y encontró que estas condiciones se logran con una concentración cercana al 3,1% de Sevofluorano, lo que equivale a 1,5 C.A.M. del anestésico (65). En términos generales, la inducción inhalatoria con Sevofluorano permite las condiciones necesarias para una adecuada intubación y en algunas partes del mundo donde los relajantes neuromusculares son más caros puede ser más costo-eficiente.

6.2.5. ¿Para el mantenimiento anestésico en pacientes pediátricos, cuál es el medicamento coadyuvante más costo-eficiente?

En la actualidad, el mejor coadyudante es el Remifentanil. Recientemente un estudio demostró que este medicamento disminuye los requerimientos de Sevofluorano en niños para evitar la movilidad durante la inducción (66). En este estudio se logró disminuir el Sevofluorano a una concentración de $1,91 \pm 0,36$ C.A.M. cuando se administraba Remifentanilo a $0,06$ microgramos/Kg. $\cdot$ 1/min.(IC95% $2,16$ - $2,72$ C.A.M.)), y a $0,92 \pm 0,11$ C.A.M. cuando se administra $0,12$ microgramos/Kg $^{-1}$ /min.(IC95% $0,99$ - $1,36$ C.A.M.). Este estudio se realizó también con Remifentanilo a una dosis de $0,24$ microgramos/Kg $^{-1}$ /min., pero se suspendió porque la disminución de la C.A.M. podría estar en el umbral de la conciencia/inconciencia.

6.2.6. ¿Cuál es el valor del flujo de gas fresco más indicado para el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria?

No hay estudios con suficiente evidencia que soporten un valor de flujo mínimo para anestesia inhalatoria en niños. Sin embargo, si se extrapolan los resultados de los estudios en adultos, como se hace muchas veces con algunos interrogantes en la práctica de la anestesia pediátrica, se puede decir que el flujo mínimo indicado es de 0.7 litros por minuto. Este flujo demostró ser seguro en adultos (67).

BIBLIOGRAFIA.

1. Steven LS, Debra AS. Basic Principles of Pharmacology Related to Anesthesia. Anesthesia Ronald D. Miller: 6th edition. 2005. IN: medconsult.com
2. Candia C. ¿Es posible la anestesia cuantitativa asistida por computador en pediatría?. En: Jaramillo J, Reyes G, Gómez JM Editores. Anestesiología Pediátrica Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Primera edición. Legis 2003; Págs. 1047-1059.
3. Parra CJ. Flujos Bajos Circuito Cerrado. En: Aldrete J.A, Editor. Texto de anestesiología teórico practico. Salvat Mexicana de Ediciones S.A de C.V 1990:1529-50.
4. Agnor R., Sikich N., Lerman J. Single breath vital capacity rapid inhalation induction in children 8% sevoflurane versus 5% halothane. Anesthesiology 1998; 89:379-384.
5. Colas MJ, Tétrault JP, Dumais L et al. The SiBlTM Connector: A New Medical Device To Facilitate Preoxygenation and Reduce Waste Anesthetic Gases During Inhaled Induction With Sevoflurane. Anesth Analg 2000; 91: 1555-9.
6. Kety SS: The physiological and physical factors governing the uptake of anesthetic gases by the body. *Anesthesiology* 1990, 11: 517.
7. Kety SS: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 1951, 3:1.
8. Philip JH: Gas Man: Understanding anesthesia uptake and distribution. Macintosh Edition. Chestnut Hill, MA: Med Man Simulations, In, 1990.
9. Stoelting RK, Eger EI II. The effects of ventilation and anesthetic solubility on recovery from anesthesia: an in vivo and analog analysis before and after equilibrium. *Anesthesiology* 1969; 30:250-6.

10. Carpenter RL, Eger EI II, Johnson BH, et al. Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: measurements during and after simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, and nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986;65: 575-82.
11. Eger EI al, Johnson BH. Rates of awakening from anesthesia with desflurane, halothane, isoflurane, and sevoflurane: a test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg* 1987; 66:977-82.
12. Bailey JM. The pharmacokinetics of volatile anesthetic agent elimination: a theoretical study. *J Pharmacokinet Biopharm* 1989; 17:109-23.)
13. James M Bailey, MD, PhD. Context-sensitive half times and other decrement times of inhaled anesthetics in. *Anesth Analg* 1997; 85:681-6)
14. Philippe Juvin, MD*, Christophe Vadam, MD, Leslie Malek, MD, Herve´ Dupont, MD, Jean-Pierre Marmuse, MD, and Jean-Marie Desmonts, MD. Postoperative Recovery After Desflurane, Propofol, or Isoflurane Anesthesia Among Morbidly Obese Patients: A Prospective, Randomized Study *Anesth Analg* 2000; 91:714–9).
15. Shahbaz R. Arain MD, Christofer D. Barth MD1, Hariharan Shankar MD, Thomas J. Ebert MD, PhD. Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: sevoflurane or desflurane. *Journal of Clinical Anesthesia* (2005) 17, 413–419.
16. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124±36
17. M. Zaugg, E. Lucchinetti, M. Uecker, T. Pasch and M. C. Schaub. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Signalling and cytoprotective mechanisms. *British Journal of Anaesthesia* 91 (4): 566±76 (2003)
18. M. Zaugg, E. Lucchinetti, M. Uecker, T. Pasch and M. C. Schaub. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *British Journal of Anaesthesia* 91 (4): 551±65 (2003)
19. Age and Ageing 2000; 29: 35-39 British Geriatrics Society

20. *Epilepsia*, 39 (Supl. 7):s27-S32, 1998
21. Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic Excitement. *Anesthesiology* 1961; 22:667–673.
22. Development and Psychometric Evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. Nancy Sikich, M.Sc., R.N., Jerrold Lerman, B.A.Sc., M.D., F.R.C.P.C., F.A.N.Z.C.A. *Anesthesiology* Volume 100. Number 5. May 2004.
23. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; 96:1625–1630.
24. Emergence agitation in preschool children: doubleblind, randomized, controlled trial comparing sevoflurane and isoflurane anesthesia. LUCIANO BORTONE MD, PABLO INGELMO MD , SILVIA GROSSI MD, COSIMO GRATAGLIANO MD , CRISTINA BRICCHI MD , DANIELE BARANTANI MD , EMANUELE SANI MD AND MARIO MERGONI MD. *Pediatric Anesthesia* 2006.
25. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ, Reynolds A. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* 1999; 9:299–304.
26. Kain Z, Mayes L, Wang S, Hofstadter M. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 1999; 90:758–765.
27. Arai YC, Fukunaga K, Hirota S. Comparison of a combination of midazolam and diazepam and midazolam alone as oral premedication on preanesthetic and emergence condition in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:698–701.
28. Cole J, Murray D, McAllister J, Hirshberg G. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2002; 12:442–447.
29. The Effect of Fentanyl on the Emergence Characteristics After Desflurane or Sevoflurane Anesthesia in Children. Ira Todd Cohen, MD, Julia C. Finkel, MD, Raafat S. Hannallah, MD, Kelly A. Hummer, RN, and Kantilal M. Patel, PhD. *Anesth Analg* 2002;94:1178 –81.

30. Ibacache ME, Munoz HR, Brandes V, Morales A. Single dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 98:60–63.
31. Guler G, Akin A, Tosun Z, et al. Single dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Pediatr Anesth* 2005; 15:762–766. This article confirms the beneficial effect of dexmedetomidine on emergence agitation following sevoflurane anesthesia.
32. Macario A, Dexter F & Lubarsky D. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 63–68.
33. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
34. Habib A, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth* 2004; 51: 326-41.
35. Bosenberg AT. Convulsions and sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 477–478.
36. Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K et al. Seizure-like movements during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1992; 68: 214–215.
37. Haga S, Shima T, Momose K et al. Anesthetic induction of children with high concentrations of sevoflurane. *Masui* 1992; 41: 1951–1955.
38. Isabelle Constant , Robert Seeman and Isabelle Murat. Sevoflurane and epileptiform EEG changes: Review. *Pediatric Anesthesia* 2005 15: 266–274
39. Benjamin Julliac, Dominique Guehl, Fabrice Chopin, Pierre Arne, Pierre Burbaud, Francois Sztark, Anne-Marie Cros. Risk Factors for the Occurrence of Electroencephalogram Abnormalities during Induction of Anesthesia with Sevoflurane in Non-epileptic Patients. *Anesthesiology* 2007; 106:243–51
40. Steven LS, Debra AS. Basic Principles of Pharmacology Related to Anesthesia. *Anesthesia* Ronald D. Miller: 6th edition. 2005. IN: medconsult.com

41. Walter S Nimmo, David J. Rowbotham, Graham Smith. Anesthesia, Second Edition 1994.
42. Philip B. Practical cost-Effective choices: Ambulatory general anesthesia. J. Clin. Aneth 1995; 7:606.
43. Robert K. Stoelting: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Lippincott- Raven. 3^a Ed. 1999.
44. Agnor R., Sikich N., Lerman J. Single breath vital capacity rapid inhalation induction in children 8% sevoflurane versus 5% halothane. Anesthesiology 1998; 89:379-384.
45. Bito H, Ikeda K. Closed circuit anesthesia with sevoflurane in humans: Effects on renal and hepatic function and concentration of breakdown products with soda lime in the circuit. Anesthesiology 1994; 80:71-80.
46. Bito H., Ikeuchi Y., Ikeda K. Effects of low flow sevoflurane anesthesia on renal function: Comparison with high flow sevoflurane anesthesia and low flow isoflurane anesthesia. Anesthesiology 1997; 86:1231-1237.
47. Boldt J., Jaun N., Kumle B., Heck M., Mund K. Economic considerations of the use of new anesthetics: A comparison of propofol, sevoflurane, desflurane and isoflurane. Anaesth. Analg. 1998; 86:504-509.
48. Colas MJ, Tétrault JP, Dumais L et al. The SiBlTM Connector: A New Medical Device To Facilitate Preoxygenation and Reduce Waste Anesthetic Gases During Inhaled Induction With Sevoflurane. Anesth Analg 2000; 91: 1555-59.
49. Dashfield A., Birt D., Thurlow J. Characteristics using single breath 8% sevoflurane or propofol for induction of anesthesia in day case. Anaesthesia 1998; 53:1062-1066.
50. Ebert T.J., Robinson B.J., Uhrich T.D. Recovery from sevoflurane anesthesia. Anesthesiology 1998; 89:1524-1531.
51. Ebert T.J., Messana L.D., Uhrich T.D., et al. Absence of renal toxicity after 4 hours of 1.25 MAC of Sevoflurane anesthesia. Anesth. Analg. 1998; 86:662-670.

52. Fredman B., Nathanson M., Smith I. Et al. Sevoflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol. *Anesth. Analg.* 1995; 81:823-828.
53. Gravel N., Searle N., Taillefer J., et al. Comparison of the hemodynamics effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance versus TIV A in CABG surgery. *Can. J. Ananaesth* 1999; 46:240-246.
54. Hall J., Ebert T., Harmer M. Induction characteristics with 3% and 8% Sevoflurane in adults: an evaluation of the second stage of anaesthesia and its haemodynamic consequences. *Anaesthesia* 2000; 55:545-550.
51. Hall J., Stewart J., Harmer M. Single breath inhalation induction of sevoflurane anaesthesia with and without nitrous oxide a feasibility study in adult and comparison with an intravenous bolus of propofol. *Anaesth.* 1997; 52:410-415.
52. Hall J., Oldham T., Stewart J., Harmer M. Comparison between halothane and sevoflurane for adult vital capacity induction. *Br. J. Anaesthesiology* 1997; 79:285-288.
53. Hendrickx J., Vandeput D., De Geyndt A., et al. Coasting after overpressure induction with Sevoflurane. *J. Clin. Anesth.* 2000; 12:100-103.
54. Philip B. Practical cost-Effective choices: Ambulatory general anesthesia. *J. Clin. Aneth* 1995; 7:606.
55. Philip JH: Gas Man: an example of goal oriented computer-assisted teaching which results in learning. *Int J Clin Monit Com* 1986, 3: 165-173.
56. Philip JH: Gas Man: Understanding anesthesia uptake and distribution. Macintosh Edition.
57. ¿Cuál circuito anestésico se debe emplear? Cáp. 29 pág. 294-300 Jairo Restrepo Torres en: *Anestesiología Pediátrica*. Jaramillo Mejía Jaime, Reyes Duque Gustavo, Gómez Menéndez Juan Manuel. 1ª Edición. Editorial Legis. Sociedad Colombiana de Anestesia. 2003.

58. Mesuring de costs of inhaled anaesthetics. G.G. Lockwood And DC White. British Journal of Anaesthesia 87 (4): 559-63 (2001).
59. F. Wappler et al. Inhalation induction of anaesthesia with 8% sevoflurane in children: conditions for endotraqueal and side effects. In: European Journal of Anaesthesiology July 2002. 20:548-554.
60. Modesto Fernandez, Corinne Lejus, Olivier Rivault, Ve´ronique Bazin, Corinne Le Roux, Philippe Bizouarn and Michel Pinaud. Single-breath vital capacity rapid inhalation induction with sevoflurane: feasibility in children. In: Pediatric Anesthesia 2005 15: 307–313.
61. Kok-yuen ho, Wee-leng Chua, Serene st, Mmed Ed and Agnes. A comparison between single- and double-breath Vital capacity inhalation induction with 8% sevoflurane in children. Pediatric Anesthesia 2004 14: 457–461.
62. C. Lejus, Bazin, M. Fernandez, J. M. Nguyen, A. Radosevic, M. F. Quere, C. Le Roux, Le Corre and M. Pinaud. Inhalation induction using sevoflurane in children: the single-breath vital capacity technique compared to the tidal volume technique. Anaesthesia, 2006, 61, pages 535–540.
63. Epstein RH, Stein AL, Marr AT, Lessin JB. High concentration versus incremental induction of anesthesia with sevoflurane in children: a comparison of induction times, vital signs, and complications. In: J Clin Anesth. 1998 Feb; 10(1): 41-5.
64. F. Wappler, D.P. Frings, J, Scholz. V. Mann. Inhalational induction of anaesthesia with 8% sevoflurane in children conditions for endotraqueal intubation and side effects. European Journal of Anaesthesiology 2003; 20: 548-554
65. A. W. Woods and S. Allam. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. Br J Anaesth 2005; 94: 150–8
66. Damian J. Castanelli MBBS FANZA, William M. Splinter MD FRCP, Natalie A. Clavel. Remifentanyl decreases sevoflurane requirements in children. CAN J ANESTH 2005 / 52: 10 / pp 1064–1070.

67. Evan D. Kharasch, MD, PhD, Edward J. Frink, Jr., MD, Alan Artru, MD, Piotr Michalowski, MD, PhD, G. Alec Rooke, MD, PhD, and Wallace Nogami, MD. Long-Duration Low-Flow Sevoflurane and Isoflurane Effects on Postoperative Renal and Hepatic Function *Anesth Analg* 2001;93:1511–20.