

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

PROPUESTA DE PROTOCOLO DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE ANESTESIA
CON ANESTÉSICOS VOLÁTILES DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la especialidad
en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de especialista en
Anestesiología y Recuperación

SUSTENTANTE

Romano Alejandro Segulin Rodríguez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio.

Costa Rica, 2021.

Dedicatoria.

Le dedico este trabajo a mis padres, por impulsarme y motivarme siempre a crecer y avanzar desde muy temprana edad.

A mis tías María José y Nancy Rodríguez Ares, sin ellas no hubiese sido posible finalizar mi carrera y encontrarme donde estoy actualmente.

Y a la Dra. Zuricka Samuels, por su incondicional apoyo a lo largo de todo este camino, especialmente previo al inicio de la especialidad.

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a la Dra. Cordero y la Dra. Quirós por su apoyo y seguimiento a lo largo de este trabajo de investigación. Seguidamente de todos los profesores presentes durante mi formación, los cuales me ayudaron a ser el profesional que soy hoy en día.

También agradezco a mis padres Christian Segulin y María Rodríguez, a mis hermanos Isabella y Maximiliano Segulin; y a Daniela Quesada, por el apoyo incondicional y su presencia durante todo el camino.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

PPEM Programa de Posgrado en
Especialidades Médicas

**TRIBUNAL DEFENSA ORAL DEL TFG
POSGRADO ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN**

Nombre:

Firma:

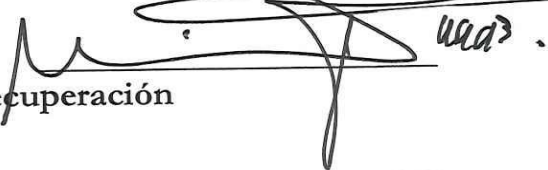
Dra. Dra. Patricia Cordero Ulloa
Tutor de la Investigación o representante



Dr. Willy Hong Wu
Lector de la Investigación o representante

~~~~

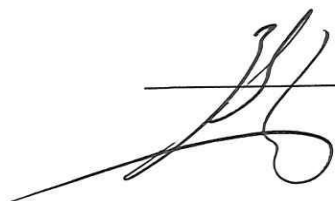
Dr. Alejandro Hidalgo Delfino
Representante Postgrado Anestesiología y Recuperación



Dra. Lydiana Ávila o representante
PPEM

Dra. Silvia Quesada o representante
SEP

Dr. Romano Segulín Rodríguez
Estudiante



Observaciones: _____

Guápiles, 21 de julio de 2021

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

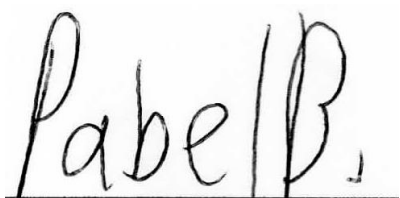
S.D

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado "Propuesta de protocolo de inducción y mantenimiento de anestesia con anestésicos volátiles del Hospital San Juan de Dios", elaborado por el estudiante Romano Alejandro Segulin Rodríguez, para optar por el título y grado de especialista en Anestesiología y Recuperación.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras

Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718

Carnet Colopro: 67873

Teléfono: 8707-9270

Email: pabelb@gmail.com



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Romano Alejandro Segulin Rodriguez, con cédula de identidad 801390078, en mi condición de autor del TFG titulado Propuesta de Protocolo de Inducción y Mantenimiento de Anestesia con Anestésicos Volátiles del Hospital San Juan de Dios.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Romano Alejandro Segulin Rodriguez

Número de Carné: B89763 Número de cédula: 801390078

Correo Electrónico: romanosegulin@hotmail.com

Fecha: 08 de Octubre de 2020, Número de teléfono: 71061238

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Patricia Cordero Ulloa

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Tabla de contenidos

I. Justificación.....	1
II. Objetivo general.....	3
III. Objetivos específicos.....	3
IV. Hipótesis.....	3
Introducción.....	4
Capítulo 1: Historia de los anestésicos inhalados.....	6
Capítulo 2: Farmacología de los anestésicos inhalados.....	16
2.1 Farmacocinética.....	16
2.1.1 Captación y distribución.....	16
2.1.2. Metabolismo y diotransformación.....	20
2.1.3 Eliminación y recuperación posanestésica.....	24
2.2 Farmacodinamia.....	26
2.2.1 Acciones a nivel macroscópico.....	26
2.2.2 Acciones a nivel celular y molecular.....	28
2.3 Efectos fisiológicos.....	34
2.3.1 Cambios fisiológicos a nivel pulmonar.....	34
2.3.2 Cambios fisiológicos a nivel cardiovascular.....	48
Capítulo 3: Potencia de los agentes inhalados.....	59
3.1 Escalas clínicas de profundidad anestésica.....	59
3.2 Concentración alveolar mínima.....	62
Capítulo 4: Efectos adversos de los agentes inhalados.....	69
4.1 Alteraciones psicomotoras y cognitivas.....	69
4.2 Náuseas y Vómitos Postoperatorios (NVPO).....	72
4.3 Hipertermia maligna.....	74
4.4 Anormalidades Electroencefalográficas y Movimientos Anormales.....	75
Capítulo 5: Métodos de Administración de los Anestésicos Volátiles.....	78
5.1 Vaporizadores.....	78

5.2 Sistemas reflectores.....	91
5.3. Sistemas de administración automatizada.	92
Capítulo 6: Técnicas de inducción y mantenimiento anestésico.	94
Conclusiones.....	101
Anexos.....	103
Anexo 1. Ficha Técnica de Inducción y Mantenimiento Anestésico con Capacidad Pulmonar Vital con Sevoflurano.	103
Anexo 2. Ficha Técnica de Cebado del Circuito Anestésico.	104
Bibliografía.	105

Índice de Tablas.

Tabla 1. Estructura química y propiedades de los anestésicos inhalatorios..... 17

Tabla 2. Valores de CAM y CAM_{DESPERTAR} en humanos de 40 años de los anestésicos más usados.....64

Índice de figuras

Figura 1. Representación de los eventos sucedidos el 16 de octubre de 1846 y dispositivo vaporizador usado por Morton.....	9
Figura 2. Anestésicos Halogenados. De izquierda a derecha Sevoflurano, Isoflurano, Enflurano y Desflurano.....	13
Figura 3. Pérdida de funciones a nivel de mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo con la profundidad anestésica.....	59
Figura 4. Planos y características descritas por Arthur Guedel.....	62
Figura 5. Vaporizador de Flujo Variable.....	82
Figura 6. Esquema simplificado de vaporizador Tec6.....	87
Figura 7. Vaporizador de inyección de Maquet.....	90
Figura 8. Conexión SiBi y sus partes.....	97

Abreviaciones.

Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS)	Receptores de Glicina (GlyR)
Oxígeno (O ₂)	5-hidroxitriptamina (serotonina)-3 (5-HT ₃)
Óxido Nitroso (N ₂ O)	Receptores Acetilcolina Nicotínicos Neuronales (nnAChR)
Dióxido de Carbono (CO ₂)	Adenosín Trifosfato (ATP)
Concentración Alveolar Mínima (CAM)	Receptores de 1,4,5-trifosfato (IP ₃ R)
Flujo de Gas Fresco (FGF)	Receptores de Rianodina (RyR)
Ventilación Minuto (VM)	Receptores acoplados a proteína G (GPCR)
Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (NADPH)	Proteína Cinasa C (PKC)
Alanina Aminotransferasa (ALT)	Resistencia Vascular Pulmonar (RVP)
Aspartato Aminotransferasa (AST)	Núcleo del Tracto Solitario (NTS)
Hidróxido de Sodio (NaOH)	Arteria Pulmonar (AP)
Hidróxido de Potasio (KOH)	Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP)
Partes por Millón (ppm)	Óxido Nítrico (NO)
Monóxido de Carbono (CO)	Ventilación Pulmonar Hipóxica (VPH)
Hidróxido de Bario (Ba(OH) ₂)	Núcleo Preóptico Ventrolateral (POVL)
Hidróxido de Calcio (Ca(OH) ₂)	Respuesta Ventilatoria Hipóxica (RVH)
Canales de Nucleótido Cíclico Activado por Hiperpolarización (HCN)	Presión Positiva Continua de la Vía Aérea (CPAP)
Potasio (K)	
Cloruro (Cl)	

Canales Catiónicos Excitadores de
Potencial Receptor Transitorio (TRP-
A1)

Ventrículo Izquierdo (VI)

Ventrículo Derecho (VD)

Aurícula Izquierda (AI)

Atrio ventricular (AV)

Consumo Miocárdico de Oxígeno
(MVO₂)

Receptor de Adenosina Tipo 1 (A1)

Proteínas inhibitorias de Guanidion
Nucleótido (Gi)

Concentración Efectiva 50% (CE₅₀)

Receptor de Melanocortina 1 (MCR-1)

Índice Biespectral (BIS)

Presión Arterial Media (PAM)

Disfunción Cognitiva Postoperatoria
(DCPO)

Náuseas y Vómitos Postoperatorios
(NVPO)

Hipertermia Maligna (HM)

Electroencefalograma (EEG)

Milímetros de Mercurio (mmHg)

Kilopascales (kPa)

Atmosferas (atm)

Volumen Porcentual (v/v%)

Dispositivo de Conservación Anestésico
(AnaConDa)

Single Breath Induction (SiBi)

Válvula de Limitación de Presión
Ajustable (APL)

I. Justificación

Los anestésicos volátiles o inhalados, como también se les conoce, son fármacos que han acompañado al anesthesiólogo desde el nacimiento de la especialidad en 1846, cuando fue usado el éter por primera vez en un procedimiento quirúrgico. Por otro lado, su uso, principalmente como inductores, se ha visto desplazado de forma reciente con el advenimiento de técnicas anestésicas regionales e intravenosas totales; de esta forma se olvida su utilidad en casos de pacientes con fobias a objetos punzocortantes, de accesos venosos difíciles, vías aéreas con datos de dificultad y aquellos que poseen discapacidades cognitivas. Debido a esto no se le ha dado tanta prioridad como se merece a la enseñanza de su uso correcto en las futuras generaciones de anesthesiólogos del país, fuera del ámbito pediátrico.

En el año 2018, en Costa Rica, a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social (C.C.S.S), se dieron casos de septicemia asociados a contaminación de un lote del anestésico intravenoso Propofol, por lo cual se realizó el retiro completo del mencionado lote, y se dejó durante semanas a los servicios de anestesia del país sin el inductor más utilizado. En ese entonces se contaba con una cantidad reducida de Tiopental, la cual era insuficiente para el número de cirugías previstas durante el periodo de escasez; a pesar de que una gran cantidad de procedimientos quirúrgicos como los ginecológicos, ortopédicos y urológicos se pueden realizar con anestesia neuroaxial o regional, es de suma importancia tener alternativas de inducción anestésica general en todos los pacientes, en caso de darse un fallo en el bloqueo, prolongación de la cirugía o complicaciones propias de la vía aérea durante el transoperatorio.^[1]

Es conocido el déficit de especialistas en anestesiología que tiene la C.C.S.S hoy en día, especialmente fuera del Gran Área Metropolitana, y además la gran necesidad de procedimientos quirúrgicos en la población, la cual se ve reflejada en largas listas de espera. Al momento de terminar la formación, el anesthesiólogo usualmente es enviado a ejercer en áreas de salud remotas, donde muchas veces no se cuenta con insumos para anestesia neuroaxial o regional, en donde la mayoría de las veces contará con una máquina de anestesia y un vaporizador. Así las cosas, se recalca nuevamente la

importancia de no olvidar cómo usar de forma correcta los anestésicos volátiles, tanto para inducción como para mantenimiento de la anestesia.^[2]

Durante los últimos 10 años se han dado avances en el entendimiento de cómo funcionan este tipo de fármacos, los beneficios en cuanto a neuroprotección y cuáles demuestran ser mejores, y nuevos sistemas de administración de anestésicos volátiles basados en la reflexión del mismo y se reduce así la cantidad de fármaco usado durante periodos prolongados. Tales novedades serán revisadas para actualizar los conocimientos en un tema tan histórico.

Es necesaria la elaboración de un protocolo basado en la evidencia en aras de estandarizar el uso de anestésicos inhalados, tanto en materia de inducción como para mantenimiento del acto anestésico. Esto servirá a los anesthesiólogos ya formados, y también como instrumento de aprendizaje para residentes actuales y futuros quienes podrán contar con una herramienta más en su trabajo cotidiano.

II. Objetivo general

1. Crear un protocolo basado en evidencia reciente para inducir y mantener bajo anestesia general a pacientes adultos con el uso de anestésicos inhalados de la manera más eficiente.

III. Objetivos específicos

1. Revisar los orígenes históricos del descubrimiento y uso de los anestésicos volátiles.
2. Describir la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes inhalados.
3. Identificar cómo se mide la potencia de los agentes inhalados y su importancia clínica para valorar profundidad anestésica.
4. Establecer los efectos adversos causados por los agentes inhalados, especialmente asociados a su sobredosificación.
5. Valorar los métodos de administración de los agentes inhalados y su uso en el ámbito anestésico en sala de operaciones.
6. Examinar los métodos de inducción y mantenimiento anestésico con agentes inhalados.

IV. Hipótesis

¿Cuál es la manera más eficiente para inducir y posteriormente mantener bajo anestesia general a un paciente adulto con anestésicos volátiles, dependiendo del fármaco elegido al momento del acto anestésico?

Introducción

A través de la historia de la Anestesiología como campo de investigación y profesión, los anestésicos volátiles no han perdido su utilidad, sino más bien evolucionaron por medio de la creación de nuevas moléculas. De esta manera aumenta su versatilidad, mejora su perfil de seguridad y comodidad de uso para los pacientes.

En la actualidad se han dejado en el olvido las técnicas de inducción anestésica con agentes inhalados en pacientes adultos, principalmente por el uso de agentes intravenosos seguros y de acción rápida. No obstante, el conocimiento de estas técnicas continúa siendo de importancia para una gran variedad de casos como en pacientes con dificultad de canalización de vías intravenosas, aquellos que presentan fobias severas a objetos punzocortantes o reacciones adversas a agentes intravenosos, e incluso pacientes con datos de vía aérea difícil o antecedentes de dificultad de instrumentación de la vía aérea, en los cuales es preferible evitar el uso de relajantes neuromusculares para una inducción rápida en caso de eventualidades.

No se conocen aún a profundidad los mecanismos de acción de estos fármacos, pero con las investigaciones se han descubierto redes neuronales en distintas áreas del sistema nervioso central donde pueden actuar causando los conocidos efectos de amnesia, inconsciencia y relajación muscular. Algunas de las acciones que realizan a nivel molecular, además de mecanismos que pueden generar protección miocárdica ante eventos isquémicos.

A nivel tecnológico, se han realizado avances en cuanto a los sistemas de administración de estos fármacos, empezando a dejar atrás los vaporizadores pasivos a favor de dispositivos con control electrónico e inyección de dosis más precisas y dispositivos reflectivos. Estos reducen el gasto total de fármacos, no solo disminuyendo los costos operativos sino también la contaminación ambiental que pueden generar los agentes halogenados.

Existen diversas técnicas de inducción inhalatoria, sin embargo, la más eficiente, conocida como Inducción por Capacidad Vital Pulmonar requiere no solo de preparación previa para una realización correcta y segura, sino también los

conocimientos necesarios determinantes del momento adecuado para la instrumentación de la vía aérea, qué efectos a nivel pulmonar y cardiovascular se pueden esperar, cuáles son los efectos adversos más comunes y cómo evitarlos.

Con base en la literatura más reciente se realizó un protocolo de inducción y mantenimiento con anestésicos inhalados, eficiente y competente contra el uso de anestésicos intravenosos, de tal manera que pueda ser usado en los casos previamente mencionados o frente a la incapacidad de realizar otras técnicas anestésicas, de forma estandarizada.

Capítulo 1: Historia de los anestésicos inhalados

La era de la Ilustración, época que ocurrió a finales del siglo XVIII e inicios del XIX, caracterizada por cambios sociales, teológicos y científicos, generó mayor énfasis en el razonamiento y la observación en vez de la tradición y el dogma teológico. En las últimas décadas del siglo XVIII pocos aceptaban la noción de que la percepción sensitiva podría ser abolida sin poner en peligro la vida; desde una perspectiva científica el dolor se veía como un aspecto fisiológico esencial y necesario para la sanación y en la teología cristiana se veía como una consecuencia a la desobediencia de Eva en el jardín del Edén; sin embargo, los filósofos de la época aborrecían el dolor y el sufrimiento como parte normal de la cotidianidad.^[3]

En ese tiempo de cambios científicos, morales y sociales hacia el dolor tres individuos formaron las bases para el desarrollo subsecuente de anestésicos inhalados: Joseph Priestley, Thomas Beddoes y Humphrey Davis, todos miembros de la Sociedad Lunar de Birmingham, llamada así por las reuniones que llevaban a cabo bajo la luna llena.^[3]

Joseph Priestley fue un científico y pensador político radical, financiado por la Sociedad Lunar, que descubrió el Oxígeno (O_2) y en 1772 el Óxido Nitroso (N_2O), conocido como “Óxido de Azote Gaseoso”, al exponer óxido nítrico en una mezcla de virutas de hierro, azufre y agua. Notó que esta sustancia retrasaba la descomposición de tejidos animales y que podría tener usos médicos.^[3]

Thomas Beddoes fue fundador del Instituto Médico Neumático, cuya finalidad fue investigar los efectos medicinales de distintos gases, entre ellos el óxido nitroso y su uso en la tuberculosis. En el año 1800, Beddoes y su aprendiz Humphrey Davy ya habían demostrado los efectos analgésicos y eufóricos del N_2O y descubrieron como tenía la capacidad de aliviar dolores como los causados por caries dentales, aunque a pesar de estos descubrimientos pasaron más de 50 años antes de que fuese demostrado con éxito el uso de este gas en un procedimiento quirúrgico.^[3]

A inicios del siglo XIX, los estudios anatomo-fisiológicos del sistema nervioso engendraron cambios en la actitud científica. Charles Bell y François Magendie

establecieron que distintas partes del cerebro controlaban funciones específicas, como nervios diferentes transmitían sensibilidad y movimiento y que las funciones vitales eran gobernadas de forma independiente; se creó el paradigma de “Si el dolor es un proceso independiente a las funciones vitales, este podría ser abolido”, creencia que impulsaría a la búsqueda de anestésicos. [3]

En esa época el uso recreacional de drogas en Europa y América era relativamente común; se daba en eventos sociales donde se inhalaba N₂O por sus efectos eufóricos; además se encontró paralelismo en sus efectos con los del dietil éter, sintetizado originalmente en el año 1540 por Valerius Cordus y conocido como “Aceite Dulce de Vitriol”. [3]

El 30 de marzo de 1842, fue la fecha reconocida como la primera anestesia general exitosa en un ser humano, Crawford Long, un estudiante de medicina de la Universidad de Pensilvania que solía acudir a fiestas del éter. Él convenció a su amigo y paciente James Venable que permitiera la excisión de un quiste cervical que le generaba incomodidad bajo efectos del dietil éter, procedimiento que se llevó a cabo sin dolor alguno. [3]

En diciembre de 1844, Gardner Colton financiaba sus estudios en medicina con exhibiciones de los efectos embriagadores del N₂O en Hartford, Connecticut. Un dentista local conocido como Horace Wells se presentó a la exhibición junto a Samuel Cooley, quien bajo los efectos del gas se tropezó contra una banca y se cortó la pierna; Wells noto que Cooley no pareció sentir dolor. Con base en esto, Wells decidió ampliar su práctica mediante procedimientos libres de dolor; le solicitó a Colton una bolsa de N₂O para intentar realizarse a sí mismo la extracción de un diente abscedado con ayuda de otro dentista, John Riggs. A pesar de que el procedimiento fue un éxito, no logró conseguir los mismos resultados de forma constante en exhibiciones posteriores, incluida una realizada en la Universidad de Harvard, en la cual los espectadores caracterizaron a Wells como un farsante. A pesar de esto, este fallo demostró el problema fundamental de la potencia limitada del N₂O para generar anestesia. [3]

William Morton fue estudiante y compañero de Wells y se encontró presente durante la exhibición fallida en Harvard, sin embargo, luego de presenciar el éxito del gas en otros procedimientos continuó sus estudios en su uso. Los avances en técnicas dentales introdujeron mejoras en colocación de dientes artificiales, pero estas requerían de la remoción no solo de los dientes dañados sino también de sus raíces, procedimientos que generaban tanto dolor que los pacientes preferían escapar antes que finalizar la cirugía. Charles Jackson, colega de Morton, le sugirió que el Éter producía cierto efecto anestésico si se aplicaba alrededor del diente a extraer, sin darse cuenta que era la inhalación de la sustancia la que generaba el efecto. Morton experimentó con el uso de éter en animales, en sí mismo y posteriormente en pacientes de forma exitosa.^[3]

En 1846, Henry Bigelow, cirujano del Hospital General de Massachusetts, luego de leer sobre las actividades de Morton, le sugirió a John Collins Warren, decano de la Facultad de Medicina de Harvard y uno de los fundadores de lo que se convertiría en el *New England Journal of Medicine*, planificar una exhibición del uso anestésico del Éter el 16 de octubre de ese año. El paciente fue Gilbert Abbott y padecía de una malformación arteriovenosa en el cuello. El día de la exhibición, el dispositivo de administración de Morton no estaba listo y por lo tanto se presentó tarde; al momento de llegar portaba con él un envase de vidrio con dos aperturas y una esponja, la cual permitiría la saturación del aire dentro del envase y prevendría la aspiración de éter líquido por parte del paciente. Se reporta que Warren, irritado por la tardanza de Morton comentó: “su paciente está listo, señor”; Morton permitió que Abbott respirase a través del dispositivo por varios minutos y se limitó a contestarle a Warren exactamente de la misma manera. Posterior a una segunda demostración exitosa al día siguiente el uso del éter se afianzó en el mundo médico.^[4]

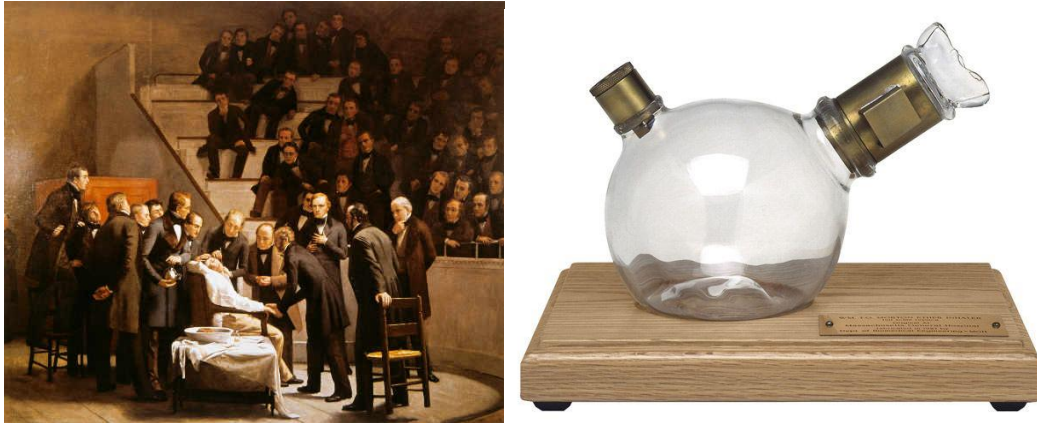


Figura 1. Representación de los eventos sucedidos el 16 de octubre de 1846 y dispositivo usado por Morton^[5]

En 1831, Von Liebig describió un nuevo compuesto llamado formil de percloruro, conocido posteriormente como cloroformo y al igual que el N_2O y el éter, usado como droga recreacional. Un profesor de parteras de Edimburgo llamado James Simpson usó éter el 17 de enero de 1847 para calmar el dolor de parto, aunque debido a su lento inicio de acción le pareció poco óptimo por lo que inició la búsqueda de otra alternativa. Procedió a adquirir una variedad de sustancias entre las cuales se encontraba el Cloroformo y los guardó en un armario de roble. A partir de junio de 1847, Simpson, junto a varios colegas, respirarían los vapores de las botellas y el 4 de noviembre, en una carta dirigida a su hermana, reportó *“haberse despertado lentamente de un sueño placentero, que, basado en el reloj, pareció haber durado un cuarto de hora”*.

Al día siguiente usó este agente más potente para aliviar de forma exitosa el dolor causado por la labor de parto. Al 10 de noviembre lo había usado en suficientes casos para reportarlo a la Sociedad Médica y Quirúrgica de Edimburgo y el 15 de noviembre fue publicado el artículo *“Sobre un nuevo agente anestésico, más eficiente que el Éter Sulfúrico”*. La duquesa de Sutherland le envió una copia a la reina Victoria, quien le solicitó a John Snow, uno de los primeros especialistas en anestesiología y pionero en el uso de éter y cloroformo, que se le administre esta última sustancia para el nacimiento de dos de sus hijos.^[4]

Hoy en día se sabe que el cloroformo posee potentes efectos cardiovasculares, es causante de arritmias y puede causar lesión hepática y renal permanente. El 28 de enero de 1848 se le removió una uña del pie bajo anestesia a Hannah Greener, una joven de 15 años. Se reporta que pocos minutos posteriores al inicio de la inhalación perdió signos vitales y en la autopsia se concluyó como causa de muerte “la congestión de los pulmones producida por los efectos directos del cloroformo”; sin embargo, hoy en día se piensa que pudo ser por una arritmia cardíaca o por broncoaspiración y asociado a su pobre dosificación al ser administrado a través de una máscara y un pañuelo. Durante los próximos 60 años se formó un debate sobre la verdadera causa de las muertes súbitas con el uso de cloroformo hasta que a inicios de 1910 se demostró por primera vez que esta sustancia es causante de fibrilación ventricular. Tanto el éter como el cloroformo se siguieron utilizando hasta un siglo después de su descubrimiento, aún con la existencia de otras sustancias más seguras como el halotano, incluso reportándose su utilidad por última vez en Londres en el hospital de San Bartolomeo en 1985.^[4]

La primera mitad del siglo XX se asoció al descubrimiento de nuevas sustancias anestésicas inhaladas, pero con mejorías muy leves comparadas al éter. El etileno fue un gas usado para iluminación en invernaderos; Arno Luckhardt descubrió en 1908 posterior a una fuga de esta sustancia que sus claveles no florecían, por lo que probó su uso como anestésico y terminó siendo introducido a la práctica clínica en 1923 como un producto más potente que el óxido nitroso, este se pudo utilizar con mayores concentraciones de oxígeno, pero es altamente inflamable y se asoció a varias explosiones a inicios de la década de 1930. El ciclopropano fue otra sustancia también descubierta por casualidad en 1882 por George Lucas y Velyien Henderson quienes pensaron que un contaminante en un cilindro de propileno podía tener reacciones tóxicas, por lo que probaron esta sustancia con dos gatos en un recipiente y observaron que fueron anestesiados y despertaron sin complicaciones. El ciclopropano tenía la ventaja sobre el etileno de ser más potente y era menos irritante por lo que causaba una inducción más rápida, aunque también fue altamente inflamable y posterior a una

investigación realizada por el Ministerio de Salud inglés con base en explosiones e incendios hospitalarios en 1956, cayó en desuso junto al etileno.^[3]

A finales de 1930 el agente de limpieza y desengrasante tricloroetileno o trileno fue introducido como anestésico, sus efectos ya eran conocidos en círculos bajos propensos a adicciones y era usado en medicina para tratamiento de neuralgia del trigémino, fue barato, fácil de administrar y no era inflamable, pero producía una alta incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) y tenía potencial hepatotóxico, además debía ser aplicado en un sistema abierto con alto flujo puesto que al reaccionar con absorbentes de dióxido de carbono (CO₂) producía fosgeno, un gas nervioso.^[3]

Durante la primera mitad del siglo XX la seguridad del paciente se volvió una mayor preocupación para los médicos y la sociedad en general. Esta se vio impulsada también por el aumento de litigaciones por fallecimientos y daños causados por los anestésicos, aumentando así la búsqueda de sustancias más seguras y efectivas. En 1932 en un estudio sobre los derivados fluorados del cloroformo se da la observación que la mejor posibilidad para encontrar un anestésico no inflamable se da en el campo del fluoruro orgánico, con lo cual aumenta la estabilidad y disminuye la toxicidad.

El fluoruro como anión ya había sido identificado en 1771 y no se logró aislar en pequeñas cantidades hasta el 1886 debido a su alta reactividad por ser electronegativo, ya que formaba parte de los halogenados, elementos no metálicos que forman sales simples al reaccionar con metales. Durante la Segunda Guerra Mundial se desarrollaron técnicas de producción de fluoruro aniónico, impulsado por su necesidad como catalizador en la fabricación de combustible para aviones y como separador de Uranio-235 de su forma natural, Uranio-238, para la creación de la bomba nuclear durante el Proyecto Manhattan. Durante el desarrollo de este proyecto se sintetizaron diversos metil-etil-éteres fluorados, entre ellos el Metoxiflurano en 1944, sin embargo, no fue hasta 10 años después que se descubrió su uso como anestésico.^[4]

En 1930, John Ferguson, quien fue el director de la División Química de la Industria Química Imperial al norte de Inglaterra, probó agentes agroquímicos para

fumigar graneros buscando eliminar gorgojos y escarabajos. Él observó que algunos agentes los atontaban, mas no los mataba; al recordar esto en 1951 motivó a Charles Suckling, un químico de la compañía, a investigar el uso de compuestos fluorados como anestésicos, creando así el Halotano. Posteriormente, Suckling le solicitó al farmacólogo James Raventós que describiera las propiedades de la nueva sustancia y se encontró con que no era inflamable, era poco pungente, poseía alta potencia y no se observaba una toxicidad obvia cuando fue probado en animales. El 20 de enero de 1956 el halotano fue usado sin aprobación ética por primera vez en un paciente humano en el Hospital Real de Manchester, por Michael Johnstone, un anestesiólogo amigo de Raventós.

Durante las primeras investigaciones el Halotano era administrado con la clásica técnica de la mascarilla y pañuelo, pero pronto se desarrolló un vaporizador calibrado por la compañía Cyprane, mientras que en Estados Unidos de forma fortuita ya se había desarrollado la “Tetera de Cobre”. Cuatro años después de la introducción clínica del Halotano empezaron a emerger casos de falla hepática postoperatoria inexplicada, lo que llevó a estudios farmacológicos y epidemiológicos los cuales confirmaron que la causa era el uso del anestésico, pero con una incidencia muy baja reportada en 3 de cada 367.000 pacientes.^[3]

A pesar de que su descubrimiento se dio en 1944, el metoxiflurano no fue estudiado para uso en humanos hasta el 1960; al respecto, se encontró que era un agente extremadamente potente y no inflamable, pero distintos problemas limitaron su uso, tal como una alta solubilidad en sangre que no permitía una inducción y educación rápidas. El uso prolongado por más de 3 horas se asociaba a lesión renal de alta tasa que los franceses llamaban “*Diabetes Insipidus Fluorique*”. Nunca tuvo mucha aceptación en los Estados Unidos de América y al día de hoy solo se produce en Australia.^[3]

Previo al desarrollo y el avance de más agentes anestésicos se dio la definición de la Concentración Alveolar Mínima (CAM). Desde 1847 John Snow había clasificado la profundidad anestésica en 5 grados; la principal diferencia entre la tercera y la cuarta fue la presencia o ausencia respectivamente de respuesta motora ante un estímulo doloroso. Durante la Primera Guerra Mundial Arthur Guedel se basó en esta

clasificación y la modificó mediante la creación de una de 4 categorías; a su vez, el determinante de profundidad apta para cirugía fue la presencia de movimiento ante un estímulo doloroso. Eger, Saidman y Brandstater usaron este reflejo motor para la definición de la CAM, lo cual representó la concentración de anestésico inhalado necesaria para inhibir el movimiento en un 50% de los pacientes. A partir de esto se pudieron dar comparaciones cuantitativas de los efectos de los agentes inhalados.^[3]

Ross Terrell, en búsqueda de nuevos anestésicos inhalados, experimentó con distintos compuestos fluorados como alcanos, alcoholes y éteres. Para él, el compuesto ideal debía generar un estado anestésico fluido, sin ocasionar convulsiones (razón por la cual descartó a los alcanos), debía ser estable, resistir la degradación hepática y por absorbentes de CO₂ y no debía ser tóxico. Posterior a estudiar 346 compuestos distintos logró sintetizar el I-347, conocido como Enflurano a partir de 1966. A diferencia del halotano no parecía causar arritmias cardíacas, solo un 2-3% era metabolizado por el hígado. Para mediados de la década de 1970 el halotano había sido desplazado por el enflurano y solo se continuaba usando en pacientes pediátricos por su baja pungencia.^[3]



Figura 2. Anestésicos Halogenados. De izquierda a derecha sevoflurano, Isoflurano, enflurano y desflurano.^[5]

En las décadas de 1980 y 1990 dos nuevos problemas emergieron: el primero fue el aumento de la incidencia de obesidad; con esto un mayor volumen de distribución de los agentes inhalados asociado a un aumento en los tiempos de emergencia

anestésica. El segundo fue el incremento de la práctica de cirugía ambulatoria para realizar mayor volumen de cirugías y disminuir el costo de internamiento hospitalario. Debido a esto se vio impulsado aún más el estudio de nuevos agentes anestésicos, en esta ocasión para disminuir los tiempos anestésicos. [3]

El equipo de Terrell continuó sintetizando más de 700 compuesto fluorados, en 1965 se creó el I-469; por ello, al ser la estructura isomérica del enflurano se conoció como isoflurano. Se caracterizó por presentar una menor solubilidad y mayor resistencia al metabolismo además de estabilidad al ser expuesto a luz ultravioleta y álcalis, aunque el proceso de producción requería de un gran número de purificaciones por destilación, lo cual resultaba muy costoso para los laboratorios.

Estuvo planeada la liberación del Isoflurano para uso humano a mediados de la década de 1970, pero un estudio realizado por Thomas Corbett en la Universidad de Michigan parecía relacionar este agente con efectos carcinogénicos. La investigación encontró que poseía numerosos errores como un grupo control muy reducido, ausencia de planificación a doble ciego y comparación con otro agente anestésico; luego de repetir los estudios se corrigieron los mencionados errores, se eliminó la asociación de los anestésicos inhalados con el cáncer y finalmente se dio el uso del isoflurano en 1981. Durante más de 30 años fue el agente anestésico de elección, pero aún continuaba la búsqueda de fármacos más potentes. [3]

En Laboratorios Travenol, Richard Wallin y Bernard Regan, interesados en los anestésicos y su farmacología, sintetizaron el sevoflurano en 1971. Se reportó que los efectos cardiorrespiratorios eran incomparables, aunque poseía dos problemas; el primero era la inestabilidad en bases como la cal sodada; el segundo era la facilidad de perder un átomo de flúor en el grupo metil al metabolizarse, lo cual formaba un compuesto con capacidad de causar lesión renal. Debido a estos problemas, los estudios realizados con sevoflurano continuaron sobre voluntarios durante mucho tiempo y demostraron una inducción rápida y suave. En los Estados Unidos los estudios fueron detenidos al descubrir que la degradación al contacto con la cal sodada formaba dos sustancias conocidas como compuesto A y compuesto B, con potencial tóxico hepático y renal; sin embargo, los estudios continuaron en una farmacéutica japonesa conocida

como Maruishi, usado de forma clínica desde la década de 1980, sin presentarse nunca la nefrotoxicidad predicha. [3]

Mientras tanto, en los Estados Unidos, las compañías farmacéuticas continuaban con la búsqueda de un nuevo anestésico, menos soluble que el isoflurano y el sevoflurano, estable en cal sodada, no metabolizable y sin pungencia. Además, la patente del isoflurano se encontraba pronta a vencer, por lo que el atractivo económico disminuiría. Se revisaron los compuestos de Terrell y hubo un enfoque, en especial en el 653, sintetizado en 1966; la producción era difícil y peligrosa debido a que requería flúor elemental, altamente explosivo y tenía una presión de vapor cercana a una atmosfera; ello planteaba cambios en los vaporizadores existentes para su uso. Los primeros reportes fueron publicados en 1987. Su coeficiente de partición bajo permitía una rápida educación de los pacientes y su CAM de 6% era ideal para uso con altas concentraciones de oxígeno. No llegó a considerarse el anestésico ideal debido a que las concentraciones más altas que la CAM provocan irritación de las vías aéreas eliminando su utilidad para inducción inhalada. En los Estados Unidos fue utilizado principalmente para cirugía en pacientes obesos debido a la rápida recuperación que otorgaba. [3]

Una década después de uso seguro del sevoflurano en Japón se consideró evaluarlo nuevamente en Norteamérica y Europa y luego de descartar los riesgos teóricos y observar los beneficios clínicos se inició su uso como anestésico inhalado de preferencia alrededor del mundo. [3]

Durante la segunda mitad del siglo XX se estudiaron otras moléculas que podrían tener uso en el futuro. El aliflurano fue un éter investigado en 1978, con propiedades similares al isoflurano, pero con mayor solubilidad en sangre e inflamable en oxígeno al 3-4% por lo que su desarrollo no continuó más. El xenón se demostró que poseía propiedades anestésicas en ratones en 1946, con pruebas en humanos en 1950; posee una baja solubilidad en sangre y al ser un gas noble es invulnerable a la degradación, pero su aplicación se vio afectada por su alto costo y disponibilidad limitada. [3]

Capítulo 2: Farmacología de los anestésicos inhalados

En este capítulo se definirán y describirán los mecanismos de acción y efectos fisiológicos o farmacodinamia y el paso a través del cuerpo o farmacocinética de los distintos anestésicos inhalados.

2.1 Farmacocinética

2.1.1 Captación y distribución

Para comprender los mecanismos de captación y distribución de los anestésicos inhalados es importante definir primero las distintas propiedades biofísicas que los caracterizan.

La presión parcial se define como la fracción de la presión total originada de un componente en una mezcla de gases proporcional a su fracción molar. Se expresa como el porcentaje de la mezcla y es un indicador de la actividad termodinámica de la sustancia. Esta propiedad es directamente proporcional a la presión atmosférica, en lugares a gran altitud donde esta es menor, la presión parcial será menor también, con lo cual disminuye la eficacia del fármaco en cuestión.^[5]

La presión de vapor por otro lado es la presión parcial máxima de un anestésico volátil en el interior de un reservorio, como en un vaporizador. Es específica a cada sustancia y con base en esto se definen como anestésicos volátiles (como el sevoflurano y enflurano) y anestésicos gaseosos (como el N₂O y el Xenón) aquellas sustancias que poseen una presión de vapor menor o mayor a 1 atmósfera a 20 °C respectivamente.^[5]

La hidrofobicidad es la dificultad para la formación de enlaces de hidrógeno, lo cual ve reflejado en una baja solubilidad en agua. Tiende a ser inversamente proporcional a la lipofilidad o grado de solubilidad en solventes de baja polaridad como aceites y se tiende a medir en coeficientes de distribución. Estos se definen como el cociente de dos concentraciones de soluto en equilibrio en dos solventes separados pero adyacentes. En el contexto de los anestésicos inhalados, esta propiedad determina la distribución e inicio de acción de los fármacos basándose en coeficientes entre distintos tejidos y sangre principalmente.^[5]

Anestésico.	Óxido Nitroso.	Halotano.	Enflurano.	Isoflurano.	Desflurano.	Sevoflurano.
Estructura Química.						
Punto de Ebullición. (°C)	-88,5	50,2	56,5	48,5	22,8	58,6
Presión de Vapor. (mmHg)	43,8	243	175	238	664	157
Coeficiente sangre/gas.	0,47	2,5	1,9	1,4	0,45	0,65
CAM. (%atm)	104	0,75	1,58	1,28	6	2,05

Tabla 1. Estructuras Químicas y Propiedades de los Anestésicos Inhalatorios. ^[5]

La administración inhalatoria de los fármacos es análoga a la administración intravenosa con la diferencia de que el ingreso y eliminación del anestésico se da principalmente por la misma vía. La captación y distribución de un anestésico inhalado se da desde compartimentos con presiones parciales elevadas a compartimentos de menor presión parcial de la siguiente manera: primero el fármaco se transfiere mediante un flujo de mezcla gaseosa desde un dispositivo administrador hacia el circuito, pasando consecuentemente hacia el espacio alveolar pulmonar, ahí es desplazado por difusión capilar a la sangre venosa pulmonar donde finalmente es distribuido a distintos tejidos, con lo cual representaba el objetivo el sistema nervioso central; la eliminación ocurre de una manera similar, pero en sentido contrario.^[6]

La dosificación desde un dispositivo de administración como un vaporizador dependerá tanto de la concentración administrada como del flujo de gas fresco (FGF), mientras que la velocidad con la que la mezcla de gases reemplaza la mezcla que ya se encuentra en el circuito dependerá tanto del FGF como del volumen del circuito.

Variando estos parámetros se determinará el flujo neto del anestésico hacia el circuito y por lo tanto hacia el paciente, logrando así una inducción, mantenimiento o educación anestésica. Variables como los absorbentes de CO₂ y componentes plásticos y elásticos de los circuitos pueden influir sobre la velocidad de equilibrio entre el vaporizador y el circuito. Por otro lado, la transferencia de gases desde el circuito hacia el espacio aéreo pulmonar se verá determinado por la ventilación minuto (VM) y el volumen de espacio aéreo pulmonar.^[6, 7]

La concentración alveolar de anestésico es un factor de importancia para la captación y distribución de anestésico debido a que se encuentra en rápido equilibrio con la sangre circulante y los tejidos de alta perfusión y además puede ser medida en los gases exhalados al final de la espiración. Durante la inducción el fármaco fluye desde los alveolos a la sangre pulmonar dependiendo del gradiente existente entre la presión parcial de gas alveolar y la concentración en sangre venosa mixta, del flujo sanguíneo pulmonar. Este es muy similar al gasto cardiaco y a la capacidad de la sangre para disolver el anestésico según su coeficiente de partición.^[6]

El equilibrio ventilación-perfusión cumple un papel muy importante en la captación alveolar también. El espacio muerto (aquel que es ventilado mas no perfundido) disminuye la ventilación alveolar efectiva y por lo tanto la captación anestésica. Por otro lado, un cortocircuito pulmonar (como el que ocurre durante la ventilación unipulmonar) posee un efecto similar a expensas de mezclas de sangre con concentraciones diferentes de anestésicos inhalados.^[6]

Una vez la sangre abandona los capilares pasa a las venas pulmonares y luego al corazón izquierdo donde finalmente es distribuido a distintos tejidos. La velocidad de incremento de presión parcial en cada tejido depende del flujo arterial propio de cada tejido, el volumen efectivo (relación entre el volumen anatómico y el coeficiente de partición) y el gradiente de presión entre la sangre y el tejido en mención.^[6]

Tradicionalmente, la distribución de los anestésicos se describe en cuatro grupos de tejidos. El primero es el de los tejidos ricamente vascularizados e incluyen al corazón, sistema nervioso central, hígado y riñón; representan el 10% de la masa

corporal de un adulto, pero reciben hasta el 70% del gasto cardiaco en reposo para lograr así un equilibrio anestésico en minutos. El segundo grupo está conformado por el tejido muscular esquelético, que representa el 40% de la masa corporal; este recibe en reposo el equivalente entre el 10 y el 15% del gasto cardiaco, mas este valor puede aumentar durante estados de gasto cardiaco elevado como la fiebre y el estrés; el equilibrio anestésico se alcanza muy lentamente.

El tercer grupo son los tejidos grasos, con un 10% del gasto cardiaco y un 25% de la masa corporal, los anestésicos volátiles presentan avidez al tejido graso, por lo que poseen el mayor volumen efectivo para la captación de estos fármacos, el equilibrio anestésico es mucho más lento que en el grupo 2, el cual se prolongaba por varios días. Finalmente, el cuarto grupo está formado por tejidos pobremente vascularizados como el hueso cortical y tejido conjuntivo, que representa el 15% del peso corporal y recibe apenas el 5% del gasto cardiaco.^[5]

La sangre puede considerarse un compartimento más, y representa un 7% del peso corporal. La presión parcial del fármaco en sangre venosa mixta es una media ponderada de los flujos venosos de todos los órganos que convergen en el ventrículo derecho. Con el aumento de la presión parcial venosa mixta la gradiente de captación de los anestésicos disminuye. En casos de derivaciones sistémicas de izquierda a derecha, como presencia de comunicaciones interventriculares o interauriculares la presión aumenta más rápido, esto causa una captación mayor, además de una inducción más acelerada.^[5]

La administración del N₂O se da con presión parcial elevada y genera una difusión del gas al interior de los espacios que contienen aire u otros gases inmóviles. Los espacios llenos de aire contienen principalmente nitrógeno, el cual es 30 veces menos soluble en sangre que el N₂O. El óxido nitroso difunde por gradiente de presión desde la sangre y los tejidos a los espacios llenos de aire mientras que la eliminación de nitrógeno es mucho más lenta, por lo que aumentan las moléculas de gas en el interior del espacio aéreo, además se expande el volumen y la presión de acuerdo con la distensibilidad del espacio. Esta propiedad es de suma importancia debido a que puede

empeorar complicaciones dadas por émbolos aéreos, neumotórax, neumoencéfalo e inyecciones intraoculares de gas. [8]

2.1.2. Metabolismo y biotransformación

Los anestésicos inhalatorios son un grupo singular de fármacos que pueden entrar y salir del organismo sin sufrir cambios a través de los pulmones. Sin embargo, los enlaces de los éteres y alcanos volátiles pueden romperse bajo ciertas circunstancias como biotransformación por enzimas, reacciones con bases fuertes en los absorbedores de CO₂ y exposición a radiación ultravioleta. [6]

Entre los principales órganos implicados en la biotransformación se encuentran el hígado y los riñones; estos a su vez son los más expuestos a metabolitos tóxicos y verse afectados por estos. El hígado es el principal órgano metabolizador de fármacos, especialmente aquellos lipofílicos transformados en metabolitos hidrofílicos para una excreción renal más eficaz. Las reacciones de biotransformación comprenden la oxidación, hidrólisis y conjugación. Un fármaco puede transformarse en distintos metabolitos según su la concentración en el tejido, la competencia por sitios enzimáticos con otros fármacos y las velocidades de reacciones enzimáticas. [5, 6]

Las reacciones de fase 1 son aquellas en las que se dan procesos de oxidación e hidrólisis, con lo cual se introduce un grupo polar en el fármaco. Las enzimas que participan en estas reacciones son isoformas del citocromo P450 y tienen como uno de sus factores limitantes la presencia de oxígeno y de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Muchos factores influyen sobre el metabolismo hepático como la administración de otros medicamentos, enfermedades, la edad y la genética. El CYP2E1 hepático es una de las enzimas más importantes para el metabolismo oxidativo de los anestésicos inhalatorios halogenados y en condiciones de hipoxia o hipoperfusión puede verse alterado, aumentando las vías reductoras por medio de los citocromos CYP2A6 y CYP3A4. [5, 6]

El metabolismo del halotano es principalmente oxidativo y en solo un 1% sufre metabolismo reductor. La degradación por oxidación da liberación de iones cloruro y bromuro, formando cloruro de trifluoroacetilo y consecuentemente ácido

tricloroacético. Dicho fármaco posee la tendencia de disminuir el flujo sanguíneo hepático, esto provoca hipoxia tisular aumentando la degradación reductora que genera 2-cloro-1,1,1-trifluoroetano o difluoroetileno. Los anestésicos tipo éter sufren metabolismo oxidativo similar por la misma enzima dando liberación de iones fluoruro y cloruro y formando ácidos carboxílicos. [5, 6]

La exposición clínica al halotano se asocia a dos tipos de lesión hepática. La hepatotoxicidad subclínica se caracteriza por leves elevaciones postoperatorias de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST) en un 20% de los pacientes adultos expuestos; se cree que está mediada por la reducción anaeróbica del halotano. La forma fulminante conocida como hepatitis por halotano se caracteriza por aumento de bilirrubina y fosfatasa alcalina, además de la AST y ALT, lo cual genera una necrosis hepática masiva; se ve causada por una reacción de hipersensibilidad asociada al metabolito oxidativo cloruro de trifluoroacetilo, el cual reacciona con proteínas vecinas, modificándolas de tal manera que no son reconocidas por el organismo como propias.

Estos neoantígenos llevan a una reacción de células T citotóxicas, con lo cual se generan síntomas inmunes como fiebre, exantema, artralgia y eosinofilia. Otros fármacos como el enflurano, isoflurano y desflurano se han asociado a hepatitis, pero en mucho menor grado. El sevoflurano, por otra parte, se oxida a nivel del enlace fluorometoxi C-H y forma Fluoruro orgánico y hexafluoroisopropanol, el cual es relativamente estable y no reacciona con proteínas vecinas. [5, 6]

Los riñones son órganos que reciben un alto flujo sanguíneo y se encargan de la filtración glomerular de metabolitos hidrosolubles, reabsorción de agua, excreción urinaria de productos de desecho y regulación de hormonas implicadas en el tono vascular. También contienen enzimas CYP que catalizan reacciones tanto de fase 1 como de fase 2, por lo que pueden producir metabolismo de agentes inhalados. El metoxiflurano posee efecto nefrotóxico atribuido a la liberación de iones fluoruro inorgánicos durante su metabolismo asociado a niveles mayores a 50 μM en suero; desde el descubrimiento y confirmación de este efecto todos los anestésicos halogenados han sido ampliamente sometidos a pruebas sobre su grado de des-

fluoración y las concentraciones resultantes del ion en suero. El metabolismo del sevoflurano genera aumentos de 20 a 30 μM en suero y menos de 5 μM tras la administración de isoflurano y desflurano, los cuales son mínimamente metabolizados; ninguno de estos fármacos se ha demostrado generar nefrotoxicidad significativa. El metoxiflurano también posee una mayor solubilidad en tejidos, con lo cual aumenta el tiempo de exposición a los iones fluoruros mientras es metabolizado; por ello es posible que la ausencia de toxicidad renal de los actuales anestésicos volátiles se deba a su menor solubilidad en tejidos, sus menores tasas de biotransformación y su eliminación corporal más rápida por vía respiratoria.^[9]

Los anestésicos halogenados pueden sufrir degradación química mientras interactúan con absorbentes de CO_2 que contengan bases fuertes como hidróxido de sodio (NaOH) e hidróxido de potasio (KOH); estas bases extraen un protón del grupo isopropilo del sevoflurano y genera un halo-alcano conocido como compuesto A. Este compuesto es volátil y puede absorberse mediante intercambio alveolar, en animales ha demostrado ser nefrotóxico y provocar necrosis tubular proximal.

Los experimentos en ratas mostraron lesión renal a la exposición mayor a 150 partes por millón (ppm)-horas, daño histopatológico grave pero reversible con 200 ppm-horas y mortalidad en un 50% de las ratas con 1000 ppm-horas. Los flujos de gas fresco de 1 litro por minuto dan lugar a concentraciones máximas del compuesto A de 20 ppm con uso de cal sodada y de 30 ppm con uso de Baralyme. La exposición del compuesto A no se ha asociado a nefrotoxicidad clínicamente importante en humanos; exposición en humanos de hasta 200 ppm-horas no demostraron alteraciones en pruebas clínicas de función renal como creatinina, nitrógeno ureico, proteína o glucosa en orina ni enzimas más sensibles.

La diferencia de nefrotoxicidad entre ratas y humanos se cree que se debe a una acción de la enzima β -liasa más activa en las primeras criaturas, la cual produce un reactante fluorado conocido como fluoruro de tionoacilo que se piensa que produce el efecto tóxico. Aunque no se ha demostrado la nefrotoxicidad por compuesto A en humanos, es importante hacer notar que el riesgo se puede reducir mediante la cuidadosa selección de los flujos de gas fresco, la entrega del vaporizador y los

materiales absorbentes de CO₂; los flujos mayores a 2 litros por minuto aseguran una exposición por debajo del umbral más conservador. [5, 6]

En presencia de bases fuertes secas, con un contenido de agua menor al 5%, algunos anestésicos halogenados sufren degradación formando monóxido de carbono (CO), los factores determinantes de esta reacción son la presencia de KOH, NaOH, Hidróxido de Bario (Ba(OH)₂) e Hidróxido de Calcio (Ca(OH)₂), la sequedad del material, la concentración del agente volátil y su estructura química. Esta reacción se da en anestésicos que contienen un grupo difluorometilo, los cuales se volvían más susceptibles a la degradación en orden de mayor a menor el desflurano, el enflurano y el isoflurano. La producción de CO se da posterior a una desecación completa del absorbente, típicamente tras el lavado con alto flujo del circuito durante 1 o 2 días. Las temperaturas ambientales altas también pueden acelerar la desecación. El CO posee una afinidad 250 veces superior por la hemoglobina que el O₂; por lo tanto, la formación de carboxihemoglobina disminuye la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre y resulta difícil de revertir. Bajo anestesia general los signos de exposición al CO quedan enmascarados, por lo que es difícil detectar la hipoxia, la mayoría de los equipos de pulsioximetría de uso corriente no distinguen entre carboxi- y oxihemoglobina. La degradación de los anestésicos volátiles en el absorbente genera una reacción exotérmica; el mayor generador de calor es el sevoflurano, el cual alcanza temperaturas elevadas causantes de explosión o incendios. Las recomendaciones para evitar las reacciones mencionadas son evitar la desecación de los absorbentes y disminuir las concentraciones de bases fuertes como KOH y NaOH. [5, 6]

El N₂O es un anestésico singular porque inhibe de forma irreversible las cobalaminas (Vitamina B12) al oxidar el ligando del cobalto iónico. Las cobalaminas son cofactores fundamentales junto al 5-metiltetrahydrofolato en la actividad de la metionina sintasa, la cual a su vez cataliza la metilación de la homocisteína a metionina y produce tetrahydrofolato, sustancias de importancia para la síntesis de ADN, ARN, mielina y catecolaminas. La exposición prolongada al N₂O puede producir anemia megaloblástica, mielopatía, neuropatía y encefalopatía; como factores de riesgo a estos efectos se tiene la anemia perniciosa, síndromes de malabsorción intestinal, edades

extremas de la vida, alcoholismo, malnutrición, dieta vegetariana estricta y las deficiencias congénitas de metabolismo de cobalamina y tetrahidrofolato. En pacientes quirúrgicos sanos los efectos megaloblásticos se describen posterior a exposiciones mayores a 12 horas, aunque en pacientes enfermos o con factores de riesgo periodos de exposición más breves o repetidos pueden provocar patología subaguda.^[8]

El xenón es un gas noble con propiedades anestésicas, presente como constituyente minoritario del aire, se aísla por destilación del aire licuado y requiere cantidades considerables de energía.^[10] Su solubilidad en sangre es inferior a la de cualquier otro gas anestésico incluyendo el N₂O, por lo que presenta un inicio y terminación de efecto anestésico extraordinariamente rápidos.^[11] No sufre biotransformación ni reacciona con los absorbentes de CO₂. Produce una mínima depresión cardiovascular, no es arritmogénico, tiene actividad analgésica y disminuye la necesidad intraoperatoria de opioides.^[12]

Con los dispositivos usados actualmente se requieren flujos elevados por lo que se están estudiando nuevas tecnologías para una administración más eficiente. Estas poseen sistemas de retirada de residuos con trampas criogenas que condensan el xenón, el cual permite un reciclaje económico del xenón; además, la principal causa de su uso actual es el alto coste de producción. Tiene una densidad mayor que el N₂O y el aire, con ello produce una mayor resistencia al flujo y aumento del trabajo respiratorio.^[13]

2.1.3 Eliminación y recuperación posanestésica

Los anestésicos inhalados son eliminados de los tejidos diana empleando las mismas rutas que durante la inducción; difunden de los tejidos a la sangre venosa y posteriormente a los pulmones, siempre y cuando la presión parcial alveolar sea menor que la presión parcial venosa mixta. Para conseguir una eliminación lo más rápida posible, la presión parcial del circuito debe ser lo más baja que se pueda y esto se logra por medio del aumento del flujo de gas fresco posterior a la interrupción de la administración del anestésico. ^[5, 6]

Los mismos factores que influyen en el intercambio alveolar durante la inducción afectan la eliminación, por lo que el aumento de la ventilación minuto y la disminución del gasto cardiaco aceleraran el despertar. Es de importancia también la solubilidad del anestésico en tejidos, ya que de esto dependerá el volumen efectivo del anestésico y el tiempo que tardará en excretarse completamente. [5, 6]

El concepto de vida media según el contexto se define como el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad tras detenerse una infusión continua, se aplica típicamente a los fármacos administrados mediante perfusión intravenosa, sin embargo, puede ser utilizado con el uso de anestésicos inhalados. Tras periodos prolongados de inhalación y captación, las presiones parciales del anestésico en músculo y grasa se elevan aproximándose a la de la sangre, con ello se reduce la contribución de la eliminación distributiva. En lugar de ello, la eliminación desde el compartimento central se enlentece por el flujo inverso del anestésico desde los tejidos de alta capacidad. [5]

Parte de los anestésicos inhalados se pierden por difusión a través de otras grandes superficies de contacto entre el cuerpo y el aire. La superficie cutánea es de aproximadamente 2 m² y el flujo sanguíneo a través de la piel durante la anestesia general es importante debido a la inhibición del tono vascular termorregulador, pero la eliminación cutánea ha demostrado ser, para efectos prácticos, despreciable. Por otro lado, durante las cirugías abdominales o torácicas abiertas, las superficies viscerales son expuestas directamente al aire por lo que la pérdida de anestésico tiende a ser superior que por vía cutánea; sin embargo, continúa siendo un valor minúsculo al ser comparado con la eliminación por vía aérea. [5]

La hipoxia por difusión es una complicación que se observa con el uso de N₂O debido a la rápida eliminación del gas desde los tejidos durante los primeros 5 a 10 minutos de interrumpida la anestesia. Por su baja solubilidad el flujo de N₂O al interior de los alveolos puede ser de varios litros por minuto diluyendo el oxígeno alveolar; la dilución de la presión de CO₂ alveolar también puede reducir el impulso respiratorio y de esta manera empeorar la situación. Esta complicación puede evitarse mediante el

aporte suplementario de oxígeno los primeros 10 minutos de la recuperación mientras se vigila el patrón ventilatorio. [5]

2.2 Farmacodinamia

2.2.1 Acciones a nivel macroscópico

A pesar del uso generalizado de los anestésicos generales, el conocimiento de sus mecanismos celulares y moleculares es incompleto. Esto impide tanto un uso racional de los fármacos existentes como el desarrollo de nuevas sustancias más selectivas. La investigación continúa para revelar los principios de acción fundamentales y comprender así los efectos anestésicos en diferentes niveles organizacionales.[14]

La electroencefalografía como monitor de la actividad central se ha aplicado para estudiar los mecanismos anestésicos y como seguimiento del estado anestésico. La incapacidad para encontrar correlación entre la actividad encefalográfica cuantitativa y la inmovilidad en respuesta a la estimulación dolorosa dio lugar a la hipótesis de que la inmovilidad no sea un fenómeno mediado por la corteza cerebral. Aprovechando la vascularización de las cabras que permiten separación de la perfusión del encéfalo y de la médula espinal, se demostró que la inmovilidad implica la acción del anestésico en la médula espinal y se descubrió además que la inmovilización supone la supresión del arco reflejo nociceptivo de retirada. Distintos estudios han demostrado que las acciones a nivel de receptores de GABA_A y nicotínicos centrales carecen de importancia; por otro lado, la inhibición de canales de Na activados por voltaje potencia la inmovilidad anestésica. [14]

La consciencia consiste en estados subjetivos cualitativos internos de percepción o conocimiento; una manera más sencilla de definirla es la capacidad de un sistema para integrar información. La pérdida de consciencia es un signo del inicio de la anestesia, y los fármacos anestésicos se usan como herramientas para comprender las relaciones neuronales de la consciencia. La teoría talámica de la anestesia plantea que el mecanismo de la inconsciencia es una desaferenciación somatosensitiva por acción anestésica, hiperpolarizando y generando cortocircuitos en las células talámicas;

en contra de esta teoría se observa que la pérdida de consciencia se produce en intervalos muy estrechos de concentraciones anestésicas (usualmente inferiores a 0.5 CAM) mientras que los efectos cuantificables en tálamo aparecen por encima de este intervalo de concentración.

Hoy en día se ha remplazado la visión de una estructura encefálica diferenciada como el centro de la consciencia por el concepto de que la consciencia requiere la integración de la información entre múltiples regiones encefálicas a través de redes cerebrales de gran escala. Algunas áreas cerebrales presentan interconexiones entre nodos muy conectados que podrían ser dianas prometedoras para la acción hipnótica de los anestésicos generales; estos podrían actuar interfiriendo en la sincronía y coherencia operativa de estas redes. La inconsciencia estaría caracterizada no por la ausencia, sino por la fragmentación del procesamiento cortical. [14]

La amnesia anterógrada se consigue con menores concentraciones anestésicas (alrededor de 0.25 CAM) que las requeridas para la inconsciencia. En modelos animales se ha observado que las áreas asociadas a la formación de memoria explícita (aquella que es recordada de forma activa) se relaciona con el lóbulo temporal medial y el hipocampo, mientras que las estructuras asociadas a memoria implícita (aquella de carácter más inconsciente como memoria motora) se encuentran en relación con la amígdala.

En comparaciones entre cinco anestésicos inhalados se determinó que el de mayor efecto amnésico es el óxido nitroso, el de menor efecto el halotano y el resto de anestésicos halogenados poseen un efecto intermedio. Los ritmos theta (θ) a nivel hipotalámico son importantes para el aprendizaje y la memoria y se ha visto que las benzodiazepinas y los cannabinoides ralentizan y suprimen estos ritmos; el isoflurano posee efectos comparables en los ritmos θ a concentraciones amnésicas a pesar de su perfil diferente a nivel de receptores de membrana. [14]

Los efectos de algunos anestésicos comparten los mecanismos del sueño natural mediante activación directa de núcleos diferenciados promotores del sueño en el hipotálamo. Los patrones electroencefalográficos muestran similitudes durante el

sueño natural de ondas lentas y la anestesia y bajo la anestesia con propofol e inhalatoria puede ocurrir una recuperación de la falta de sueño lo que apoya este concepto.^[14]

Los anestésicos generales parecen ocasionar efectos neurológicos persistentes más allá de su clásica producción reversible de un estado anestésico. Estudios de aplicación de altas dosis de anestésicos en roedores durante un periodo de varias horas reportaron que se puede producir muerte celular por apoptosis con posibles consecuencias funcionales a largo plazo. Sigue sin definirse cómo se traducen los resultados, cuantitativa y cualitativamente, de los roedores a los seres humanos. Por otro lado, a su vez se han estudiado los efectos neuroprotectores en casos de isquemia cerebral y reperfusión, a pesar de la abundante investigación la evidencia clínica sigue siendo controvertida.

La lesión neuronal en estas patologías se debe a muerte celular excitotóxica por liberación excesiva de transmisores aminoácidos excitadores como el glutamato y estrés oxidativo causado por lesión por reperfusión con muerte celular diferida. En modelos animales los anestésicos volátiles y el xenón logran neuro protección inicial ante lesiones leves; con base en esto se podrían estudiar esquemas terapéuticos combinados de anestésicos volátiles junto a inhibidores de caspasa para lograr una neuroprotección más prolongada. Los anestésicos volátiles protegen probablemente mediante supresión de las necesidades energéticas encefálicas por inhibición de la transmisión excitadora y potenciación de los receptores inhibidores y los canales iónicos.^[14]

2.2.2 Acciones a nivel celular y molecular

Es difícil identificar puntos de unión de los anestésicos inhalados en proteínas diana verosímiles por sus interacciones de baja afinidad, la escasez de estructuras de resolución atómica de proteínas diana relevantes y la falta de antagonistas específicos. Estudios en proteínas modelo bien caracterizadas de las que se disponen estructuras de resolución atómica como la albúmina y luciferasa han demostrado que los anestésicos se unen en cavidades hidrófobas en el interior de estas con interacciones químicas no covalentes polares y no polares. Estas cavidades son importantes para la

flexibilidad conformacional requerida para la regulación del canal iónico y en la transducción de la señal inducida por ligando de las proteínas del receptor.^[15]

Los canales iónicos son las dianas moleculares más prometedoras de los anestésicos inhalados, en concreto los regulados por neurotransmisores como los GABA_A, glicina y glutamato tipo NMDA, los cuales poseen una distribución apropiada en el sistema nervioso central, las funciones fisiológicas esenciales en la transmisión sináptica inhibitoria y excitadora y las sensibilidades a concentraciones clínicamente relevantes de los anestésicos. Otros canales sensibles son la familia de canales regulados por nucleótido cíclico activado por hiperpolarización (HCN por sus siglas en inglés), los cuales provocan corrientes marcapasos y regulan la excitabilidad dendrítica, los canales de potasio (K) que mantienen el potencial de membrana y los canales de sodio y calcio regulados por voltaje.^[15]

Los anestésicos inhalados pueden dividirse en dos clases en función de sus propiedades farmacológicas. La primera clase corresponde a los anestésicos volátiles con modulación positiva de receptores GABA_A, que también tienen efectos notables compatibles con la anestesia en otros receptores como potenciación de canales glicina inhibidores, inhibición NMDA excitadores y de acetilcolina nicotínicos neuronales. La segunda clase son anestésicos gaseosos como el N₂O y el xenón los cuales no poseen actividad sobre receptores GABA, pero bloquean receptores NMDA y activan ciertos canales de K a concentraciones clínicas.^[15]

Los receptores GABA_A son los principales canales de cloruro (Cl) regulados por transmisor en la neocorteza y alo corteza, mientras que los de glicina (GlyR) desempeñan su función en la médula espinal con cierto solapamiento sobre el diencefalo y el tronco encefálico. Cuando son activados conducen iones Cl y desplazan el potencial de membrana hacia el equilibrio del cloruro; ambos receptores son inhibidores porque hiperpolarizan la membrana, así se evita un potencial de despolarización. La mayoría de estos receptores son heteropentámeros, es decir, están formados por tres subunidades GABA_A o dos GlyR diferentes. La composición de las subunidades determina sus propiedades fisiológicas y farmacológicas y varían entre las áreas encefálicas. Los receptores 5-hidroxitriptamina (serotonina)-3 (5-HT₃)

permeables a catión son potenciados de modo similar por los anestésicos volátiles e intervienen en los reflejos autónomos y probablemente a las propiedades eméticas de los anestésicos volátiles. [15]

Los receptores acetilcolina nicotínicos neuronales (nnAChR) son canales iónicos heteropentaméricos activados por ligando, pero, a diferencia de los anteriormente descritos, son selectivos para cationes, especialmente Calcio. En el SNC son principalmente presinápticos y cuando son activados permiten el paso de cationes por lo que despolarizan el potencial de membrana y se ven inhibidos por los anestésicos volátiles. Es improbable la participación de estos receptores en la inmovilización, sedación e inconsciencia, pero sí parecen tener acción sobre los efectos amnésicos. Los receptores NMDA son un subtipo de receptores postsinápticos para glutamato, el principal neurotransmisor excitador en el SNC de los mamíferos; son receptores heterómeros formados por una unidad GluN1 obligatoria a la que se une el coagonista glicina y una cantidad variable de subunidades GluN2 a las que se une el glutamato o análogos como el NMDA. Se ven relacionados en funciones como el aprendizaje y la memoria y están involucrados con el dolor crónico y la excitotoxicidad por isquemia. Los anestésicos volátiles y gaseosos tienen efectos inhibitorios a altas y bajas concentraciones sobre este tipo de receptor respectivamente. [16]

Los canales de Na regulados por voltaje son fundamentales para la conducción axónica, integración sináptica y excitabilidad neuronal. La familia de canales de Na consiste en nueve subunidades α formadoras de poros homólogas con distintas distribuciones celulares y subcelulares. Los anestésicos volátiles inhiben las isoformas principales encontradas en los canales neuronales y músculo estriado y cardiaco. Por el contrario, el xenón no tiene efecto apreciable en los canales de Na, Ca ni K. [15]

Múltiples funciones celulares dependen de una concentración regulada de Ca libre intracelular determinada por la actividad de los canales de Ca voltaje dependiente, bombas de Ca dependientes de adenosín trifosfato (ATP) en la membrana y el retículo sarcoplásmico, intercambiadores Na/Ca y secuestro mitocondrial de Ca. La alteración de cualquiera de estos mecanismos por los anestésicos puede modificar muchos procesos celulares regulados por las acciones de segundo mensajero del Ca como

transmisión sináptica, expresión de genes, citotoxicidad y acoplamiento excitación-contracción muscular.

La inhibición de los canales de Ca regulados por voltaje presinápticos acoplada a la liberación de transmisor podría ser el mecanismo de reducción de la transmisión excitadora por anestésicos volátiles; los más sensibles son los tipos R y T, y con un efecto, nulo los tipos N y tipo P. Esto demuestra la importancia de conocer los subtipos de receptores según sus subunidades para un estudio futuro adecuado de nuevos anestésicos. En contraste con los canales de Ca regulados por voltaje que regulan la entrada del catión extracelular, los canales de Ca intracelulares regulan la liberación por depósitos como el retículo endoplásmico y sarcoplásmico. Incluyen receptores 1,4,5-trifosfato (IP₃R) y receptores rianodina (RyR) que intervienen en la liberación rápida intracelular esencial para el acoplamiento excitación-contracción del músculo. La fuga de Ca provocada por los anestésicos volátiles tiene lugar a través de los canales mencionados con depleción de los depósitos intracelulares; esto amortigua los cambios de Ca intracelular en respuesta a la estimulación y contribuye a las propiedades relajantes del músculo liso inherentes a la bronco y vasodilatación. La predisposición a la hipertermia maligna, un trastorno de la farmacogenética manifestada por crisis hipermetabólica desencadenada por anestésicos volátiles, especialmente el halotano; a menudo se asocia a mutaciones en RyR y el canal de Ca tipo L. [15, 16]

Los canales de K son una familia muy diversa de canales iónicos debido a sus distintos modos de activación. Regulan la excitabilidad eléctrica, la contractilidad muscular y la liberación de neurotransmisor; son los principales determinantes de la excitabilidad y la duración del potencial de acción. La anulación dirigida de los canales de K, TASK-1, TASK-3 Y TREK-1 en ratones reduce la sensibilidad a la inmovilización por anestésicos volátiles de forma específica para el fármaco, lo que implica que estos canales son dianas anestésicas contribuidoras in vivo. Los anestésicos volátiles inhiben también los canales marcapasos HCN, con lo cual se reduce la velocidad de elevación de los potenciales marcapasos y la frecuencia de descarga de ciertas neuronas con autorritmo; la modulación anestésica de estos canales podría tener un papel importante en los efectos anestésicos en las funciones integradoras neuronales. [15]

Los anestésicos tienen acciones mal conocidas en las vías de señalización celular intracelulares, que incluyen procesos anterógrados desde los receptores y los canales iónicos en la superficie celular, a efectos de segundo mensajero, vías de fosforilación de proteínas y otros mecanismos reguladores. Diversas señales como hormonas, neurotransmisores y citocinas producen sus acciones intracelulares al interactuar con receptores metabólicos que activan proteínas de unión-nucleótido guanina heterotriméricas (Proteínas G); estas actúan como conexiones moleculares indirectas para transmitir información desde los receptores de membrana. Los fármacos que actúan a través de receptores acoplados a proteína G (GPCR), como opioides y agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos pueden alterar la sensibilidad anestésica. Los anestésicos inhalados pueden alterar de modo directo la vía de señalización GPCR. [16]

La fosforilación de proteínas, una modificación postraducción involucrada en la regulación de receptores y canales sensibles a anestésicos, es fundamental para la plasticidad sináptica. La fosforilación está controlada por el equilibrio de actividad entre proteínas cinasas y fosfatasa. La familia proteína cinasa C (PKC) se activa por la molécula de señalización diacilglicerol y está implicada en la regulación de muchos canales iónicos y receptores. El halotano y el sevoflurano potencian la actividad de algunas isoformas PKC y estimulan la fosforilación de sustratos específicos. Aun no se ha demostrado un papel específico como un efecto farmacológico directo relevante mediado por activación anestésica de PKC.

Se ha descubierto un papel importante de los efectos de los anestésicos volátiles y del xenón en los mecanismos de señalización celular para precondicionamiento del corazón y del encéfalo contra el daño isquémico; este efecto en ambos órganos comparte mecanismos de señalización fundamentales como activación de múltiples GPCR y PKC. Estudios realizados por medio de anticuerpos específicos de proteínas fosforiladas demostró que los anestésicos inhalados reducen la fosforilación de puntos activadores de receptores NMDA, AMPA y la cinasa ERK2, implicadas en la plasticidad sináptica en ratones anestesiados. [16]

La excitabilidad neuronal depende del potencial de membrana en reposo, del umbral de inicio del potencial de acción y de la resistencia a la entrada que pueden

diferir entre compartimentos dentro de una misma neurona. Estas muestran una considerable diversidad, por lo que los efectos anestésicos varían entre las poblaciones neuronales. Los efectos anestésicos en las propiedades de activación de las neuronas hipocámpicas piramidales son complejos; se han comunicado aumento o descenso del umbral y diferencias regionales y efectos dependientes de la dosis sobre los patrones de activación. Por el contrario, neuronas en el núcleo posteroventral del tálamo se hiperpolarizan en presencia de isoflurano y tienen menos probabilidad de producir potenciales de acción.

El papel de los receptores GABA_A localizados en zonas extra sinápticas puede incluir los efectos de los anestésicos volátiles; estos difieren de los sinápticos en la composición de subunidades, intervienen en la inhibición tónica y son muy sensibles a distintos anestésicos generales. Los efectos de los anestésicos en la inhibición tónica han sido caracterizados en el hipocampo, que tiene una función principal en el aprendizaje y la memoria. Las neuronas hipocámpicas generan una activación mediante corriente tónica intensa de los receptores GABA_A con subunidad α_5 , muy sensibles al etomidato, propofol, midazolam e isoflurano. [17]

Los anestésicos generales tienen efectos potentes y específicos en la transmisión sináptica, como acciones presinápticas, lo cual altera la liberación de transmisor, mientras que las postsinápticas modifican la respuesta de las neuronas a transmisores específicos. La excitación sináptica disminuye con los anestésicos volátiles, debido principalmente a efectos presinápticos; se ha observado que presentan efectos heterogéneos en receptores de glutamato AMPA o NMDA, pero potencian los receptores de cainato. Por el contrario, los anestésicos inhalatorios no halogenados están mediados principalmente por inhibición de receptores NMDA postsinápticos. El refuerzo de la inhibición gabaérgica está mediado por mecanismos pre- y postsinápticos. Estos mecanismos de efectos, tanto presinápticos como postsinápticos, son complejos e implican múltiples dianas; es probable que se den por contribuciones específicas de sinapsis en canales de Ca y Na presinápticos. [17]

2.3 Efectos fisiológicos

2.3.1 Cambios fisiológicos a nivel pulmonar

Los pulmones son órganos singulares en su exposición a una amplia variedad de fuerzas físicas, como la ventilación, el flujo sanguíneo y la tensión superficial. A continuación, se analizan las acciones de los anestésicos inhalatorios sobre el tono de las vías respiratorias, la resistencia vascular pulmonar (RVP), la función mucociliar, la producción de agente tensioactivo, el control ventilatorio y la lesión pulmonar aguda.^[18]

Los aumentos transitorios de la resistencia de la vía respiratoria se pueden deber a un aumento del tono del músculo liso bronquiolar. El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en todo el mundo; tiene una frecuencia relativamente baja de complicaciones; no obstante, el broncoespasmo perioperatorio aparece en alrededor del 9% de pacientes asmáticos. El músculo liso de las vías respiratorias se extiende hasta los bronquiolos terminales y está influenciado por la actividad del sistema nervioso autónomo.

Los mecanismos no adrenérgicos y no colinérgicos, activados por la estimulación de las fibras C sensitivas broncopulmonares aferentes, pueden intervenir en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias ante las taquicinas, el péptido intestinal vasoactivo, la adenosina y los péptidos relacionados con el gen de calcitonina. La constricción bronquiolar asociada con exacerbaciones asmáticas es compleja e involucra los nervios, el músculo liso, el epitelio y las células inflamatorias de las vías respiratorias.

Por otra parte, la broncoconstricción refleja causada por irritación de la vía respiratoria superior esta modulada por vías sensitivas aferentes del núcleo del tracto solitario que se proyectan a neuronas vágales. El glutamato modula la estimulación del núcleo del tracto solitario (NTS) y las neuronas preganglionares vágales mientras que el GABA se proyecta del NTS a las neuronas preganglionares. Los nervios parasimpáticos también regulan el tono basal de las vías respiratorias mediante cambios de Na y Ca intracelular. El canal de K sensible al ácido TASK-1 es un canal

independiente del voltaje hallado en las células del músculo liso de la arteria pulmonar, que ayuda a regular su potencial de membrana en reposo e interviene en su sensibilidad a una amplia variedad de factores vasoactivos como hipoxia, pH y anestésicos volátiles.

La liberación de histamina dentro de la vía respiratoria o diversas formas de estimulación mecánica aumentan la actividad vagal aferente para provocar broncoconstricción refleja. Los receptores adrenérgicos del músculo liso bronquial se clasifican en tipos α y β_2 , estos últimos cumplen con una importante función en la reactividad del músculo liso bronquiolar; su estimulación causa relajación mediada por Adenosín Mono Fosfato Cíclico (AMPC) a través de la activación de la PKA y la salida de Ca de la célula. El epitelio respiratorio libera sustancias que modulan el tono del músculo liso bronquial, la eliminación de este aumenta las respuestas contráctiles a acetilcolina, histamina o serotonina. [18]

Todos los anestésicos volátiles son broncodilatadores, sus efectos específicos sobre los bronquiolos dependen de la localización en el árbol respiratorio y la estructura de este. In vitro, el isoflurano relajó de manera preferente los bronquiolos más que los bronquios; además, este, junto al sevoflurano, parecen tener mayores efectos inhibitorios de la contracción bronquial que de la contracción de músculo liso traqueal. El halotano es el anestésico más eficaz para modificar los índices de broncodilatación, mientras que las respuestas al isoflurano, enflurano y sevoflurano fueron casi idénticas. En cambio, el desflurano provocó broncodilatación a 1 CAM, pero también aumento de resistencias de las vías respiratorias a 2 CAM.

El halotano, enflurano y sevoflurano son equivalentes para dilatar bronquios de tercera o cuarta generación, según mediciones directas in vivo con un broncoscopio de fibra óptica. Cuando la constricción es de mecanismo central, como en la provocación colinérgica, el desflurano parece presentar un papel beneficioso al atenuar los efectos deletéreos de la broncoconstricción. En cambio, cuando el mecanismo de constricción se debe a activación no adrenérgica, no colinérgica, el desflurano puede aumentar y empeorar la constricción. [19]

El trabajo respiratorio se define como la presión o fuerza multiplicada por el volumen corriente durante la inspiración; este se puede descomponer además en trabajo elástico (requerido para superar la retracción del pulmón) y trabajo resistivo (requerido para superar la resistencia al flujo de las vías respiratorias y la resistencia viscoelástica). Los anestésicos volátiles aumentan el trabajo respiratorio en adultos y niños.

Algunos estudios en animales han sugerido que los anestésicos volátiles reducen la distensibilidad pulmonar mediada en la periferia del pulmón más que a la altura de las vías respiratorias. En cambio, en un modelo de asma crónica la anestesia con sevoflurano redujo de manera significativa la resistencia en las vías respiratorias centrales y distales y también redujo la resistencia en la periferia pulmonar. Estos datos sugirieron que el sevoflurano ejerce una acción beneficiosa en presencia de obstrucción crónica de las vías respiratorias e implicaron que los anestésicos volátiles disminuyen el trabajo respiratorio.

Por lo general se considera que la resistencia al flujo aéreo depende de la contracción y relajación del músculo liso de las vías respiratorias. Sin embargo, elementos no musculares, como la inflamación pulmonar, engrosamiento de las vías respiratorias, modificación de los volúmenes pulmonares, retracción pulmonar, remodelado de la pared de las vías respiratorias, hipersecreción mucosa y pérdida de la elastancia pulmonar también desempeñan un papel clínicamente significativo en el grado de estrechamiento de las vías respiratorias.

Aún no se ha estudiado la participación de los anestésicos volátiles en la modificación de muchos de estos elementos distintos del músculo liso responsables de la resistencia de las vías respiratorias. La relajación del músculo liso traqueal por halotano e isoflurano es mayor en presencia de serotonina en comparación con la acetilcolina.^[18, 19]

Los cambios morfológicos de las vías respiratorias periféricas pueden ser responsables, en cierto grado, de una disminución de la eficacia de los anestésicos

volátiles como broncodilatadores en los fumadores de tabaco, pero el sevoflurano y el isoflurano reducen la resistencia del aparato respiratorio en pacientes con EPOC. A diferencia de un modelo asmático agudo que se caracteriza por inflamación, eosinofilia y cambios de la pared de las vías respiratorias, la inflamación en el asma crónica involucra muchos otros tipos de células, como mastocitos, macrófagos, células epiteliales y células de músculo liso. Además, la inflamación crónica se asocia con remodelación del epitelio bronquial para provocar hipertrofia del músculo liso, hiperplasia de las glándulas y neovascularización.^[19]

La depuración ascendente del moco del árbol traqueobronquial actúa como un mecanismo de defensa pulmonar para eliminar partículas, microorganismos y células muertas. Las células ciliadas del epitelio respiratorio están presentes en todas las vías respiratorias hasta los bronquiolos terminales, pero la densidad del epitelio respiratorio ciliado disminuye de manera progresiva desde la tráquea a los bronquiólos.

Los cilios son apéndices celulares anclados al citoplasma, se clasifican como móviles e inmóviles o primarios. Los cilios primarios localizados en el músculo liso bronquial desempeñan papeles clave en la percepción y transducción de señales mecánicas químicas extracelulares y también son capaces de identificar lesión del músculo liso. Por ahora se desconocen los efectos de los anestésicos volátiles sobre esta función compleja. Numerosos factores afectan a la función mucociliar en el paciente sometido a ventilación mecánica con lo que disminuye el movimiento ciliar y secando el moco, como la administración de altas concentraciones inspiradas de O₂, medicamentos adyuvantes como corticosteroides y atropina y los gases inspirados poco humidificados.^[20]

Los anestésicos volátiles y el N₂O disminuyen las tasas de depuración mucosa al reducir la frecuencia de los golpes ciliares y modificar las características físicas o la cantidad de moco. Entre todos los anestésicos volátiles el Sevoflurano mostró los efectos inhibitorios más débiles en cultivos de células epiteliales traqueales de rata in vivo. La alteración de la frecuencia de golpes y depuración mucociliar se asocia con un

alto riesgo de complicaciones pulmonares como retención de secreciones, atelectasias e infección de las vías respiratorias inferiores.

Los fumadores de tabaco tienen velocidades de transporte mucoso bronquial más lentas y complicaciones pulmonares más frecuentes que los no fumadores sometidos a cirugía mayor abdominal o torácica. No se han estudiado bien los efectos específicos de los anestésicos volátiles sobre el movimiento mucoso en fumadores, pero cabe presumir que puede haber un efecto sinérgico sobre el transporte mucoso en estas circunstancias.^[20]

El agente tensioactivo pulmonar reduce el trabajo respiratorio al disminuir la tensión superficial en la interfase líquido-gas. Es una mezcla de proteínas y fosfolípidos sintetizados por los neumocitos tipo II. El halotano y el isoflurano disminuyeron de manera transitoria la síntesis de fosfatidilcolina, un componente del agente tensioactivo, por los neumocitos en forma dependiente de la dosis durante una exposición de 4 horas.

Este efecto parece darse por una afectación de la producción energética celular, a partir de lo cual se observa una disminución de la actividad de canales como las bombas de Na/K. La administración prolongada de anestésicos volátiles puede provocar acumulación de moco y afectar de manera adversa al metabolismo del agente tensioactivo de los neumocitos; esto causa potenciales efectos adversos en la función pulmonar como atelectasias o infecciones.^[19]

El lecho vascular pulmonar es un sistema de baja presión y alto flujo. La presión normal en la Arteria Pulmonar (AP) es alrededor de un quinto de la presión arterial sistémica. El tronco de la AP y sus principales ramas poseen una túnica media más delgada y menos músculo liso vascular que la aorta y los segmentos proximales de las grandes arterias. Los cambios de presión en la AP y la RVP ejercen efectos importantes en el intercambio de gases o líquidos. Entre los factores que pueden aumentar la RVP se encuentran los aumentos de la Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP), hipoxia alveolar, hipercapnia, acidosis y presión crítica de cierre. La hipoxia y acidosis

ejercen un efecto sinérgico sobre la RVP. El tono vascular pulmonar es afectado por la activación de dos enzimas relacionadas al endotelio: Óxido Nítrico (NO) sintetasa y ciclooxigenasa.

La NO sintetasa parece desempeñar un escaso papel en la regulación de la RVP en el pulmón sano normóxico, pero es un mediador crítico durante la hipoxia de un solo pulmón. Puede provocar vasodilatación en regiones pulmonares ventiladas normóxicas durante la hipoxia de un solo pulmón, también puede liberar un inhibidor endógeno de la NO sintetasa al introducir vasoconstricción en regiones hipóxicas no ventiladas. La prostaciclina es otra sustancia vasodilatadora endógena liberada del endotelio que induce relajación del músculo liso por estimulación de la adenil ciclasa. En la clínica se usa como vasodilatador pulmonar inhalatoria o inyectable.^[18]

La aparición de la hipertensión pulmonar crónica implica 3 factores; disfunción endotelial con la consiguiente vasoconstricción, proliferación de músculo liso y agregación plaquetaria; remodelación vascular atribuible a la falta de eliminación de vasoconstrictores endógenos, hipertrofia del músculo liso y proliferación de fibroblastos con depósito de colágeno; por último, formación de lesiones plexiformes que obliteran de manera irreversible a las arteriolas pulmonares.^[18]

Los cambios regionales de la RVP afectan de forma simultánea a la distribución regional del flujo sanguíneo dentro del pulmón y provocan cambios de la concordancia ventilación perfusión y el intercambio gaseoso. La distribución del flujo arterial pulmonar y la ventilación es dependiente de la gravedad, mediado por la ramificación asimétrica de las vías respiratorias y los vasos sanguíneos. Un aumento de la RVP dentro de un área de atelectasia contribuye a la hipoxia tisular localizada, pero optimiza el intercambio gaseoso general al desplazar el flujo sanguíneo lejos del segmento atelectásico hacia regiones ventiladas. Este fenómeno se conoce como vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH) y es exclusivo de la circulación pulmonar. La VPH es independiente del control del sistema nervioso autónomo.^[18]

Todos los anestésicos volátiles provocan la vasodilatación del lecho vascular pulmonar; no obstante, este efecto es relativamente pequeño en los pulmones normales y los pequeños descensos de la RVP suelen ser compensados por una reducción del gasto cardiaco. La evidencia sugiere que el halotano, el enflurano y el isoflurano, pero no el sevoflurano, modulan de manera diferencial la presión vascular pulmonar a través de canales K sensibles al voltaje o activados por Ca. Los canales TASK-1 del músculo liso de la AP parecen contribuir a la dilatación de la AP inducida por los anestésicos volátiles.

Los efectos de los anestésicos volátiles sobre la VPH son multifactoriales e involucran acciones directas sobre la vasculatura pulmonar, combinadas con efectos indirectos mediados por la hemodinámica sistémica, el sistema nervioso autónomo y la regulación humoral local. La administración combinada de un bloqueante de los canales de Ca y un anestésico volátil reduce la VPH en un 35-40% adicional, en comparación con uno u otro fármaco de forma aislada, sugiere que actúan mediante mecanismos distintos.

La eficacia relativa de los anestésicos volátiles sobre la VPH in vivo es difícil de verificar, debido en parte a varios factores los cuales modifican la VPH, como son la temperatura, pH, presión de CO₂, grado relativo de hipoxia, tamaño de la zona hipóxica, traumatismo quirúrgico y administración de medicamentos. Durante la ventilación de un solo pulmón, los efectos inhibidores directos de los anestésicos volátiles sobre la VPH pueden aumentar la perfusión del pulmón no ventilado y empeorar la hipoxemia. Los anestésicos volátiles ejercen solo efectos inhibitorios leves, si es que ejercen alguno, sobre la VPH y la oxigenación. Esta inhibición no debería influir de manera significativa en la toma de decisiones clínicas, sobre todo si se considera la eficacia de fármacos como el NO inhalado. ^[18]

Los componentes centrales del aparato respiratorio están localizados en el tronco encefálico y comprenden el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. Las redes neuronales son suficientes para generar respiración automática e involuntaria que pueden ser remplazados por centros corticales para esfuerzos

voluntarios. Las conexiones con la región lateral del hipotálamo transmiten el impulso de vigilia al centro respiratorio. Tanto el sueño fisiológico como la exposición a anestésicos volátiles pueden modificar la función respiratoria hasta el punto de necesitar asistencia ventilatoria mecánica.

Los anestésicos volátiles disminuyen el impulso excitador glutamatérgico a las neuronas respiratorias bulboespinales y aumentan los mecanismos inhibitorios GABA en la membrana neuronal postsináptica. La magnitud de la depresión por anestésicos volátiles también puede depender de la posición de la neurona en la jerarquía neuronal, que se extiende desde las neuronas que generan el impulso respiratorio excitador al generador del patrón respiratorio hasta las motoneuronas de descarga respiratoria frénicas e hipoglosas. [19]

En el individuo sano, la respiración automática en condiciones de normoxia y normocapnia depende del quimio-impulso excitador, del cual alrededor de los dos tercios se deben a la estimulación de los quimiorreceptores centrales por CO₂ y pH, y un tercio a la de los quimiorreceptores periféricos por O₂ y CO₂. Aunque muchos núcleos del tronco encefálico contienen neuronas cuya descarga responde a cambios del pH extracelular, las localizaciones de los quimiorreceptores centrales todavía son tema de debate. La quimiorrecepción no solo aporta el impulso excitador tónico al oscilador respiratorio, las neuronas premotoras, las neuronas motoras y los músculos respiratorios que son la base de la respiración automática, sino que también promueve el impulso excitador a las neuronas que regulan la permeabilidad de la vía respiratoria superior y el despertar del sueño.

El músculo geniogloso recibe impulso excitador tónico y fásico significativo en estado consciente; su actividad se reduce durante el sueño, pero los altos niveles de CO₂ inspiratorio son capaces de reclutar niveles casi normales de actividad fásica. La hipercapnia puede ser otro mecanismo por el que los pacientes con apnea obstructiva del sueño se despiertan y restablecen la permeabilidad de la vía respiratoria. Por tanto, las concentraciones subanestésicas residuales de anestésicos volátiles que pueden estar presentes durante horas en pacientes postquirúrgicos, inhiben tanto la

quimiosensibilidad a la hipoxia como al CO₂ y también pueden alterar de manera sustancial el despertar espontáneo y la resolución de la obstrucción de la vía respiratoria superior. [21]

El impulso respiratorio excitador tónico de las neuronas quimiorreceptoras se transmite a un generador del patrón central que traduce todas las aferencias excitadoras e inhibitorias en un patrón respiratorio, que consiste en fases inspiratoria y espiratorias definidas. Se considera que el generador del patrón central está formado por varios núcleos de la red pontobulbar. El patrón oscilante básico es reforzado en el grupo respiratorio pontino, que desempeña un papel significativo en la fase respiratoria. Los anestésicos volátiles reducen la inhibición pontina y contribuyen a un aumento de la frecuencia respiratoria. [21]

Muchas aferencias de la periferia alcanzan el centro respiratorio del tronco encefálico e influyen en el impulso respiratorio y su sincronización. La más importante de estas aferencias se origina en los cuerpos carotideos. La hipoxia o hipercapnia causan un aumento de la descarga nerviosa del seno carotideo. Tras un relevo neuronal en el NTS parte de esta aferencia excitadora se proyecta directamente al generador del patrón central y aumenta el impulso respiratorio. Las señales aferentes vágales de los pulmones y la vía respiratoria también se transmiten a través del NTS. Los estímulos de los receptores de estiramiento pulmonar se proyectan a neuronas del NTS que pueden enviar aferencias tanto excitadoras como inhibitorias a diversas partes de la columna respiratoria del bulbo. Las aferencias de los receptores de estiramiento promueven el cambio de fase de la inspiración a la espiración, este reflejo conocido como de Hering-Breuer es más prominente en edades tempranas, pero modula la sincronización de las fases respiratorias durante la ventilación en reposo. [21]

Las aferencias excitadoras a las neuronas motoras frénicas son mediadas por neuronas bulboespinales inspiratorias del grupo respiratorio ventral. Las neuronas espiratorias reciben aferencias de neuronas bulboespinales espiratorias y de la protuberancia. Las neuronas motoras espinales son las últimas neuronas de la jerarquía neuronal respiratoria, lo que significa que su actividad tiende a disminuir por el efecto

acumulado de los anestésicos en todos los pasos previos de quimiorrecepción y neurotransmisión. Asimismo, los anestésicos volátiles deprimen de forma directa las neuronas motoras frénicas. [19]

Dos sistemas opuestos determinan el estado de vigilia de un individuo y con este la magnitud del impulso respiratorio y la permeabilidad de la vía respiratoria. El sistema activador de la vigilia es un sistema de estimulación que asciende desde el tronco encefálico, activa el prosencéfalo y mantiene la consciencia. El sistema activador ascendente inhibe de forma simultánea neuronas del núcleo preóptico ventrolateral (POVL), un área en la que un grupo de neuronas hipotalámicas inhiben a neuronas involucradas en la vigilia. Opuesto al sistema activador de la vigilia está el sistema activador del sueño, integrado por la región anterior de hipotálamo, la región basal del prosencéfalo y el POVL. El sistema activador del sueño se responsabiliza del sueño no REM y suprime de forma directa el sistema cortical ascendente, así como los sistemas de activación del tronco encefálico a través de neuronas GABA. Estos dos sistemas garantizan que el cerebro este despierto o dormido, sin un estado de transición parcial.

La menor actividad noradrenérgica y serotoninérgica en las neuronas del tronco encefálico causa disminución de la inhibición presináptica de las neuronas colinérgicas pontinas. El aumento resultante de acetilcolina en la formación reticular pontina desencadena el sueño REM. Durante esta fase el locus cerúleo y el núcleo dorsal del rafe reciben inhibición gabaérgica. Las proyecciones espinales inducen activación glutamatérgica de interneuronas espinales inhibitorias que inhiben las neuronas motoras espinales y causan inmovilidad casi completa, excepto por la respiración y los movimientos oculares rápidos. La permeabilidad de la vía respiratoria superior se ve afectada por concentraciones mucho más bajas de anestésicos volátiles que la actividad muscular diafragmática; esta observación se puede deber a la dependencia del nivel de consciencia de la actividad de las neuronas motoras hipoglosas.[19]

El control voluntario de la respiración se reduce durante la sedación con concentraciones de anestésico volátil inferiores a 1 CAM y es abolido por completo con concentraciones más altas. Este fenómeno es similar al sueño, durante el que la

respiración es controlada por mecanismos automáticos del tronco encefálico y quimiorreflejos aferentes. Durante la sedación con la mayoría de los anestésicos volátiles, no solo hay una pérdida del control voluntario, sino también una alteración dependiente de la dosis de las quimiorrespuestas periféricas a la hipoxia y a la presión parcial arterial de CO₂. Desde una perspectiva clínica, la inhibición de la actividad del cuerpo carotideo por un anestésico volátil aumenta la presión parcial arterial de CO₂ requerida para estimular la actividad respiratoria. En presencia de concentraciones de anestésicos de 1 CAM o mayores, la respiración depende por completo del control automático del centro respiratorio pontobulbar y las aferencias excitadoras de los quimiorreceptores centrales. Estas concentraciones inducen una depresión completa del circuito quimiorreflejo periférico con mayor depresión respiratoria en lugar de estimulación en respuesta a la hipoxia; acompañado, además, de una pérdida del tono y la función de los músculos de la vía respiratoria superior.^[21]

Todos los anestésicos volátiles causan disminución de la ventilación por minuto espiratoria dependiente de la dosis a concentraciones mayores de 1 CAM, como consecuencia de la reducción del volumen corriente. Generalmente la frecuencia respiratoria aumenta, secundaria a una disminución del tiempo inspiratorio y espiratorio. Por otra parte, no hay evidencia que sugiera que sea un mecanismo compensador a la disminución de volumen corriente; cabe mencionar que el aumento de la frecuencia respiratoria se encuentra ausente con el uso de Isoflurano en concentraciones mayores a 1 CAM. La hipoventilación inducida por los anestésicos volátiles aumenta la presión parcial arterial de CO₂ lo que estimula quimiorreceptores centrales con el consiguiente aumento del quimioimpulso central al centro respiratorio. El aumento de los niveles de CO₂ arterial varía entre los distintos anestésicos a CAM similares, siguiendo el orden halotano < sevoflurano < isoflurano < desflurano.^[21]

El componente mediado por CO₂ del quimioimpulso periférico permanece en gran medida intacto, pero el componente mediado por hipoxia es abolido con rapidez durante la administración de anestésicos volátiles en concentraciones inferiores a 1 CAM. El circuito quimiorreflejo central y no el estímulo hipóxico es el que aporta el

quimioimpulso excitador principal al generador del patrón respiratorio para mantener la respiración en niveles más profundos de anestesia inhalatoria. [21]

La respuesta ventilatoria hipóxica (RVH) e individuos conscientes es sustancial y rara vez se observa, porque es infrecuente hallar hipoxia en circunstancias normales. Los anestésicos volátiles pueden abolir por completo la RVH, incluso en concentraciones subanestésicas de 0.1 CAM, en el siguiente orden de potencia: halotano > enflurano > sevoflurano = isoflurano > desflurano. El efecto depresor se debe a la depresión selectiva del circuito quimiorreflejo periférico. El cuerpo carotideo parece ser la diana más probable. Las implicaciones clínicas de la depresión de la RVH inducida por los anestésicos volátiles son importantes porque puede haber concentraciones subanestésicas de anestésico volátiles en los pacientes durante varias horas después de una cirugía prolongada. No se conocen por completo los mecanismos por los que los anestésicos volátiles en bajas concentraciones atenúan el impulso ventilatorio hipóxico.[21]

La permeabilidad inspiratoria de la vía respiratoria superior es mantenida por el impulso cortical de vigila, la preservación completa de la sensibilidad química de los quimiorreceptores y la transmisión de los quimioimpulsos, y la retroalimentación refleja óptima de los receptores de la vía respiratoria superior en el estado consciente. Estos receptores de la vía respiratoria superior son activados por la presión negativa y el flujo aéreo que son generados por los músculos respiratorios. Durante el sueño, el impulso cortical de vigilia está ausente y disminuye la sensibilidad de los quimiorreceptores y los receptores de la vía respiratoria superior. Por consiguiente, los impulsos excitadores inspiratorios fásicos y tónicos a los músculos de la vía respiratoria superior disminuyen o desaparecen por completo durante la anestesia inhalatoria. La pérdida de tono de los músculos de la vía respiratoria superior predispone a los individuos con limitaciones anatómicas a la obstrucción de la vía respiratoria superior.

El control cortical de la respiración está ausente y la respiración depende por entero de los mecanismos automáticos del tronco encefálico y las aferencias amortiguadas de los quimiorreceptores centrales mediadas por CO₂ con niveles

clínicos de anestesia inhalatoria (mayor a 1 CAM). El tono tanto tónico como fásico de los músculos de la vía respiratoria superior se encuentra abolido y muchos pacientes con anatomía normal demostrarán limitaciones del flujo aéreo, indicadas por respiración de flujo limitado secundario a obstrucción parcial o total de la vía aérea. A menudo, es posible superar la pérdida del tono velofaríngeo con niveles quirúrgicos de anestesia inhalatoria con aplicación de CPAP (Presión Positiva Continua de la Vía Aérea).^[19]

La aducción de las cuerdas vocales y la tos en respuesta a material extraño son importantes mecanismos defensivos reflejos que protegen la vía respiratoria contra la aspiración. Los anestésicos volátiles ejercen efectos dependientes de la dosis sobre los reflejos defensivos de la vía respiratoria, aboliéndolos a dosis de 1-1.3 CAM. La pérdida de protección contra el reflujo gastroesofágico y la consiguiente aspiración del contenido de la boca y del estómago son consecuencias adversas importantes de la pérdida de reflejos defensivos durante la administración de anestésicos volátiles. En cambio, las concentraciones más bajas, como las presentes durante estados de transición pueden aumentar y prolongar la duración de los reflejos defensivos protectores. ^[19]

El laringoespasma es el cierre reflejo sostenido y completo de la glotis en respuesta a material extraño que entra en contacto con las cuerdas vocales durante la administración de concentraciones inadecuadamente bajas de un anestésico volátil. No todos los anestésicos volátiles son igual de proclives a provocar reflejos defensivos sostenidos no deseados de la vía respiratoria. El desflurano y el isoflurano parecen ser los más irritantes para la vía respiratoria, no se recomiendan para la inducción inhalatoria. Las concentraciones más altas de Isoflurano y Sevoflurano (1.8 CAM) indujeron atenuación similar de la tos, taquicardia e hipertensión asociados a la estimulación traqueal. A diferencia del desflurano e isoflurano, el sevoflurano y el halotano no son irritantes; estas características los convierten en los fármacos preferidos para inducción inhalatoria, especialmente en niños y lactantes. No se conocen bien los mecanismos irritantes del desflurano e isoflurano; se ha observado que activan canales catiónicos excitadores no selectivos de potencial receptor

transitorio (TRP-A1), estos canales detectan irritantes químicos y estímulos nocivos endógenos y ambientales. El halotano puede ser mejor que el sevoflurano para suprimir los reflejos de la vía respiratoria durante su instrumentación ya que causa depresión más intensa de los estímulos nocivos que el sevoflurano a concentraciones de CAM comparables. Sin embargo, los datos de resultados de las demandas cerradas sugieren que el perfil de seguridad cardiovascular del halotano es inferior al del sevoflurano durante la inducción. [19]

El óxido nitroso, el anestésico inhalatorio menos potente se asocia a una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias, especialmente infecciones de herida y episodios adversos pulmonares, como neumonía y atelectasias. Como inhibidor de la metionina sintetasa, causa un aumento dependiente de la dosis, duradero de la homocisteína plasmática, reduce la síntesis de ADN y purinas y suprime la quimiotaxia de los neutrófilos. Las consecuencias de un aumento de la homocisteína plasmática son las alteraciones de la función endotelial, la mayor agregación plaquetaria y el aumento de la lesión oxidativa, todas ellas posiblemente deletéreas para el sistema pulmonar. La hipoxia por difusión es un fenómeno bien conocido que puede aparecer durante la recuperación de la anestesia con óxido nitroso. La eliminación rápida de N₂O de la sangre a los alveolos, combinada con la difusión más lenta del nitrógeno reduce la concentración alveolar de O₂, con la consiguiente hipoxemia relativa. [19]

El xenón, similar a otros anestésicos volátiles, ejerce importantes efectos neuroprotectores y cardiovasculares contra la lesión por isquemia-reperusión. Los datos sobre las interacciones entre el xenón y el aparato respiratorio son limitados. No parece afectar de manera apreciable a la presión transdiafragmática ni la electromiografía diafragmática ya que preserva la transmisión neuromuscular. Los efectos del xenón sobre la resistencia de la vía respiratoria difieren de manera sustancial de los observados con los anestésicos volátiles. El xenón tiene el coeficiente de partición sangre-gas más bajo de todos los anestésicos inhalatorios conocidos. En consecuencia, la inducción y el despertar son rápidos, aunque el gas tiene una densidad y viscosidad más altas que el aire. La resistencia basal de la vía respiratoria es significativamente mayor con xenón en mezcla de 70%-O₂ comparado con el N₂O a la

misma mezcla, las presiones pico y media en la vía respiratoria no fueron afectadas. La hipoxia por difusión puede ser menos probable durante la anestesia con xenón que con N₂O, porque el coeficiente de partición sangre-gas es similar al del nitrógeno y en consecuencia la difusión hacia los alveolos puede ser más lenta. Hasta la fecha, no se han descrito los efectos específicos del xenón sobre el tono broncomotor, la función mucociliar, la vasculatura pulmonar o el control ventilatorio.^[12]

2.3.2 Cambios fisiológicos a nivel cardiovascular

Los anestésicos inhalados son depresores de la contractilidad miocárdica tanto in vitro como in vivo. El grado relativo de depresión miocárdica producida in vivo es más difícil de establecer porque las alteraciones simultáneas en la hemodinamia sistémica y pulmonar y la actividad del sistema nervioso autónomo complican la evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). El efecto inotrópico negativo se exagera por la hipocalcemia, los bloqueantes de los canales de calcio y los antagonistas de receptores β_1 adrenérgicos y pueden revertirse mediante la administración de calcio exógeno, inhibidores de la fracción III de la fosfodiesterasa cardíaca, agonistas adrenérgicos, agonistas de canales de Ca y sensibilizadores de los miofilamentos al Ca. Entre los anestésicos inhalados el que posee un mayor efecto inotrópico negativo es el halotano, seguido del isoflurano, con un efecto 20% menor que el halotano a una CAM idéntica. El desflurano y el isoflurano deprimen la función miocárdica en grados equivalentes. Los efectos del sevoflurano sobre la contractilidad miocárdica son mucho menores comparados con el uso de halotano o enflurano tanto en cerdos como en humanos.^[5]

La depresión miocárdica secundaria a anestésicos inhalados se da por alteraciones en la homeostasis del Ca intracelular en varios blancos intracelulares dentro del miocito cardíaco. Los anestésicos causan una inhibición en relación a la dosis del Ca migratorio a través del sarcolema al afectar tanto canales de Ca de tipo L como los tipos T. Los anestésicos volátiles también deprimen la función contráctil al inhibir el intercambio de Na/Ca y reducir la concentración intracelular de Ca independiente del canal de Ca dependiente de voltaje. Los mecanismos responsables de la depresión

de la contractilidad miocárdica inducida por los anestésicos en el miocardio deteriorado no se han estudiado en detalle. Sin embargo, los efectos del isoflurano y el sevoflurano en la homeostasis del Ca intracelular se han estudiado en un modelo de hipertrofia del Ventrículo Derecho (VD) por sobrecarga de presión. Estos anestésicos producían reducciones más pronunciadas en la concentración intracelular pico de Ca y exageraban los descensos en la sensibilidad de los miofilamentos al Ca en miocitos ventriculares obtenidos de corazones hipertróficos. [5]

Las definiciones de insuficiencia cardiaca basadas en disfunción contráctil son inadecuadas, puesto que la función del VI durante la diástole influencia de forma significativa el rendimiento cardiaco global. La insuficiencia cardiaca puede ocurrir no solo por una contractilidad deteriorada sino también por una función diastólica del VI alterada. El ritmo, la velocidad y el alcance del llenado del VI están determinados por varios factores principales, entre ellos la velocidad y extensión de la relajación miocárdica, las propiedades mecánicas intrínsecas del propio VI y aquellas impuestas por restricciones externas, y la estructura y función de la aurícula izquierda, la circulación venosa pulmonar y la válvula mitral.

Los anestésicos volátiles producen, en relación con la dosis, una prolongación de la relajación isovolumétrica del VI in vivo. Este retraso de la relajación se asocia a un descenso en el llenado precoz del VI, pero no es de suficiente magnitud para afectar la rigidez cameral del VI. El flujo sanguíneo coronario aumenta durante la relajación isovolumétrica y los retrasos producidos contribuyen a la alteración del flujo coronario durante la proto diástole. Los anestésicos volátiles disminuyen el llenado ventricular durante la sístole atrial. [5]

La transferencia óptima del volumen sistólico desde el VI a la circulación arterial requiere una correspondencia adecuada de estos sistemas mecánicos. Las elastancias del VI que se contrae y de la vasculatura arterial vienen determinadas por las relaciones entre la presión tele sistólica del VI y el volumen y la presión arterial tele sistólica con el volumen sistólico respectivamente. El acoplamiento VI/arterial se mantiene inicialmente durante la anestesia, puesto que las disminuciones en la poscarga del VI pueden equilibrar las reducciones simultáneas en la contractilidad miocárdica.

Concentraciones bajas de isoflurano (1 CAM) pero no de halotano lograron mantener la relación entre elastancias, aunque, a concentraciones de 2 CAM esta disminuyó, lo cual sugiere que los efectos vasodilatadores de este anestésico fueron incapaces de compensar las disminuciones relativamente mayores en la contractilidad. El desflurano, el sevoflurano y el isoflurano mantuvieron el acoplamiento VI/arterial y la eficiencia mecánica óptimos a bajas concentraciones (<0.9 CAM), al producir disminuciones simultáneas en la contractilidad miocárdica y la poscarga del VI. [5]

Una definición de la poscarga del VI que describe las propiedades mecánicas de la vasculatura arterial en oposición a la eyección del VI resulta clara, pero una evaluación cuantitativamente in vivo es un problema difícil. La resistencia vascular sistémica, calculada como la relación entre la presión arterial media y el gasto cardiaco es la estimación más comúnmente usada de la poscarga del VI. Sin embargo, no es un parámetro del todo inclusivo debido a que ignora las características mecánicas de la sangre y las paredes arteriales, depende de la frecuencia, de la presión sanguínea arterial y no considera los posibles efectos del reflejo de la onda arterial. La impedancia de entrada aórtica proporciona una descripción exhaustiva de la poscarga del VI puesto a que incorpora los factores anteriormente mencionados, aunque presenta dificultad para su uso clínico cotidiano.

Los anestésicos volátiles alteran la impedancia al afectar las propiedades mecánicas del árbol vascular arterial. El isoflurano y el halotano produjeron alteraciones de la impedancia en un modelo experimental de insuficiencia cardiaca que fue en cierto modo diferente de los observados en el sistema cardiovascular normal; disminuyeron la presión arterial pero no afectaron la distensibilidad arterial en presencia de disfunción del VI. [5]

El VD en forma de media luna se compone de tractos de entrada y de salida diferentes, que difieren en su estructura y respuesta a la actividad del sistema nervioso autónomo. La contracción secuencial de los tractos de entrada y salida del VD establece gradientes regionales de presión dentro del ventrículo y explica su acción mecánica peristáltica durante la sístole. En el VD no ocurre una relajación isovolumétrica verdadera; la eyección de sangre desde el tracto de salida al interior de la AP continua

después de que el tracto de entrada haya comenzado a relajarse. Los efectos de los anestésicos sobre la función y secuencia de contracción del VD se han estudiado de forma incompleta. El halotano produce depresión de la función contráctil del VD tanto en el tracto de entrada como de salida. El isoflurano también ejerció efectos diferentes sobre el VD a diferencia de sobre la poscarga del VI y la generación de energía hidráulica que se hallaban mediadas de manera parcial por el sistema nervioso autónomo. [5]

La aurícula izquierda (AI) desempeña tres papeles que ejercen un efecto profundo sobre el llenado del VI y el rendimiento cardiovascular global. La AI es un reservorio que almacena el retorno venoso pulmonar durante la contracción y relajación isovolumétrica del VI después del cierre y antes de la apertura de la válvula mitral. La AI es también un conducto que vacía sus contenidos en el VI siguiendo un gradiente de presión después de que la válvula mitral se abra y continúa de forma pasiva la transferencia del flujo sanguíneo venoso pulmonar durante la diástole del VI.

Los anestésicos volátiles deprimen la función contráctil del miocardio auricular humano; atribuido a reducciones de la entrada trans-sarcolema de Ca a través de los canales de Ca dependientes de voltaje, mecanismos similares a los reportados en la depresión del VI. El desflurano, sevoflurano e isoflurano disminuyen la contractilidad de la AI aproximadamente en un 50% a 1.2 CAM. Estos fármacos también alteran el comportamiento mecánico pasivo de la AI. La función de reservorio de la AI se mantiene durante la administración de anestésicos a concentraciones menores a 1 CAM. Esta preservación de la función de reservorio contribuye al mantenimiento relativo del volumen latido del VI al compensar las disminuciones del llenado asociados a la contribución disminuida de la contracción de la AI. [5]

Los anestésicos volátiles causan efectos cronotrópicos negativos, al deprimir la actividad del nodo sinoauricular e interactuando con los reflejos barorreceptores. El halotano no cambia de forma apreciable la frecuencia cardiaca en humanos porque este anestésico atenúa las respuestas del reflejo barorreceptor. En contraste el isoflurano aumenta la frecuencia cardiaca en respuesta a disminuciones simultáneas de la presión arterial. El desflurano causa aumentos en relación con la dosis de la frecuencia cardiaca en humano, este efecto puede ser más marcado en presencia de fármacos vagolíticos.

Aumentos rápidos en la concentración de desflurano inspirado por encima de 1 CAM pueden asociarse con mayores aumentos transitorios de la frecuencia cardiaca y la presión arterial como resultado de la activación del sistema nervioso simpático. La estimulación cardiovascular inducida por los aumentos rápidos de concentraciones de desflurano e isoflurano resultó de la activación de receptores traqueo pulmonares y sistémicos.

Todos los anestésicos volátiles modernos causan disminuciones de la presión arterial relacionadas con la concentración; el mecanismo difiere entre ellos. La disminución atribuida a los anestésicos más antiguos se debe a la reducción en la contractilidad y el gasto cardiaco, mientras que el sevoflurano, desflurano e isoflurano disminuyen la poscarga del VI. Los descensos de la presión arterial por lo anestésicos volátiles pueden atenuarse por la estimulación quirúrgica o la administración de N₂O. Los efectos hemodinámicos sistémicos de los anestésicos volátiles en presencia de disfunción del VI son similares a los observados en el corazón normal pero no idénticos a ellos. Estos hallazgos pueden atribuirse a una actividad alterada del reflejo barorreceptor, regulación en decremento de receptores adrenérgicos, aumentos en la actividad del sistema nervioso simpático central y retirada del tono del sistema nervioso parasimpático asociado con la insuficiencia cardiaca. [5]

Los anestésicos volátiles enlentecen la velocidad de descarga del nodo sinoauricular por efectos directos e indirectos sobre su automaticidad. Los anestésicos más antiguos y el isoflurano acortan el potencial de acción cardiaco y la duración del periodo refractario efectivo en las fibras de Purkinje normales, pero estos fármacos prolongan los tiempos de conducción His-Purkinje y ventriculares; también aumentan el tiempo de conducción auriculoventricular y la refractariedad. Los desajustes primarios en la conducción auriculoventricular conducentes a bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado en humanos posiblemente no ocurran con anestésicos volátiles en ausencia de enfermedad de la conducción o administración concomitante de fármacos que prolonguen el tiempo de conducción AV.

Los anestésicos volátiles pueden tener acciones proarritmógenas contra los mecanismos electrofisiológicos cardiacos anómalos producidos por la isquemia o el

infarto del miocardio, pero pueden ejercer efectos antiarrítmicos al oponerse a la actividad de marcapasos subsidiario en el miocardio infartado. Estas acciones pueden relacionarse con la inhibición de la corriente lenta de Na en fibras tendinosas falsas y la inducción de la reentrada de impulsos prematuros en fibras de Purkinje más refractarias en la zona fronteriza de un área isquémica. El halotano, enflurano y el isoflurano prolongan el intervalo QT en humanos, lo cual sugiere que pacientes con síndrome del QT largo idiopático o adquirido pueden hallarse en mayor riesgo de desarrollar taquicardia ventricular de tipo *torsade de pointes*.^[22]

El halotano y en menor medida otros anestésicos volátiles sensibilizan el miocardio a los efectos arritmogénicos de la adrenalina. La sensibilización es la interacción entre los anestésicos volátiles y las catecolaminas que conduce a reducciones en el umbral tanto para arritmias auriculares como ventriculares. Dosis incrementales de adrenalina de forma secuencial producen contracciones ventriculares prematuras y taquiarritmias ventriculares sostenidas durante la anestesia con halotano. Una interacción sinérgica entre los receptores adrenérgicos α_1 y β se ha implicado fuertemente en la patogenia de las arritmias ventriculares inducidas por adrenalina/halotano al enlentecer de forma transitoria la conducción en las fibras de Purkinje. Las dosis de adrenalina requeridas para producir arritmias ventriculares durante la anestesia con desflurano o sevoflurano son similares, pero significativamente menores que las observadas durante la administración de isoflurano y halotano. La función intacta del nodo sinoatrial reduce la incidencia del escape ventricular inducido por adrenalina durante la anestesia con halotano y es protectora contra las arritmias del haz de His.^[22]

En cuanto a las acciones sobre los vasos coronarios, el halotano tiene efectos variables. Descensos en el consumo miocárdico de oxígeno (MVO_2) causaron disminuciones del flujo sanguíneo coronario con una conservación o aumento modesto de la resistencia vascular coronaria; a pesar de los decrementos en el flujo sanguíneo, el halotano aumentó la tensión de O₂ en el seno coronario y disminuyó la extracción de O₂, lo cual indica que fue un vasodilatador coronario relativamente débil. El isoflurano reduce la MVO_2 y disminuye la extracción de O₂, lo que indica un efecto vasodilatador

coronario directo; también produce aumentos leves y transitorios del flujo sanguíneo independientemente del MVO_2 y de la actividad del sistema nervioso autónomo durante la inducción inhalatoria. Se ha examinado de forma incompleta la influencia del desflurano y sevoflurano sobre el flujo sanguíneo coronario en el sistema cardiovascular intacto. El desflurano genera una disminución del consumo de O_2 coherente con la vasodilatación coronaria, sin embargo, este efecto se ve atenuado mediante el bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo, a diferencia del isoflurano. El sevoflurano no parece producir ningún grado significativo de vasodilatación coronaria. [22]

Los anestésicos volátiles alteran la reserva vasodilatadora coronaria, definida como la relación entre el flujo sanguíneo coronario pico tras una breve oclusión de la arteria coronaria y el flujo basal. La reserva vasodilatadora es mayor durante la anestesia con isoflurano que con halotano. La dilatación de los vasos de resistencia arteriolar coronaria por los anestésicos volátiles altera la presión de autorregulación en la vasculatura coronaria. El isoflurano produce alteraciones más profundas de la autorregulación que los anestésicos volátiles más antiguos.

El mecanismo de vasodilatación coronaria se asocia a cambios en la regulación del Ca intracelular en varias localizaciones de la célula de músculo liso vascular. Los anestésicos volátiles inhiben la entrada de Ca a través de los canales de Ca dependientes de voltaje y operados por receptores en el músculo liso vascular coronario. Las acciones vasodilatadoras coronarias de los anestésicos volátiles probablemente no se relacionan con la producción o liberación de óxido nítrico. El isoflurano y el halotano causan vasodilatación coronaria al activar los canales de K sensibles al ATP. [23]

El isoflurano y el halotano disminuyen el flujo sanguíneo subendocárdico y la extracción de lactato por el miocardio, producen disfunción contráctil y causan cambios electrocardiográficos en presencia de estenosis coronaria, de forma concomitante con los descensos de la presión de perfusión coronaria. La disfunción contráctil en la región distal a una estenosis coronaria crítica es más grave durante la anestesia con isoflurano que con halotano, lo cual coincide con flujos más altos en la zona normal que en la zona

isquémica; esto indica que con el uso de isoflurano se puede dar el efecto de robo coronario. [23]

Se ha demostrado que los anestésicos volátiles deprimen en grado variable el control reflejo barorreceptor de la presión arterial en animales experimentales. Esta inhibición de la actividad del reflejo barorreceptor ocurre como resultado de la depresión de la integración por el sistema nervioso central de la entrada aferente desde el barorreceptor, la atenuación de la actividad eferente del sistema nervioso autónomo y las reducciones en la transmisión gangliónica y la respuesta del órgano final. Los anestésicos volátiles aumentan el tráfico nervioso aferente en reposo y realzan la sensibilidad de los barorreceptores arteriales mediante mecanismos dependientes de Ca. Estos aumentos inducidos por los anestésicos en la sensibilidad de los barorreceptores y en la frecuencia de descarga reducen de forma tónica la actividad global del sistema nervioso autónomo y atenúan las respuestas simpáticas a los descensos de presión arterial.

El isoflurano, el halotano y el enflurano inhibieron la actividad simpática eferente preganglionar a concentraciones clínicamente relevantes in vivo. Los anestésicos volátiles redujeron la actividad nerviosa simpática posganglionar, lo que sugiere que la atenuación de la transmisión ganglionar representa un mecanismo principal por el que estos medicamentos deprimen el tráfico nervioso simpático. El isoflurano y el halotano disminuyeron las concentraciones plasmáticas de noradrenalina en grado variable. Los anestésicos inhalados también pueden alterar la función del sistema nervioso parasimpático; el halotano deprime la actividad eferente del nervio vago mediante medida directa de la actividad del nervio parasimpático. El halotano y enflurano producen una mayor atenuación de la regulación refleja del ritmo cardiaco por el barorreceptor que el isoflurano a concentraciones de CAM equivalentes. [22]

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 la disfunción miocárdica tras un periodo de isquemia y

posterior reperusión. 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 que sucede cuando se aumenta el flujo coronario. [24]

Al final de la década de los 80 se describió el fenómeno de Preacondicionamiento Isquémico, introducido por primera vez por Murry y sus colaboradores, 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 reperusión de cinco minutos. Los autores encontraron que los corazones sometidos a preacondicionamiento presentaban una notoria disminución en el tamaño del infarto, menos disfunción inotrópica post-isquémica 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. 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 a 2 horas, denominada preacondicionamiento temprano; y otra fase de protección más tardía que aparece después de 12 o 24 horas del estímulo isquémico y que tiene una duración de 72 horas, denominada preacondicionamiento tardío. [24]

Durante la isquemia falla la bomba de Na/K ATPasa y ello trae como consecuencia la acumulación del Na intracelular y el desarrollo posterior de edema y acidosis intracelular. Por otra parte, la depleción del ATP produce liberación de Ca de los canales de K sensibles a ATP en la membrana celular y mitocondrial; estos canales son el eje principal del preacondicionamiento temprano. Las células musculares cardiacas tienen dos tipos diferentes de canales de K sensibles al ATP. Uno está localizado en la superficie de membrana y el otro en la membrana mitocondrial interior. Estos canales permanecen inactivos si las concentraciones intracelulares de ATP son normales y solo se activan cuando estas son bajas. El papel de la apertura de los canales 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 Ca a la célula. Por otro lado, y aún más importante, la apertura de los canales a nivel mitocondrial permite la reorganización estructural de la cadena respiratoria y esto mantiene la producción de ATP. Además, por un mecanismo similar al descrito en la membrana celular, evitan la entrada de Ca a la mitocondria, pues también disminuyen el potencial de acción de la membrana mitocondrial. [24]

Además de la isquemia, muchos otros estímulos estresantes producen la misma respuesta protectora. Tal es el caso de los estímulos oxidativos, mecánicos, eléctricos, químicos, térmicos y de algunos fármacos como los 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. Los receptores de Adenosina tipo 1 (A1), de la PKC, de las proteínas inhibitorias de Guanidion Nucleótido (Gi) y los radicales libres de oxígeno generan una señal transmitida hasta los efectores, que son los canales dependientes de K-ATP mitocondriales y del sarcoplasma. Estos efectores son los responsables del fenómeno de preconditionamiento. La preservación del daño durante la isquemia reperusión puede ser mediada por la apertura de los canales K-ATP 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 de ATP/ADP, preserva la transferencia de fosfatos de alta energía, reduce la liberación de Citocromo C y atenúa el estrés oxidativo. [24]

Los efectos cardioprotectores de los 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 estos fármacos, todavía se necesitan nuevos estudios, más amplios, para poder esclarecer

estos conceptos y aclarar algunas interrogantes como la dosis optima y el efecto sobre la morbimortalidad. [24]

En cuanto a los efectos cardiovasculares del N₂O, se han observado efectos inotrópicos variables, principalmente depresores, sin embargo, se han visto casos de inotropia positiva leve por sus efectos simpaticomiméticos. No se han reportado cambios en la velocidad de relajación isométrica o isotónica, lo que indica que el N₂O no modifica de manera sustancial la relajación miocárdica. Las concentraciones clínicas típicas de N₂O causan aumentos modestos en la frecuencia cardiaca en voluntarios sanos y a concentraciones al 60% se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, del gasto cardiaco y del volumen latido. El N₂O aumenta el tono venoso y disminuye la capacitancia venosa; también aumenta de forma modesta las presiones de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en pacientes con enfermedad coronaria. Se ha reportado disociación auriculoventricular reversible en humanos anestesiados con N₂O y anestésicos volátiles, especialmente con el uso de Halotano; esto puede resultar de una combinación de estimulación del sistema nervioso simpático por el N₂O y una sensibilización del miocardio por el halotano. [24]

A diferencia de los anestésicos volátiles y del N₂O, que producen diversas acciones hemodinámicas en presencia o ausencia de enfermedad cardiaca, el Xenón carece esencialmente de efectos cardiovasculares importantes. La anestesia con este elemento se asocia a una estabilidad cardiovascular destacable en pacientes sin o con enfermedad cardiaca. Produce efectos mínimos sobre la dinámica del flujo sanguíneo coronario y la perfusión regional cerebral. La función del VI valorada utilizando ecocardiografía transesofágica permanece invariable durante la anestesia con O₂-Xe al 65% en pacientes sometidos a cirugía abdominal. De forma similar, la presión arterial media se mantuvo en valores de consciencia durante la anestesia con Xe/Remifentanilo. El Xe puede causar protección miocárdica contra el daño isquémico reversible o irreversible al modular de forma favorable a la interacción endotelio/neutrófilo. [13]

Capítulo 3: Potencia de los agentes inhalados

Por más de 165 años los anestésicos inhalados han jugado un papel central en la práctica anestésica. Entre los años 1840s y los 1960s, la introducción de nuevos agentes generó la necesidad de desarrollar métodos para medir y comparar la potencia de cada fármaco para subsecuentemente determinar la dosis adecuada. Los métodos propuestos más antiguos para valorar la profundidad anestésica se basaban en observaciones clínicas.^[25]

3.1 Escalas clínicas de profundidad anestésica

El Dr. Arthur Guedel, mejor conocido por su dispositivo de vía aérea orofaríngeo (Cánulas de Guedel), creó en 1920 uno de los primeros sistemas de seguridad en anestesia; definió cuatro estados de profundidad anestésica basados en las alteraciones en la respiración, tono muscular, diámetro pupilar, lagrimeo y reflejo palpebral que ocurren de forma secuencial durante el bloqueo anestésico del mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo.^[25]

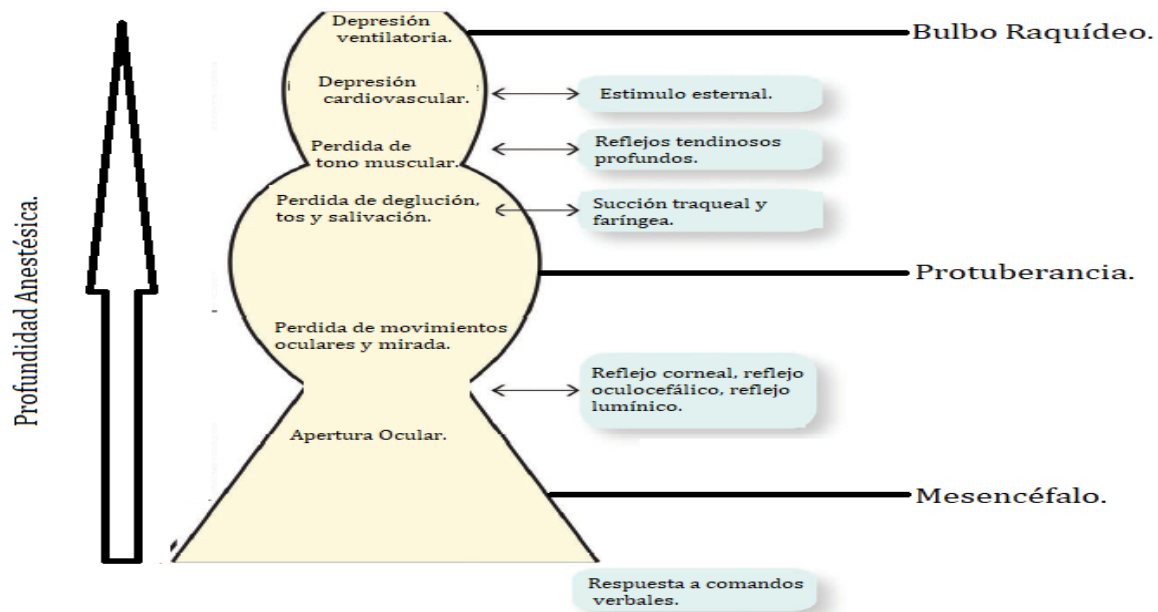


Figura 3. Pérdida de funciones a nivel de mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo con la profundidad anestésica ^[25]

El primer estado, conocido también como estado de desorientación o de inducción, inicia con la administración del anestésico y finaliza con la pérdida de la consciencia. El paciente experimenta sedación, analgesia parcial y eventualmente

amnesia; sin embargo, el paciente todavía puede mantener una conversación en este estado. La respiración es lenta pero regular y el reflejo palpebral está intacto.^[26]

El segundo estado, conocido como estado de excitación, es el periodo inmediato a la pérdida de consciencia hasta que la ventilación regular espontánea se ve reanudada. Las características más marcadas son la desinhibición, delirio y movimientos espásticos incontrolables. La examinación de los ojos revela pérdida del reflejo palpebral, mirada divergente y dilatación pupilar refleja. La vía aérea es irritable y genera mayor cantidad de secreciones, por lo que existe una mayor posibilidad de desencadenar reflejos intactos todavía, como la tos, vómito, laringoespasmo y broncoespasmo. Las respiraciones son irregulares con periodos de apnea. La hipertensión y taquicardia son comunes. El estímulo externo, particularmente el de la vía aérea, debe evitarse. La intubación y extubación endotraqueal nunca deben ocurrir en este estado.^[26]

El tercer estado, conocido como estado de anestesia quirúrgica, inicia cuando el paciente reanuda la ventilación espontánea y finaliza con la parálisis respiratoria. Es el periodo donde se ha alcanzado la profundidad anestésica para el procedimiento a realizar y, por lo tanto, es el estado más apropiado para intubar al paciente sin el uso de relajantes neuromusculares. Las características más importantes incluyen cese de movimientos oculares, relajación de músculo esquelético y depresión respiratoria. El tercer estado puede subdividirse en cuatro planos:

1. Primer plano: El paciente respira de forma espontánea y regular, desaparecen los reflejos conjuntival, palpebral y deglutorio. Los músculos oculares son menos activos y hay presencia de miosis y mirada central.
2. Segundo plano: Las ventilaciones espontaneas presentan breves pausas entre la inspiración y la espiración. Se pierden los reflejos corneal y laríngeo mientras aumenta la secreción lagrimal. Los movimientos oculares cesan completamente. El paciente no presenta respuesta a estímulos en piel con respiraciones profundas o movimiento. Los músculos intercostales se empiezan a debilitar.

3. Tercer plano: Los músculos intercostales y abdominales se encuentran completamente relajados, por lo que la ventilación depende completamente del diafragma. Se pierde el reflejo pupilar a la luz. Se define como el plano más adecuado para la anestesia quirúrgica.
4. Cuarto plano: Las respiraciones son irregulares y superficiales con movimientos paradójicos de la caja torácica secundario a una parálisis completa de los músculos intercostales. Eventualmente cesan las respiraciones por parálisis del diafragma.

El cuarto estado, conocido también como estado de sobredosis, inicia con el cese de las respiraciones y finaliza con la muerte. Una sobredosis de anestésico, relativo al grado de estímulo quirúrgico, resulta en depresión bulbar severa llevando al deceso por medio de arresto respiratorio y colapso cardiovascular de no existir soporte vital. Las pupilas son fijas y ampliamente midriáticas. Los músculos esqueléticos se tornan flácidos. [26]

Otra escala similar pero menos conocida y utilizada es el concepto de “Notrhia” de Phillip Woodbrige, desarrollado en 1957, el cual incluye y valora por separado la inactividad motora y mental junto a la insensibilidad, estudiando factores como cambios en sensación, movimiento, reflejos y mentación. [25]

Fase de anestesia	Comportamiento	Respiración			Ojo							Reflejos diversos		
		Torácica	Abdominal	Forma	Pupila	Posición del globo ocular	Reflejos	Actividad del globo ocular	Tono muscular	Reflejos laringeos faringeos	Respuesta a la cirugía	Tos podal/anal		
I	Desorientado			Irregular con jadeo		Variable								+++
II	Excitación			Irregular con pausa respiratoria		Central	Párpado		Esfuerzos	Deglución vómitos				+++
III	Plano			Regular		MOF	Corneal							+++
Anestesia quirúrgica	Anestesiado			Regular Superficial		Halotano	Lagrimeo	Nistagmo						± ± ±
				Regular Superficial				Fijo					± ± ±	
				Regular Superficial									± ± ±	
				Regular Superficial									± ± ±	
IV	Parálisis de la respiración	Moribundo		No respira									Colapso cardiovascular	

Figura 4. Planos y características descritas por Arthur Guedel.[25]

3.2 Concentración Alveolar Mínima

Las escalas cualitativas tienden a variar con diferentes anestésicos limitando su utilidad clínica. En 1965, Eger acuñó el concepto de Concentración Alveolar Mínima (CAM), definido como la concentración o presión parcial de un anestésico inhalado para generar inmovilidad en respuesta a un estímulo quirúrgico. La utilidad y confiabilidad de la CAM como una métrica anestésica asume que la presión parcial de un anestésico al final de la espiración es un reflejo preciso de la presión parcial alveolar, que a la vez refleja la presión parcial en el sitio de efecto. [27]

Al determinar la relación de las presiones parciales medidas con efectos anestésicos, específicamente la supresión de movimiento a estímulo quirúrgico, se creó una medición de potencia de los distintos fármacos. Estudios tempranos demostraron que la CAM es una métrica útil y reproducible tanto en animales como humanos y que no incrementa con la intensidad del estímulo después de cierto punto. Dadas estas importantes características y la facilidad de medición de la concentración anestésica al

final de la espiración, el CAM permanece como el estándar para la comparación de potencia entre agentes inhalados. [27]

A pesar de que los anestésicos volátiles se unen a dianas proteicas, la relación de Meyer-Overton, que refiere que la potencia anestésica es directamente proporcional a la solubilidad lipídica se mantiene. La CAM se puede estimar por medio de la ecuación:

$$\text{CAM} \times \lambda \approx 1.82 \text{ Atmosferas}$$

Donde λ representa el coeficiente de partición aceite/agua; esta es una constante, a menor solubilidad en aceite mayor será la CAM. [27]

Actualmente la CAM se define como la concentración alveolar mínima de un anestésico inhalado al nivel del mar requerida para prevenir movimiento secundario a estímulo quirúrgico en un 50% de los pacientes. En estudios humanos se determina al introducir anestesia en un voluntario con el agente inhalado de interés y al mantener la profundidad en una concentración predeterminada por 15 minutos para permitir un equilibrio entre las presiones parciales alveolares y arteriales; posteriormente se aplica un estímulo nocivo y se observa si el voluntario presenta alguna respuesta como movimiento cefálico o de extremidades. Al tabular el porcentaje de pacientes que no se mueven contra distintas concentraciones anestésicas genera una curva dosis respuesta en la cual se define la CAM como el punto de concentración efectiva 50% (CE₅₀). [27]

Con los estudios anteriormente descritos se puede determinar la potencia de los anestésicos inhalados para otras metas clínicas deseables, como la inconsciencia y amnesia. En un esfuerzo para desarrollar una expresión de la concentración a la que la consciencia puede regresar, Stoelting et al. introdujeron el concepto de CAM-despertar. Se consideró como respuesta indicativa de la presencia de consciencia como la capacidad de los voluntarios de responder a un comando verbal y así es como se definió la CAM-despertar, como la concentración anestésica requerida para suprimir la respuesta a un comando verbal en un 50% de los pacientes. La relación entre CAM-despertar y CAM varía ampliamente entre distintos anestésicos volátiles; sin embargo, es relativamente comparable entre el isoflurano, sevoflurano y desflurano.

Clínicamente esta relación describe la emergencia de la anestesia, una relación cercana a 1 significa que el paciente recuperara la consciencia antes. [27]

La amnesia es otro efecto clínicamente importante de los anestésicos generales. La memoria se puede dividir en explícita (consciente) e implícita (inconsciente), a su vez la explícita se puede dividir en episódica (memoria de eventos) y semántica (memoria de hechos sobre el mundo). La meta primaria de los anestésicos es suprimir la memoria explícita episódica de los eventos quirúrgicos. Aunque ha sido mucho menos estudiada, la concentración para suprimir recuerdos de estímulos en un 50% de los pacientes o CAM-amnesia es teóricamente importante, tanto para el paciente como para el anestesiólogo. Estudios humanos y animales sugieren que la concentración requerida para prevenir recuerdos explícitos varía substancialmente entre los distintos agentes volátiles. Teóricamente, siguiendo la relación de Meyer-Overton, la potencia amnésica debería ser mayor con el uso de Óxido Nitroso y menor con el Halotano, relativo a sus CAM. Sin embargo, esto no se logró replicar en humanos en estudios donde se reportó que el N₂O genera mucha menos amnesia que el isoflurano. [27]

Agentes.	CAM.	CAM _{DESPERTAR} .	Relación.
Halotano	0,76	0,41	0,55
Isoflurano	1,15	0,49	0,38
Sevoflurano	2	0,62	0,34
Desflurano	6	2,5	0,34
Óxido Nitroso	105	68	0,64

Tabla 2. Valores de CAM y CAM_{DESPERTAR} en humanos de 40 años de los anestésicos más usados.[27]

Otro derivado de la CAM es la concentración de anestésico volátil que bloquea la respuesta autonómica a la incisión en un 50% de los pacientes, o CAM-BRA. Las respuestas autonómicas comúnmente usadas en su definición son cambios en la dilatación pupilar, frecuencia cardiaca y presión arterial.

Muchos factores pueden afectar la CAM, con lo que aumenta o disminuye la concentración anestésica requerida para prevenir el movimiento. Cuando un factor que

aumenta la CAM está presente, la potencia anestésica disminuye para esa persona y viceversa. Es importante mencionar que factores que alteran la CAM pueden no alterar otras mediciones como la CAM-despertar, CAM amnesia y CAM-BRA. [27]

Una gran variedad de factores fisiológicos se ha asociado con alteraciones en la CAM. Por ejemplo, la concentración requerida para suprimir el movimiento es inversamente proporcional con la edad del paciente. Estudios en humanos han determinado que la CAM llega a su pico máximo a los 6 meses de edad, posterior a lo cual decrementa progresivamente. Un metaanálisis determinó que la relación entre la edad y la CAM se puede describir con precisión por medio de la fórmula:

$$CAM_{\text{Edad}} = CAM_{40} \times 10^{-0.00269(\text{edad} - 40)}$$

Donde la CAM_{Edad} es la concentración a calcular y la CAM_{40} es la concentración estandarizada a los 40 años de edad. Un cálculo más sencillo y práctico de realizar en el ámbito clínico es un descenso de la CAM de 6% por década de vida. [27]

Las variaciones en la temperatura corporal también se han asociado a diferencias en requerimientos anestésicos. Un estudio demostró que para temperaturas corporales en un rango de 32-37 °C, un descenso de 1 °C resulta en una disminución del CAM de 5%. El efecto de la temperatura sobre el CAM se hipotetiza atribuido a los efectos de los cambios de temperatura en el consumo de oxígeno a nivel cerebral. Las elevaciones o reducciones en sodio sérico coinciden con cambios sobre la concentración y osmolalidad en líquido cefalorraquídeo, lo cual puede alterar los requerimientos anestésicos. La hipernatremia se asocia a un aumento de la CAM y viceversa. Otros factores como anemia, hipercarbia, hipoxia e inclusive el estado grávido y el postparto temprano se han relacionado con descensos de la CAM. [27]

Estudios preliminares han demostrado evidencia de afectación de la potencia anestésica relacionada a alteraciones genéticas; algunos han sugerido que mutaciones en el receptor de melanocortina 1 (MCR-1) se asocian con requerimientos hasta 20% mayores de agentes anestésicos. La obesidad se ha explorado como modificador de la concentración, pero un estudio reciente en animales no demostró diferencia

comparado con grupos control sin obesidad. El sexo biológico no es un factor determinante importante de la CAM. [27]

Los fármacos administrados en el peri-operatorio muchas veces pueden aumentar la potencia de los agentes inhalados; especialmente los agonistas GABA_A como las benzodiazepinas y el propofol. La evidencia sugiere que fármacos no gabaérgicos como la ketamina, opioides y los agonistas α_2 agonistas pueden disminuir la CAM. Es importante recalcar nuevamente que los cambios en la CAM pueden no traducirse en cambios de otros derivados, por ejemplo, el uso de opioides demuestra disminuir la respuesta a estímulo quirúrgico, pero no la CAM necesaria para conseguir amnesia. En adición a los fármacos perioperatorios, el uso tanto agudo como crónico de medicamentos y sustancias de abuso puede alterar los requerimientos. Por ejemplo, drogas que causan el aumento de liberación de catecolaminas en el sistema nervioso central, como la cocaína, aumentan la CAM durante intoxicación aguda; en contraste, el consumo crónico de cocaína tiende a causar disminución de la CAM, resultados que han sido comparables con el uso de anfetaminas. En el caso del uso de etanol los resultados son inversos; con el uso agudo y crónico hay una disminución o aumento, respectivamente, de la CAM. [28]

La habilidad para cuantificar los CAM para distintos anestésicos volátiles permitió a los investigadores la comparación y contrastación de efectos secundarios de anestésicos específicos a concentraciones equivalentes. Las concentraciones equipotentes de cada agente influencia sistemas orgánicos, incluyendo el cardiovascular, respiratorio y neuromuscular de distintas maneras. La comparación cuantitativa de estos efectos adversos (como reactividad de la vía aérea y estabilidad cardiovascular) permite elegir el anestésico más adecuado a la situación clínica. [27]

La CAM ha sido un concepto muy útil que ha aportado avances en la investigación científica y cuidados clínicos avanzados, sin embargo, tiene sus limitaciones. No es un indicador confiable de hipnosis o inconsciencia. Las concentraciones que suprimen la respuesta motora a estímulos verbales no necesariamente producen inconsciencia, resaltando la diferencia entre consciencia y responsividad. Un estudio reciente demostró esto por medio de una técnica de

aislamiento de antebrazo, un método que aísla una mano de los efectos de los bloqueadores neuromusculares; el estudio reportó que un 37% de los pacientes demostraron respuesta a estímulo verbal durante la anestesia. Es de interés recalcar que los movimientos espontáneos de la mano no bloqueada eran raros, incluso en aquellos pacientes que reportaron dolor. Se desconoce por qué una respuesta fue dada por estímulo verbal y no por estímulo nocivo. No obstante, debido a que la pérdida de respuesta motora ocurre a una dosis mucho mayor que la requerida para la pérdida de consciencia, la CAM continúa siendo un parámetro de inconsciencia relativamente seguro para el anesthesiólogo. Una de las limitaciones más notables de la CAM es su incapacidad de aplicabilidad con anestésicos intravenosos; la práctica anestésica moderna incorpora distintos tipos de fármacos, complicando la interpretación de la CAM. El uso de bloqueadores neuromusculares para producir parálisis elimina la interpretación de la CAM para determinar la supresión de movimiento.^[29]

Las concentraciones de anestésicos inhalados, medidos en CAMs equivalentes se han usado para estudiar distintos resultados clínicos en pacientes quirúrgicos, como son los casos de consciencia transoperatoria y la mortalidad postoperatoria. La consciencia transoperatoria es una complicación rara pero devastadora psicológicamente para el paciente; los esfuerzos para prevenirla se enfocan en mantener un estado adecuado de profundidad anestésica ajustando las dosis en respuesta a la CAM o mediciones electroencefalográficas.^[30] Varios estudios aleatorizados compararon protocolos basados en CAM e Índice Biespectral (BIS), por separados, para prevenir los eventos de consciencia transoperatoria. En los pacientes de alto riesgo de presentar esta complicación los protocolos demostraron disminuir los eventos; especialmente en el estudio “The Michigan Awareness Control Study”, el cual entre 21.000 pacientes no logró detectar una diferencia entre protocolos de guiados por CAM versus los guiados por BIS.^[31, 32]

En una revisión retrospectiva de datos intraoperatorios, la combinación de bajos niveles de anestésico espirado (< 0.7 CAM), baja presión arterial (PAM <75 mmHg) y valores de BIS <40 se asociaron a un aumento cuádruple del riesgo de mortalidad postoperatoria. No hay evidencia reciente que sugiera que en un rango clínicamente

relevante los anestésicos volátiles promuevan resultados adversos. Se requieren de más estudios para esclarecer si, basado en la concentración o la vulnerabilidad del paciente, los anestésicos volátiles tienen el potencial de incrementar la morbimortalidad sin relación a sus efectos cardiorrespiratorios. [33, 34, 35]

Capítulo 4: Efectos adversos de los agentes 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. Bajo tales circunstancias resulta difícil evaluar de manera profunda el perfil de seguridad de 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. [36]

Un evento adverso es cualquier experiencia indeseable que le ocurre a un paciente o individuo mientras toma un medicamento, y puede o no estar relacionado con este. 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 posterior a recibir un fármaco. [36]

A continuación, se describen los efectos adversos más comúnmente presentes con el uso de anestésicos inhalados.

4.1 Alteraciones psicomotoras y cognitivas

Se describieron por primera vez en la literatura en el año 1961 con el uso de Halotano. La incidencia varía ampliamente entre estudios, presentando resultados entre 10% y 67% de los pacientes expuestos. En la literatura se denominan de distintas maneras; entre las más comunes se encuentran: agitación psicomotora, delirium postoperatorio y excitación posanestésica. [37]

El delirio o estado confusional agudo es un síndrome que se presenta como confusión y desorientación. La disfunción cognitiva frecuentemente llamada Disfunción Cognitiva Postoperatoria o Disfunción Cognitiva Prolongada se define como deterioro en pruebas específicas aplicadas 2 o más veces. La Demencia es un término general que describe un grupo de síntomas que incluyen juicio, lenguaje y habilidades motoras que resultan de una lesión neuronal. Entre los tipos de demencia se mencionan frecuentemente la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy y demencia vascular. [37]

Es de entendimiento general que la función cognitiva se degenera con la edad, por lo que es común preguntarse si la cirugía y la anestesia se ven relacionados con el deterioro cognitivo o si el paciente presenta estos eventos de forma coincidente durante los procedimientos. Una manera de describir la función cognitiva es el modelo de habilidades fluidas versus cristalizadas. Las capacidades fluidas como la habilidad de calcular u ordenar objetos o recordar nuevas cosas son funciones que declinan de forma progresiva con la edad; mientras que la inteligencia cristalizada abarca aquellos pensamientos que se acumulan con la edad, o lo que se conoce de forma popular como sabiduría. Ramsar y colaboradores sugieren que los cambios en el desempeño cognitivo reflejan las demandas de búsqueda en la memoria del paciente, las cuales aumentan con la experiencia; esto quiere decir que quizás no es un enlentecimiento de la función como se piensa, sino una reacción normal a un mayor número de “archivos”. [37]

El delirio ocurre en distintos grupos poblacionales de pacientes, hasta en quienes padecen enfermedades médicas y psiquiátricas. El delirio postoperatorio representa un factor muy estresante tanto para el paciente como para su familia. Se ha reportado que los pacientes con delirio requieren en promedio de 1.4 días más de estadía hospitalaria. Durante la emergencia anestésica un número nada despreciable de pacientes presentan estados caracterizados por agitación, especialmente en poblaciones pediátricas y geriátricas. Los eventos de delirio no ocurren solo durante la emergencia anestésica, sino que pueden suceder también entre 24 a 72 horas posterior a la anestesia, después de presentar un periodo de lucidez y comportamiento normal. Algunos estudios reportan que el fenómeno es más frecuente con el Sevoflurano que con el Halotano. En otros estudios se ha reportado que el Desflurano tiene una incidencia entre 50% y 80%, más alta que el Halotano. Este padecimiento se puede dividir en subtipos motores: el delirio hiperactivo describe a aquellos pacientes activamente delirantes, que intentan levantarse de la cama y actúan en base a su pensamiento de delirio; mientras que el delirio hipoactivo describe a aquellos pacientes callados y estables en su ambiente pero que cumplen criterios de delirio con las pruebas existentes. Existe un tercer patrón denominado como mixto que presenta

características de los dos patrones anteriormente mencionados. La distribución de estos subtipos es de 30% para el hiperactivo, 24% para el hipoactivo y 46% para el mixto. La incidencia de delirio postoperatorio varía según el tipo de procedimiento; para cirugía general se encuentra entre 5% y 15% mientras que en pacientes con fractura de cadera se puede observar entre 16% a 62%. En casos de cirugía cardiaca se observan incidencias de 50% y en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos se reportan hasta un 80%.^[37]

Las causas de delirio permanecen desconocidas. Factores específicos que se asocian con este padecimiento incluyen alteraciones de la actividad colinérgica, fenómenos inflamatorios, alteraciones en la barrera hematoencefálica, profundidad anestésica excesiva, neurotoxicidad, interrupción de la higiene de sueño o predisposición genética.^[37]

La Disfunción Cognitiva Postoperatoria (DCPO) es una complicación menos frecuente pero igual importante por su tiempo de afectación más prolongado. No existe un consenso sobre cuál prueba debe realizarse para su diagnóstico, ni cuál es el momento más apropiado para realizarla. Algunos estudios concuerdan en que todos los pacientes de la tercera edad deben ser tamizados por alteraciones cognitivas previo a la cirugía. La mayoría de los casos de pacientes que sobreviven a las cirugías y que presentan DCPO no vuelve a la normalidad hasta un periodo de 3 a 6 meses postoperatorios. Hay poca evidencia que demuestre que los casos de DCPO evolucione a demencia. Los pacientes con DCPO muestran un mayor riesgo de mortalidad, desempleo y dependencia para sus actividades cotidianas.^[38]

La prevención de las complicaciones cognitivas causadas por anestésicos inhalados ha sido un área de interés de investigación recientemente; estas son dirigidas principalmente en la profilaxis farmacológica y dosificación mínima de los anestésicos.^[39] Un estudio valoró la incidencia de complicaciones cognitivas comparando dos grupos de pacientes, uno con anestesia guiada por índice bispectral y otro control sin uso de esta tecnología. Los resultados demostraron que en los pacientes guiados por BIS hay una disminución de la dosis administrada de anestésicos inhalados de un 30% y una reducción de la incidencia de delirio postoperatorio del 35%

y de DCPO a los 3 meses de 31%.^[40, 41] En cuanto la profilaxis farmacológica se ha estudiado la eficacia de fármacos antipsicóticos como el Haloperidol; en un estudio aleatorizado a doble ciego se administró haloperidol profiláctico, 3 días previos a la cirugía y 3 días posterior a esta, en pacientes con fractura de cadera y un riesgo basal moderado a alto de presentar delirio postoperatorio; los resultados demostraron que no existen cambios en la incidencia de delirio, pero sí hay una disminución significativa de la duración del delirio y tiempo de internamiento hospitalario comparado con el placebo.^[42, 43, 44] Otra opción es la administración de Dexmedetomidina, a dosis entre 0.3 microgramos por kilo y 1 microgramo por kilo por la vía intravenosa y administrada después de la inducción; se han reportado disminuciones del 37% al 10 % y del 57% al 10% en la incidencia de delirio.^[45, 46]

4.2 Náuseas y Vómitos Postoperatorios (NVPO)

Hoy en día se sabe que todos los anestésicos inhalados producen náusea y vómito postoperatorio y que no hay diferencia entre ellos en la frecuencia de presentación. La incidencia reportada es alta, oscila entre el 25% y 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. Debido a la alta incidencia de esta complicación actualmente se recomienda la profilaxis simple en pacientes sin factores de riesgo y multimodal en pacientes que presentan uno o más factores de riesgo.^[47]

La fisiopatología de las náuseas y vómitos es compleja y no completamente conocida. Las náuseas constituyen una sensación consciente en la que intervienen áreas corticales y en cambio el vómito es un reflejo complejo a nivel medular. El acto del vómito implica integrar diferentes aferencias emetógenas y coordinar la musculatura respiratoria, abdominal y gastrointestinal involucrada en el acto motor del vómito/arcada. Actualmente se defiende la existencia de un grupo organizado de neuronas localizadas en el bulbo raquídeo que son activadas secuencialmente por el generador central de patrones, coordinador de la respuesta motora del vómito. Aunque los principales grupos neuronales que estimulan el generador central de patrones no están bien definidos, el NTS y otros núcleos específicos de la formación reticular parecen

lugares fundamentales para generar la emesis. Las vías por las que se estimula el NTS son fibras aferentes vágales del tracto gastrointestinal, sistema vestibular, corteza cerebral, tálamo e hipotálamo y área postrema. Las fibras aferentes vágales son estimuladas por serotonina liberada por células enterocromafines cuando detectan sustancias circulantes o toxinas en la luz de tracto gastrointestinal. Los núcleos vestibulares reciben aferencias relacionadas con el movimiento. La activación de la corteza cerebral y áreas del tálamo y el hipotálamo desencadenan el vómito psicógeno y secundario a estímulos visuales u olfativos.^[47]

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 poco placentera y porque es difícil tratarlos posterior al egreso del paciente. Las NVPO son una causa importante de retraso en el egreso de los servicios ambulatorios, son un motivo frecuente de reingresos y además producen un aumento considerable de los gastos institucionales. Apfel y colaboradores identificaron cuatro factores de riesgo primarios en los pacientes que recibieron anestesia inhalatoria balanceada: sexo femenino, no fumadores, historia previa de NVPO y uso de opioides. Con estos factores se creó un índice de riesgo de tal manera que la incidencia de NVPO con la presencia de ninguno, uno, dos, tres o cuatro de los factores de riesgo, sería aproximadamente 10%, 20%, 40%, 60% y 80% respectivamente. Se sabe que la exposición a Óxido Nitroso, especialmente mayor a 1 hora, aumenta sustancialmente el riesgo de NVPO; los 3 principales mecanismos fisiopatológicos que parecen ser causantes de esto son: estimulación del sistema nervioso simpático con liberación de catecolaminas, cambios en la presión del oído medio causando tracción de la membrana de la membrana oval y la estimulación consecuente del sistema vestibular; y aumento de la distensión abdominal resultante del intercambio de N₂O y nitrógeno que difunden a espacios aéreos.^[48]

Actualmente hay distintas corrientes en la profilaxis de NVPO; según las guías clínicas, la medida más segura y coste-eficaz es la profilaxis proporcional al riesgo según las escalas pronósticas. Si el riesgo es bajo o muy bajo (<20%) se recomienda monoterapia; si es moderado (<40%) se recomienda biterapia y si es alto (>40%) se

recomienda terapia triple. Existe gran variedad de fármacos que actúan en distintos puntos y receptores emetogénicos con distintos grados de efectividad, entre los que se mencionan antagonistas de receptores 5-HT₃, corticoesteroides, antagonistas dopaminérgicos D₂, antagonistas histaminérgicos H₁, antagonistas colinérgicos muscarínicos y antagonistas de la neuroquinina.^[49]

4.3 Hipertermia Maligna

La hipertermia maligna (HM) es un desorden farmacogénico poco común que causa hipermetabolismo por parte del músculo esquelético en pacientes susceptibles posterior a la exposición de anestésicos volátiles como el desflurano, isoflurano, sevoflurano y halotano; o a relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina. Rara vez desencadenantes no farmacológicos como el calor y el ejercicio riguroso pueden precipitar un evento de Hipertermia Maligna. La incidencia se estima en rangos de entre 1:5000 a 1:50.000-100.000 actos anestésicos. La mitad de los casos se dan en pacientes menores de 15 años, entre ellos, los de mayor riesgo son los masculinos (2:1).^[50]

Se cree que ocurre por un desorden autosómico dominante relacionado con mutaciones en el receptor de rianodina (RyR). Estas mutaciones causan un aumento atípico en la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático de los miocitos del músculo esquelético. El estándar diagnóstico es la prueba de contractura con halotano-cafeína, la cual se realiza con una muestra muscular tomada del paciente. La HM puede presentarse en cualquier momento de la anestesia general y fase postoperatoria temprana. Los signos más tempranos son taquicardia y un aumento de los niveles de CO₂ espirados. El espasmo del músculo masetero puede ocurrir especialmente posterior a la administración de succinilcolina.^[50]

El hipermetabolismo sin control del músculo esquelético secundario a una homeostasis alterada del calcio intracelular potencia la hipoxia celular, lo que se manifiesta como acidosis que puede llevar a falla multiorgánica. Si la acidosis no se corrige ocurre rabdomiólisis con hiperkalemia consecuentemente mortal. La temperatura corporal puede aumentar dramáticamente pero no siempre es un signo temprano; cuando se da, ocurre en aumentos de 1 a 2 °C cada 5 minutos. Otros signos

incluyen arritmias cardiacas, coagulación intravascular diseminada, hipocalcemia, hiperfosfatemia y mioglobinuria.^[51]

El tratamiento se debe iniciar apenas hay sospecha de HM. Se debe solicitar ayuda de inmediato, discontinuar los agentes desencadenantes, hiperventilar con Oxígeno al 100% y terminar la cirugía. El Dantroleno de sodio es el único antídoto farmacológico para HM; se administra a través de vías venosas periféricas de gran calibre a dosis de entre 2.5 a 10 mg/kg. El manejo sintomático de la hipertermia, hiperkalemia, acidosis, falla renal y arritmias cardiacas se deben de implementar de forma protocolizada.^[51]

4.4 Anormalidades electroencefalográficas y movimientos anormales

Se sospechó que el Sevoflurano era un epileptógeno potencial después del reporte de un caso de movimientos anormales en un paciente sin epilepsia. En 1992, Haga y colaboradores reportaron movimientos anormales parecidos a las convulsiones en el 6% de 180 pacientes que habían recibido Sevoflurano a una concentración del 6% durante la inducción anestésica. Después de estos reportes comenzaron a publicarse cada día más estudios clínicos que caracterizaban los movimientos anormales, la actividad epileptógena y las anomalías en los registros del electroencefalograma.

Estos estudios establecieron que, en efecto, estas alteraciones eran atribuibles a una reacción adversa medicamentosa del Sevoflurano. En un estudio del 2007 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 e inducción con altas concentraciones según volumen corriente, según capacidad vital y con hiperventilación de los pacientes. En contraposición, encontraron una frecuencia del 10% cuando realizaban la inducción con prellenado del circuito e inducción con Sevoflurano al 8% con respiración espontánea por dos minutos para lograr y sostener una concentración alveolar de 1 CAM. La mayoría de las alteraciones del electroencefalograma (EEG) desaparecen después de la inducción, una vez que se estabiliza la captación y baja la concentración alveolar del Sevoflurano.^[52]

Los movimientos tónico-clónicos pueden ser clasificados en dos tipos:

Agitación temprana en la inducción después de la pérdida del reflejo palpebral; se caracteriza por movimientos descoordinados en las manos y pies, seguidos frecuentemente por hipertonía y por algún grado de obstrucción respiratoria. Tanto la hipertonía como la obstrucción ceden al profundizar la anestesia.^[52]

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 cardíaca y 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.^[53]

Para comprender los fenómenos antes descritos se debe 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 de la frecuencia de su oscilación. En la persona consciente, el registro de las ondas electroencefalográficas se caracteriza por una actividad rápida irregular de baja frecuencia, con dominancia de ondas de 13 Hz (Ondas α 8-13 Hz). La pérdida de la consciencia 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 β (13-20 Hz). Con la anestesia profunda, inicialmente se observan ondas con una frecuencia correspondiente a las ondas θ (4-7.5 Hz) y luego ondas δ (0.1-3.5) hasta que solo se visualiza una línea isoeletrica durante la anestesia profunda.^[52]

El registro de EEG durante la inducción y la anestesia profunda con anestésicos inhalados muestra un patrón similar al descrito. No obstante, se han puntualizado algunas variaciones; cuando se realiza un inducción con Sevoflurano al 7-8% mezclado con oxígeno y N₂O al 50%, una vez se pierde el reflejo palpebral, entre 30 y 60 segundos después de haber empezado la inducción, el EEG muestra un breve incremento de actividad β , que es seguida por ondas con una frecuencia de menos de 2 Hz y al final del segundo minuto de iniciada la inducción se acelera la predominancia de las ondas δ hasta que las pupilas están mióticas y centradas. Es decir, primero hay un efecto similar al que sucede cuando se aplican sedantes y luego se pasa directamente a ondas δ , sin

presentar las ondas θ que se observan en una anestesia estándar. Estos fenómenos se observan con concentraciones de Sevoflurano de 2 CAM. Durante la anestesia profunda también se pueden observar ondas δ intercaladas con ondas semejantes a la que se presentan durante la actividad convulsiva (ondas en espiga) de diferente morfología, sin cambios ni signos clínicos. [52]

Los cambios en los EEG son más frecuentes en los pacientes que reciben fármacos anticonvulsivantes y cuando se genera hiperventilación. En contraste son menos frecuentes en pacientes premedicados con Benzodiazepinas. 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 receptores NMDA, la cual es dosis dependiente. [54]

Un estudio identificó los principales factores de riesgo para la aparición de anomalías electroencefalográficas durante la inducción de la anestesia con agentes inhalados en pacientes no epilépticos. Se describieron como factores de riesgo el sexo femenino, aparición más precoz de ondas beta y delta que se visualizan en el EEG y una concentración espirada alta de anestésico. Entonces se puede inferir que la actividad epileptiforme ocurre durante la anestesia profunda y la frecuencia de movimientos anormales oscila entre 50-100%. La concentración alveolar de 2 CAM 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, sensibiliza el cerebro y facilita la aparición de los cambios epileptiformes. No se han reportado secuelas neurológicas ni otro tipo de morbilidad asociada a estos fenómenos. [54]

Capítulo 5: Métodos de administración de los anestésicos volátiles

En 1846, William T. G. Morton llevó a cabo la primera demostración pública de la anestesia mediante éter empleando un inhalador ingenioso y simple a la vez. Aunque el dispositivo fue eficaz en la administración del gas anestésico, el inhalador de éter de Morton no tenía forma de regular la concentración administrada ni podía controlar los cambios en la temperatura producidos por la evaporación del líquido anestésico, ni en el aire ambiente. Estos dos problemas adquirieron una importancia capital en el desarrollo y en la evolución de los vaporizadores modernos.

Los vaporizadores modernos de fracción variable compensan el flujo de acuerdo con la temperatura y pueden mantener las cantidades de gas administradas dentro de un rango amplio de flujos de gas fresco. En 1993, tras la introducción del desflurano en la práctica clínica diaria, se diseñó un vaporizador más sofisticado todavía para manejar las características físicas únicas de este agente. Al mismo tiempo se diseñaron vaporizadores de tipo casete, que resumen las tecnologías antiguas y las más modernas de control electrónico. También se han reintroducido las tecnologías de vaporizadores por inyección. Estos generan un aerosol preciso de agente anestésico líquido en la mezcla de gas fresco.^[55]

5.1 Vaporizadores

Antes de describir cualquier sistema vaporizador es de importancia repasar los fenómenos físicos que afectan a la vaporización que ayuden a la comprensión de los principios básicos de funcionamiento, construcción y diseño de los vaporizadores contemporáneos.

Cuando se aloja un gas en un recipiente, sus moléculas bombardean las paredes del recipiente y crean una presión que es proporcional al número de moléculas del gas presente en ese espacio. Las unidades de presión que se emplean cuando se habla de agentes anestésicos inhalados son milímetros de mercurio (mmHg) o kilopascales (kPa). Cuando se tiene una mezcla de gases dentro de un recipiente, cada gas produce su propia presión, la cual se denomina como presión parcial. La suma de todas las presiones parciales da como resultado la presión ambiental o atmosférica; este es el

enunciado de la Ley de Dalton. A nivel del mar, la presión atmosférica es de 760 mmHg, expresada también como 1 atmosfera (atm) o 101,325 kPa.^[56]

Los agentes anestésicos inhalatorios se denominan volátiles porque, como otros líquidos volátiles, son propensos a evaporarse. Cuando un líquido se expone al aire o a otros gases, las moléculas presentes en la superficie del líquido que tienen la suficiente energía escapan de la fase líquida y entran en la fase gaseosa. Este proceso se conoce como evaporación; si se lleva a cabo en un ambiente cerrado como un vaporizador, el número de partículas que entran a la fase gaseosa terminarán por equilibrarse con las moléculas que retornan a la fase líquida. La concentración de moléculas en el vapor permanece, entonces constante y se dice que el gas está saturado con el anestésico. En este punto de equilibrio las moléculas de anestésico en la fase de vapor están bombardeando las paredes del contenedor y creando una presión parcial conocida como presión de vapor saturada. La presión de vapor es una propiedad física de cada sustancia y cada una tiene un valor único a una temperatura dada. La presión de vapor depende de la temperatura y no está afectada por los cambios en la presión atmosférica. Si se reduce la temperatura de un líquido, se disminuye la evaporación, porque se reduce el número de moléculas que tienen la energía necesaria para entrar en la fase de vapor. Dado que los valores de la presión de vapor son únicos para cada agente anestésico, los vaporizadores deben diseñarse de manera específica para cada agente. Si se rellena de manera incorrecta un vaporizador con otro agente, las mezclas de gases producidas pueden mostrar propiedades diferentes a las de cada uno de los gases. ^[56]

Cuando se describe la proporción de un gas dentro de una mezcla se puede hacer referencia a determinado gas a través de su presión parcial o a través de un porcentaje del volumen en relación con la suma de los volúmenes de todos los gases, lo que se conoce como volumen porcentual ($v/v\%$). El volumen que ocupa un gas determinado con una presión y una temperatura dadas está en relación con el número de moléculas de gas presente, pero no depende del tamaño o el tipo de moléculas; esto es lo que se conoce como la Hipótesis de Avogadro. Cuando los anestesiólogos se refieren a las concentraciones inhaladas o exhaladas de un anestésico, normalmente emplean el volumen porcentual. ^[56]

Cuando una molécula de líquido se evapora a la fase gaseosa, se necesita energía, porque las moléculas del líquido están cohesionadas. Se denomina calor latente de vaporización a la cantidad de energía consumida por un líquido específico para convertirse en vapor. De manera más precisa, se define como la cantidad de calorías necesarias para convertir 1 gramo de líquido en vapor sin alterar su temperatura. La energía de vaporización debe provenir del mismo líquido, y en ausencia de una fuente de calor externa, a la temperatura del líquido disminuye durante la vaporización. Esta pérdida de energía puede producir una pérdida significativa de temperatura en el líquido restante, lo que reducirá la presión de vapor y la vaporización subsiguiente. Si el efecto de enfriamiento del líquido anestésico no se compensa se alterará la función del vaporizador. [56]

El punto de ebullición de un líquido se define como la temperatura a la que la presión de vapor se iguala con la presión atmosférica y el líquido comienza a hervir. El desflurano hierve a 22.8 °C y los otros cuatro agentes lo hacen entre 45 y 60 °C. Mientras que la evaporación es un fenómeno que se produce en la superficie del líquido, la ebullición se produce en toda la masa de la sustancia. A diferencia de la presión de vapor, el punto de ebullición es directamente proporcional a la presión atmosférica. [56]

El calor específico de una sustancia se define como la cantidad de calorías que se requieren para elevar la temperatura de 1 g de sustancia en 1 °C. Este concepto es importante en el diseño, funcionamiento y construcción de los vaporizadores de dos maneras diferentes. En primer lugar, el calor específico de un agente inhalatorio es importante porque indica cuanto calor debe ser aplicado al líquido para mantener una temperatura constante al tiempo que se pierde durante el proceso de vaporización. En segundo lugar, los fabricantes de los vaporizadores deben emplear en su fabricación materiales que tengan un calor específico elevado, porque estos materiales resistirán mejor los cambios en la temperatura producidos durante la evaporación. [56]

La conductividad térmica es una medida de la velocidad con la que circula el calor a través de una sustancia. Cuanto mayor sea la conductividad térmica, mejor conducirá el calor la sustancia en cuestión. Los vaporizadores están fabricados de materiales metálicos que tienen una conductividad térmica alta, lo que ayuda a

mantener una temperatura interna uniforme durante la vaporización, esto permite la absorción del calor ambiente de una manera más eficiente. [56]

La nomenclatura genérica de los vaporizadores puede confundir, especialmente si no se tiene en cuenta la situación histórica del vaporizador, la máquina de anestesia o del circuito respiratorio. Se clasifican inicialmente como vaporizadores dentro o fuera del circuito en relación con su posición en el circuito respiratorio del paciente. Prácticamente todos los vaporizadores modernos están colocados fuera del circuito del paciente y los gases que producen son introducidos en el circuito a través de un puerto de gas fresco. Los vaporizadores fuera de circuito poseen varias subdivisiones como el vaporizador de circuito variable, el vaporizador de circuito dual, el vaporizador de casete, el vaporizador de inyección y el vaporizador histórico de flujo medido. Los de circuito variable pueden subclasificarse como de tipo lleno, localizado fuera del circuito respiratorio y con una resistencia al flujo elevada y los de tipo extracción que se encuentran incluidos en el circuito respiratorio y tienen una resistencia interna reducida. [56]

Mientras se evapora un agente anestésico, la concentración de gas saturado excede los requerimientos clínicos y por tanto esas concentraciones deben ser diluidas para que entren dentro de los márgenes de seguridad. La variabilidad en los vaporizadores de circuito variable hace referencia al modo de regular de manera cuidadosa la concentración de gas en la mezcla de gases mediante la dilución del gas completamente saturado con el agente anestésico con un flujo de gas fresco mayor. Los componentes básicos del vaporizador son un puerto de entrada, el dial de control de la concentración, la cámara de flujo variable, la cámara de vaporización, el puerto de salida y el punto de rellenado. El nivel máximo de seguridad del vaporizador corresponde al punto de rellenado que está localizado de manera que se reduzcan al mínimo las posibilidades de llenado excesivo. El dial de control de la concentración determina la relación de gas que pasa a través de la cámara de circuito variable y la cámara de vaporización y además un sistema de compensación de la temperatura ajusta también este porcentaje. Los diales de concentración están marcados de manera que

indican la concentración de gas que sale del vaporizador en porcentajes (v/v%) y los vaporizadores están calibrados a nivel del mar. [56]

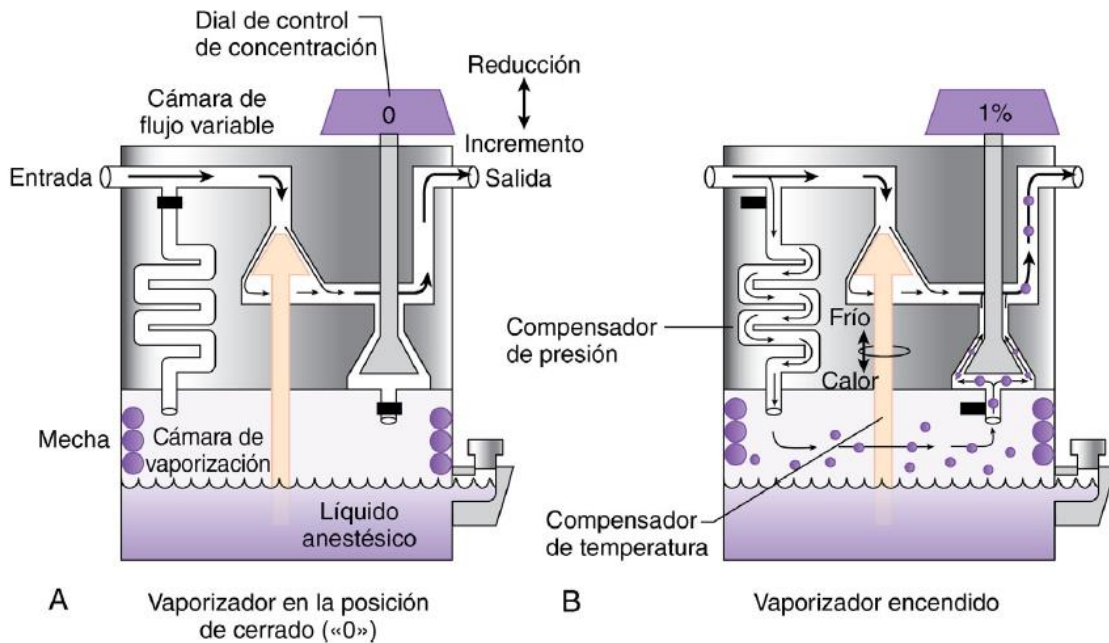


Figura 5. Vaporizador de flujo variable [5]

En la figura anterior se observa la disposición de un vaporizador moderno; la mayoría del flujo de gas fresco pasa por la cámara de flujo variable. El flujo variable y el flujo que atraviesa la cámara de vaporización se mezclan para crear la concentración seleccionada por el usuario. El gas fresco que se desvía hacia la cámara de vaporización se satura con el gas anestésico al pasar por encima del agente líquido y por el sistema de mechas. La proporción concreta de gas que atraviesa la cámara de vaporización o la de flujo variable está determinada por el dial de control y por el mecanismo de compensación de temperatura.

Conociendo que las características físicas y las concentraciones clínicas de cada agente son únicas, las proporciones de variación de flujo son específicas para cada uno, y de ahí la nomenclatura especificidad de agente. Los vaporizadores de flujo variable pueden emplearse para la administración de halotano, isoflurano y sevoflurano. Prácticamente todos los vaporizadores de flujo variable forman parte del grupo de vaporizadores con compensación de la temperatura. Cada uno de estos dispositivos

están equipados con un sistema automático de compensación de la temperatura que ayuda a mantener la vaporización constante dentro de un margen amplio de temperaturas al alterar de manera automática la proporción de gas que atraviesa la cámara de flujo variable y la cámara de vaporización. Esta se consigue mediante un elemento de dilatación-contracción o mediante una banda bimetálica, que dirige una proporción mayor de gas a través de la cámara de vaporización a medida que la temperatura del líquido disminuye por la evaporación de este o lo hace la temperatura ambiente.^[55]

Un vaporizador de flujo variable ideal sería capaz de mantener una concentración constante a pesar de los cambios en condiciones como el flujo de gas fresco, los cambios en las temperaturas, la presión retrograda intermitente proveniente del circuito respiratorio, los cambios en la composición del gas encargado del transporte y los cambios en la presión atmosférica. Aunque los vaporizadores actuales tienen un funcionamiento excelente, es importante entender cómo pueden afectar estas condiciones a la producción de la mezcla. La mezcla de salida del vaporizador puede variar con la cantidad de gas que pasa a través suyo. La variación es considerable solo cuando los flujos son extremos y los porcentajes de gas anestésico son elevados. La salida de gases suele ser un poco inferior a la marcada en el dial con flujos bajos (<250 ml/min), dada la densidad relativamente mayor de los anestésicos inhalados. A flujos bajos se genera una turbulencia insuficiente en la cámara de vaporización para desplazar hacia arriba las moléculas del agente anestésico. Con flujos muy elevados, la mezcla a la salida de la mayoría de los vaporizadores es menor que si se emplean flujos más bajos. Esta discordancia puede deberse al enfriamiento provocado por la evaporación rápida, la producción de una mezcla incompleta o la dificultad en saturar el gas de transporte en la cámara de vaporización; esto se conoce como el efecto del flujo de gas fresco.^[55]

A pesar del efecto del enfriamiento de la evaporación y de las condiciones ambientales, la concentración después del paso de los gases por los vaporizadores modernos se mantiene bastante constante en un rango amplio de temperaturas. Los mecanismos automáticos para compensar los cambios de temperatura localizados en

la cámara de flujo variable pugnan por mantener una producción constante por parte del vaporizador con temperaturas que pueden variar. Una de las situaciones más dramáticas y a la vez improbables es que el vaporizador alcance la temperatura de ebullición del líquido que aloja en su interior. En esta situación, el funcionamiento del vaporizador sería imposible de controlar mediante ningún sistema de compensación. Aunque es extraordinariamente raro que se alcance la temperatura ambiente a nivel del mar necesaria para que hiervan los anestésicos aparte del desflurano, el isoflurano y el halotano son teóricamente vulnerables. El manual de instrucción de los vaporizadores Drager limita su uso para el halotano o el isoflurano a alturas de 1450 a 3000 metros sobre el nivel del mar. [55]

La presión retrograda intermitente producida por la ventilación con presión positiva o con el uso de la válvula de lavado de oxígeno puede provocar una salida de gas más alta de la prevista del vaporizador. Este fenómeno, conocido como el efecto de bombeo, es más marcado con flujos bajos, porcentajes de gases más bajos y con niveles de líquido más bajos en la cámara de vaporización. Se agudiza en casos de frecuencias respiratorias elevadas, presiones de inflado elevadas, el uso de máquinas de anestesia que no permitan el desacoplamiento de gas fresco y en aquellos casos en los que se produzca una caída brusca de presión durante la fase espiratoria.

El efecto bombeo se produce por la transmisión retrograda de la presión desde el circuito del paciente hacia el vaporizador durante la fase inspiratoria del ciclo de ventilación con presión positiva o durante el uso del oxígeno auxiliar. Las moléculas se comprimirán tanto en la cámara de vaporización como en la de flujo variable. Cuando la presión se libera de manera súbita durante la fase espiratoria, el vapor presente en la cámara de vaporización saldrá de esta tanto por su salida normal como por la vía de entrada a dicha cámara, porque la resistencia al paso a través de la cámara de flujo variable es menor que la que se ejerce en la cámara de vaporización. Para reducir este efecto, las cámaras de vaporización de los dispositivos actuales son más pequeñas que en modelos antiguos. [55]

El entender los efectos de los cambios en la presión atmosférica en la mezcla de gases de un vaporizador es más útil para comprender el funcionamiento del

vaporizador que sus efectos en la práctica clínica. Esto es así porque, desde el punto de vista práctico, la profundidad anestésica producida por un vaporizador de flujo variable a una concentración dada es relativamente independiente de la presión atmosférica y no hay que realizar ningún ajuste. [55]

Los vaporizadores actuales incorporan muchos sistemas que han minimizado o eliminado muchos de los riesgos que se achacaban tradicionalmente a estos dispositivos. El llenado de los vaporizadores con el agente equivocado puede producir que estos generen una concentraciones excesivas o reducidas del agente en cuestión. La mezcla generada dependerá de la presión de vapor saturada del agente introducido y de la fracción de mezcla del vaporizador. También se podrán administrar mezclas de gases, con el daño potencial que esto pueda acarrear. El llenado erróneo del vaporizador se ha reducido, pero no eliminado, mediante el empleo de conexiones exclusivas a cada agente, aunque los estándares actuales recomiendan el uso de estas conexiones, pero no obligan a él. El empleo de analizadores de gases en el circuito respiratorio puede avisar al usuario del llenado erróneo. [55]

Se puede producir un vuelco del vaporizador cuando este se retira de la máquina, se transporta o se sustituye. Si se vuelca excesivamente, puede ocurrir que el líquido contenido en la cámara de vaporización alcance la cámara de flujo variable y se produzca así una mezcla con una cantidad excesivamente alta de agente anestésico. Aunque algunos vaporizadores son menos sensibles a los efectos producidos por el vuelco, la mayoría de ellos no deben emplearse hasta después de haber sido lavados mediante el uso de un flujo de gas elevado durante un tiempo, dependiente de cada fabricante. Los vaporizadores Drager Vapor 20 tienen una posición de transporte en el dial que aísla la cámara de vaporización de la cámara de flujo variable. [55]

Tanto el llenado inadecuado como los cambios que se pueden producir en la ventana de la cámara de vaporización pueden producir un llenado excesivo y la administración de una sobredosis de agente al paciente. Si se llena en exceso, el líquido anestésico puede entrar en la cámara de flujo variable, lo que permite la producción de una mezcla de gases con una cantidad excesiva de agente. En la actualidad, el diseño de un vaporizador exige que no se pueda producir un llenado excesivo en condiciones de

uso normal. Los vaporizadores que tienen el puerto de llenado a la misma altura que la ventana que indica la capacidad de la cámara de vaporización tienen menos riesgo de llenado excesivo que los que tienen el puerto de llenado más alto, ya que el nivel de llenado máximo está determinado por la posición de este. [55]

Tanto los vaporizadores como las conexiones entre aquellos y la máquina de anestesia son lugares donde se pueden producir fugas, que tendrán como resultado el despertar intraoperatorio del paciente durante la anestesia. Los tapones del puerto de llenado mal ajustados, las conexiones de llenado flojas o las válvulas de vaciado son las causas más frecuentes de fugas en los vaporizadores. Otro lugar frecuente de fugas es la conexión entre el vaporizador y el control de gases, donde la aparición de cuerpos extraños o las roturas en las conexiones pueden comprometer el sellado entre el vaporizador y su lugar de anclaje. [55]

Dadas sus características físicas únicas, la vaporización controlada del desflurano requiere una solución distinta a la del diseño de los vaporizadores. El primero de los modelos, el Datex-Ohmeda Tec6, se empleó por primera vez en la práctica clínica a principios de los años noventa. El Tec6 es un dispositivo calentado electrónicamente, presurizado, diseñado específicamente para la administración de desflurano. La presión de vapor de este fármaco es de entre tres a cuatro veces el valor de la presión de vapor de los otros vapores contemporáneos y tiene un punto de ebullición bajo que corresponde prácticamente a la temperatura ambiente. La alta velocidad de vaporización del desflurano necesita de un flujo a través de cámara de mezcla excesivo. Si se coloca desflurano en un vaporizador de flujo variable se necesitaría de un flujo extraordinario para poder diluir el vapor generado y alcanzar una concentración útil en la práctica clínica. La elevada velocidad de evaporación del fármaco produce un enfriamiento considerable del líquido. [55]

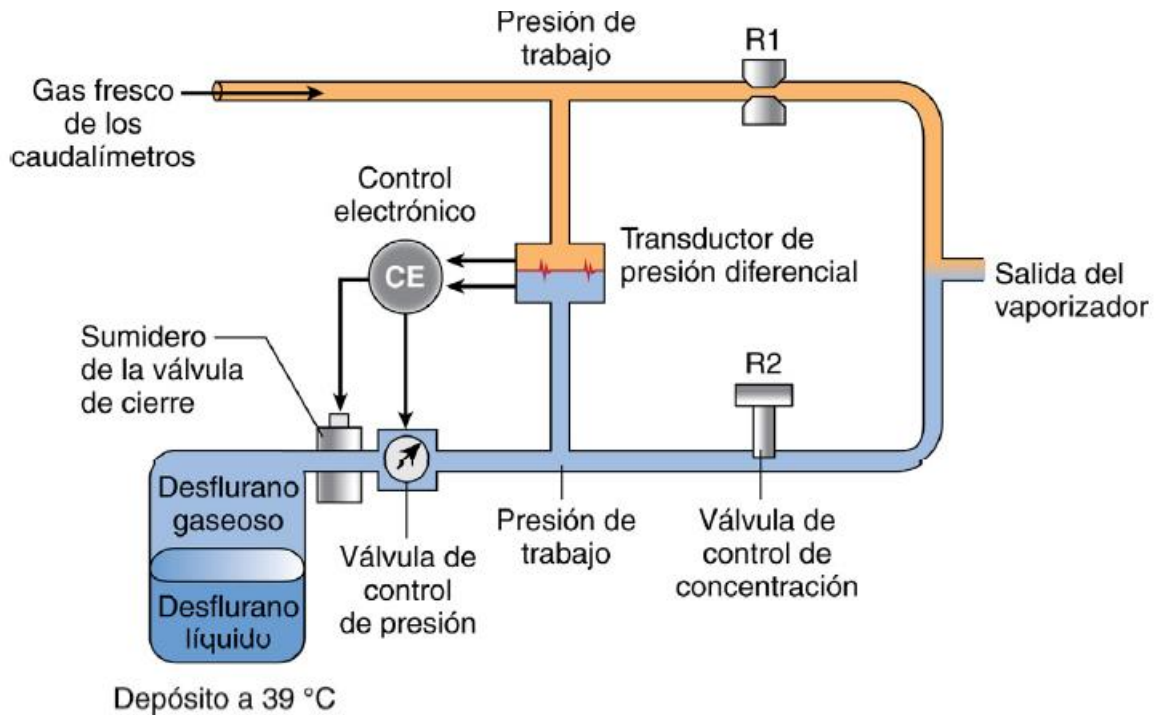


Figura 6. Esquema simplificado de vaporizador Tec6. [5]

El vaporizador Tec6 fue diseñado para conseguir una vaporización controlada de desflurano y fue el primer vaporizador usado clínicamente que estaba calentado eléctricamente y presurizado. Aunque el aspecto físico y el manejo del vaporizador de desflurano son similares a los de flujo variable, muchas características de su diseño interior y de su funcionamiento son radicalmente diferentes. Funcionalmente el manejo del Tec6 se describe mejor como un mezclador de dos gases, más que un vaporizador. El vaporizador tiene dos circuitos de gases independientes dispuestos en paralelo. El gas fresco que procede de los caudalímetros ingresa por la entrada de gas fresco, atraviesa un limitador fijo (R1) y sale por la salida de gases del vaporizador. El circuito de vapor se inicia con la cavidad de desflurano, que esta calentada eléctricamente y con control de un termostato a 39 °C, una temperatura muy superior a la de ebullición del desflurano. Esta cámara caliente sirve como una cámara de almacenamiento de vapor de desflurano. Distalmente a esta cavidad hay una válvula de cierre. Una vez que el vaporizador se ha calentado, esta válvula se abre cuando la válvula de control de la concentración se coloca en la posición de encendido. Una válvula de control de presión localizada distalmente a la válvula de cierre limita la presión a 1,1 atm con un flujo de

gas fresco de 10 l/min. El usuario controla la salida de desflurano ajustando la válvula de control de la concentración (R2), que es un limitador variable. El flujo de vapor a través de R2 se une al flujo de gas fresco que proviene de R1 en un punto distal a los limitadores. Hasta este punto, los flujos de los dos circuitos se encuentran físicamente separados, pero están interrelacionados de manera electrónica y neumática, a través de transductores de presión diferenciales, de un sistema de control electrónico y de una válvula reguladora de presión.

Cuando un flujo de gas fresco constante alcanza el limitador R1, una presión retrógrada proporcional al flujo de gas fresco empuja la membrana del transductor de presión diferencial. El transductor de presión diferencial dirige la diferencia de presión entre el circuito de gas fresco y el circuito de vapor hacia el sistema de control electrónico. Este, a su vez, gradúa la válvula reguladora de presión, de manera que la presión en el circuito de vapor se iguala a la presión en el circuito de gas fresco. Esta, igualada en los limitadores R1 y R2 es la referente a la de trabajo, es constante con un determinado flujo de gas fresco. [55]

Los cambios del funcionamiento de los vaporizadores Tec6 son importantes con el cambio de altitud. Independientemente de la presión ambiental, el vaporizador mantendrá una concentración constante de vapor, pero no una presión parcial constante. Esto significa que, en altitudes elevadas, la presión parcial del desflurano disminuirá de manera proporcional con la reducción de la presión atmosférica. Por lo tanto, en condiciones hipobáricas el usuario debe incrementar las concentraciones para mantener la presión parcial de anestésico requerida. La producción de vapor del vaporizador se aproxima a la indicada en el dial, siempre que el gas transportador sea oxígeno, ya que el vaporizador Tec6 está calibrado con oxígeno al 100%. El sistema de llenado específico para el desflurano se conoce como el "Saf-T-Fill" y su diseño es intencional para que no se pueda emplear en los vaporizadores tradicionales; reduce al mínimo el riesgo de que se derrame al mantener un sistema cerrado durante todo el proceso. [55]

El sistema vaporizador empleado en las máquinas de anestesia Datex-Ohmeda S/5 ADU y GE Aisys es único en cuanto a que un solo sistema de vaporización controlada

electrónicamente se puede emplear para cinco agentes anestésicos inhalatorios diferentes: halotano, isoflurano, enflurano, sevoflurano y desflurano. El vaporizador consiste en una unidad de control alojada permanentemente en la máquina y en un casete intercambiable que contiene el líquido anestésico y que actúa como la cámara de vaporización. Los casetes Aladin están codificados por colores para cada uno de los agentes anestésicos y también de manera magnética, de forma que la máquina es capaz de identificar el casete que ha sido insertado. Funcionalmente el sistema de casete Aladin se describe en la mayoría de las circunstancias como un vaporizador de flujo variable controlado por ordenador, porque está formado por una sección de flujo variable y una cámara de vaporización. Dentro del casete, el agente anestésico se vaporiza libremente hasta alcanzar la presión de vapor saturada.

Una válvula de flujo de control modulada por una unidad central de procesamiento mide de manera precisa la cantidad de flujo a través de la cámara de vaporización que se reúne con el flujo variable, una vez que se ha saturado con el agente anestésico. Un limitador fijo localizado en la cámara de flujo variable hace que el flujo que entra en el sistema de vaporización se divida en dos. Una fracción pasa a través de la cámara de flujo variable y la otra por la cámara de vaporización atravesando una válvula unidireccional; esta válvula es una característica exclusiva del sistema Aladin y evita el flujo retrogrado. [55]

El vaporizador de Maquet es un vaporizador de inyección, controlado electrónicamente, de uso exclusivo con las máquinas de anestesia como FLOW-i de Maquet. Los vaporizadores de inyección de Maquet también son específicos para cada agente, y los hay disponibles para isoflurano, sevoflurano y desflurano. Se emplean sistemas específicos de llenado para cada uno de ellos. Exteriormente, el dispositivo tiene una tapa, un puerto de llenado, un indicador de llenado electrónico y un indicador de alarma, pero no tiene un dial de control de la concentración. Los ajustes en el funcionamiento del vaporizador se realizan a través de un sistema de control electrónico presente en la propia máquina de anestesia. El gas de la máquina de anestesia se emplea para presurizar un contenedor de agente líquido. La presurización de ese contenedor consigue la fuerza para transportar el agente anestésico líquido a

través del vaporizador de inyección y reduce al mínimo la evaporación del agente dentro de la cámara. Se inyecta así el agente anestésico en forma líquida en una cámara de vaporización calentada bajo control mediante un microprocesador, de manera pulsada e intermitente que se evapora rápidamente. El líquido anestésico se inyecta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el volumen deseado.

La cantidad total de anestésico inyectado en un intervalo concreto está determinada por la concentración de gas deseada y por el flujo de gas fresco a través del vaporizador. Un analizador de gases colocado distalmente en el circuito controla la producción de salida del vaporizador. [55]

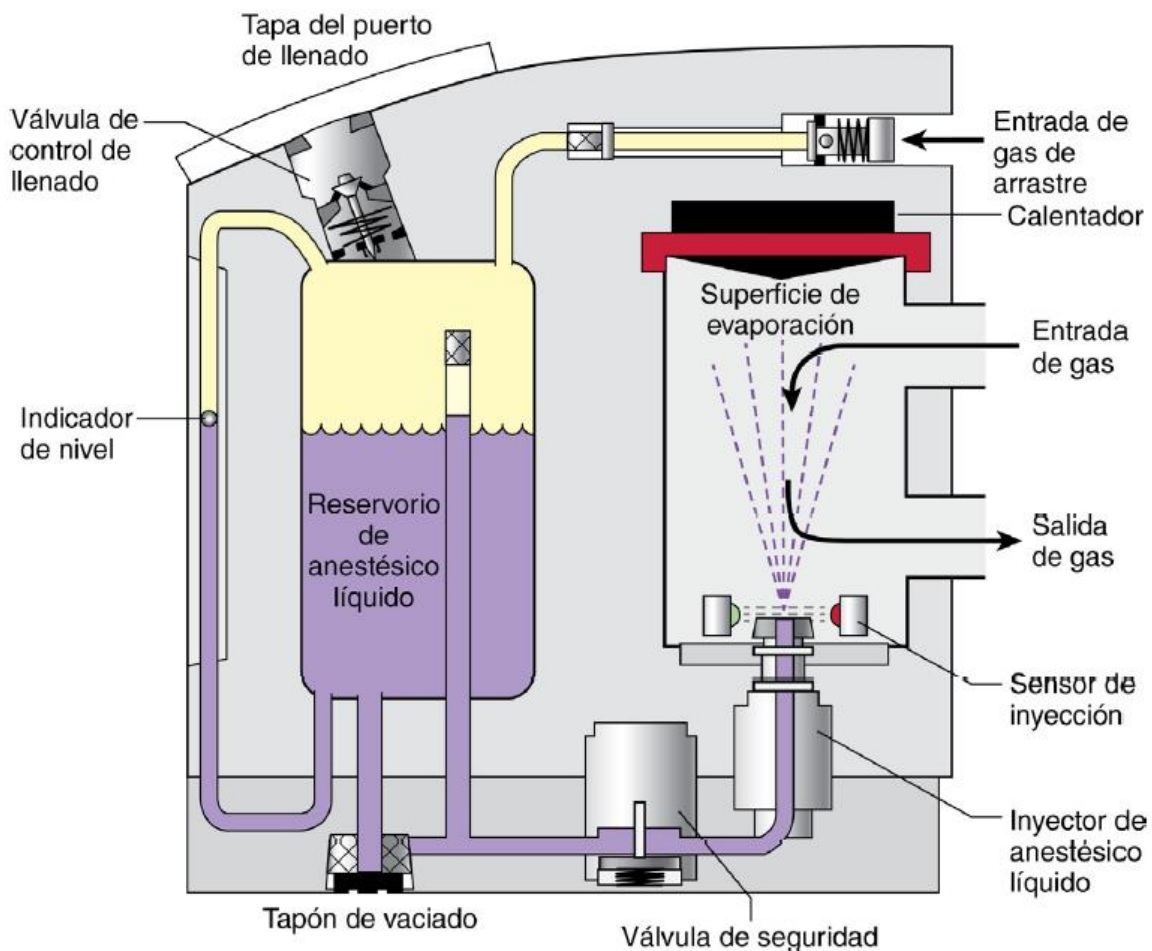


Figura 7. Vaporizador de inyección de Maquet. [5]

5.2 Sistemas reflectores

La primera descripción de un sistema de reflexión como una alternativa al circuito circular fue hecha en 1989 a través de Thomason y colaboradores. Un contenedor plástico con una capacidad de 110 ml y llenado con 60 ml de gránulos de Zeolita sirvió como un filtro reflectivo. Para mantener una concentración espiratoria de 1,5%, se inyectaba de manera intermitente isoflurano 40% durante la inspiración. El filtro reflectivo logró una reducción de consumo anestésico de 51%, pero hubo una reflexión importante de CO₂ por lo que no se consideró su aplicación en pacientes. En el año 2001, Enlund y colaboradores describieron el uso de reflectores que en vez de usar zeolita se basaban en derivados de carbón activado y contenía una varilla hueca y porosa como vaporizador.^[57]

Los filtros moleculares son sustancias con una capacidad adsorbtiva para gases y moléculas disueltas. Tienen una amplia superficie interna con poros de tamaño uniforme y se usan en procesos de purificación, como concentradores de oxígeno. Los filtros naturales consisten de zeolita (cristales de silicato de aluminio) y carbono. A través de modificaciones químicas, el tamaño de sus poros puede variarse para que adsorban de forma específica ciertas moléculas, como los anestésicos inhalados.^[57]

La absorción de moléculas no genera ningún tipo de enlace, de tal manera que pueden ser liberadas nuevamente una vez disminuye la presión parcial de la sustancia. En el rango eficaz de un reflector, la eficiencia reflectiva o el número de moléculas retomadas dividido por el número de moléculas exhaladas por el paciente es constante y se aproxima al 90% con dispositivos como el AnaConDa. Ahora bien, cuando el número de moléculas exhaladas es muy grande y contiene altas concentraciones en volúmenes espirados muy grandes, la capacidad del reflector puede verse excedida y las moléculas excedentes pasarán el reflector y serán pérdidas al ambiente, con lo cual disminuye la eficiencia.^[57]

AnaConDa (dispositivo de conservación de anestesia por sus siglas en inglés), fue el primer producto médico que permitió la administración eficiente de anestésicos

volátiles por el principio de reflexión. Posterior a la primera descripción del prototipo, Sackey y colaboradores publicaron un estudio aleatorizado donde se implementó el dispositivo para sedación inhalatoria con isoflurano comparado con sedación con midazolam. El tiempo de despertar del isoflurano fue notablemente más corto y el nuevo método de sedación se describió como seguro y efectivo. El AnaConDa-S, es una versión más pequeña del dispositivo con un volumen interno de tan solo 50 ml para uso en pacientes que requieren volúmenes tidales más bajos. [57]

En el año 2014, se dio la primera descripción de un sistema reflectivo más desarrollado, el Mirus. El sistema contiene una unidad de control que incorpora un monitor de ventilación y de gas y su propia unidad de administración de gas con control meta de concentración espirada de anestésico. La administración de isoflurano, sevoflurano o desflurano es posible con este dispositivo. La unidad de control se une al reflector con un cable multi-lumen que se coloca entre la pieza en Y y el tubo endotraqueal. [58]

La principal limitación de los sistemas reflectores es su espacio interno elevado que se traduce en un aumento del espacio muerto. En adición a este espacio, parte del CO₂ es reflejado de vuelta al paciente. El volumen tidal debe aumentar de tal manera que se superen ambos problemas. Por lo tanto, se define que el espacio muerto total de los dispositivos es de 75 ml para el AnaConDa-S, 125 ml para el Mirus y 140 ml para el sistema AnaConDa clásico. [58]

5.3. Sistemas de administración automatizada

La anestesia inhalada controlada por objetivo también llamada como anestesia controlada por volumen tidal final es un sistema de administración anestésico en el cual la maquina ajusta automáticamente la concentración del agente anestésico para conseguir los niveles objetivos deseados por el usuario. [59]

Con estos sistemas, la entrega de agente anestésico se ve controlado por un vaporizador electrónico interno. Este dispositivo regula el flujo de gas fresco y las válvulas de entrada y salida para lograr la concentración deseada de anestésico. Múltiples sensores en la vía del gas monitorizan constantemente el flujo y la presión

para asegurar una concentración adecuada de vapor en el flujo de gas fresco (FGF) incluso a flujos bajos. [59, 60]

Las maquinas Zeus de Drager y Aisys de General Electric ofrecen anestesia a flujos mínimos y controladas por objetivo. Recientemente el FLOW-i de Marquet ha sido equipado con un sistema similar conocido como AGC (control automático de gas por sus siglas en ingles). [59]

El sistema AGC permite al usuario seleccionar un objetivo de concentración inhalada de oxígeno y de anestésico, además de la velocidad a la que será administrado este. La concentración de oxígeno deseada se consigue en un plazo de 1-2 minutos posterior a un periodo de 10 segundos de FGF muy alto (alrededor de 20 Litros por minuto); una vez lograda el FGF disminuye exponencialmente a 0,3 litros por minutos en 15 minutos. La tasa de aumento del agente anestésico y el tiempo predicho para alcanzar el objetivo son visualizados en el monitor. [60]

El uso de agentes inhalados en un circuito cerrado o semicerrado lleva a reinhalación del mismo. Esto produce una diferencia entre la concentración entregada y la inspirada del agente dependiente del FGF. Por esto, se requiere de un FGF elevado al inicio del caso, con el fin de posibilitar un control mayor sobre la concentración de anestésico al final de la espiración; posteriormente se desea un nivel bajo de FGF una vez se alcanza una concentración estable por tiempo prolongado para disminuir los costos de operación y la contaminación ambiental. [60]

Se ha demostrado que el uso de sistemas automatizados reduce el consumo de agentes inhalados hasta la mitad de lo usual si se compara con la administración manual tradicional (0,07 vs 0,2 mililitros/minuto). El tiempo requerido para conseguir la concentración objetivo disminuye hasta 4 veces (3.08 vs 13.4 minutos). El número de intervenciones realizadas para ajustar la entrega de gas anestésico fue menor con el uso de sistemas automatizados (7 vs 15). [60]

Capítulo 6: Técnicas de inducción y mantenimiento anestésico

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, hacia 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 sevoflurano, por su perfil farmacológico, hace posible la inducción inhalatoria de alta calidad en el paciente adulto, y equiparable a la producida por agentes anestésicos intravenosos.^[61]

Muchos anesthesiólogos aún no utilizan la inducción inhalatoria en adultos y solo la reservan para la población pediátrica y para el mantenimiento anestésico en adulto y niños por el riesgo para la salud, por la contaminación que producen los anestésicos volátiles en las salas de operaciones y quizás por los costos de esta cuando se administra con flujos altos. 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 anestésicos volátiles y en caso de realizar inducciones en adultos o niños disminuir la salida al ambiente de la sala de operaciones; ellos son:

1. Control y mantenimiento periódico de las máquinas de anestesia y sus circuitos.
2. 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.
3. Sistemas de aireación adecuada en las salas de cirugía que si tienen los adecuados requerimientos técnicos logran por sí solos mantener los niveles de contaminación por debajo de los límites sugeridos.

4. 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, especialmente la dada por 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 de bajo costo.
5. Utilización de bajos flujos de gases frescos; los cuales se definen como flujos menores a la ventilación alveolar por minuto del paciente o el mínimo flujo de gas fresco que permite una reinhalación segura.

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 operaciones y disminuye la morbilidad postoperatoria de la vía aérea porque proporciona gases húmedos y calientes. [61]

Como se mencionó en capítulos anteriores, el isoflurano, enflurano y desflurano no son fármacos que mejoren la comodidad ni la seguridad del paciente durante la inducción. Las complicaciones de la vía aérea ocurren más frecuentemente con estos fármacos comparados con el uso de halotano. El sevoflurano por otro lado facilita de manera importante la inducción inhalatoria; es menos irritante para la vía aérea y produce menos arritmias que el halotano; además de que produce una inducción anestésica y recuperación más rápidas. [62]

La técnica más antigua de inducción inhalada, conocida como inducción de aumento progresivo, se basa en una administración de anestésico inhalado por medio de una mascarilla facial con lo que se mantienen los volúmenes tidales normales del paciente, mientras se incrementa gradualmente la concentración anestésica por 0,5% cada tercer o cuarto ciclo ventilatorio hasta alcanzar una concentración en el dial de 4.5% en el caso del Sevoflurano. Esta técnica es poco efectiva, pues es muy prolongada y se observa excitación prolongada y tos hasta en un 30% de los pacientes. [62]

La segunda técnica en desarrollarse fue la inducción con circuito cebado con altas concentraciones anestésicas, similar a la técnica anterior en cuanto a que el

paciente es inducido con respiraciones normales dentro de su volumen tidal usual, con la diferencia de que, en vez de realizarse un aumento gradual y progresivo de la concentración anestésica, el circuito ya se encuentra cebado con una alta concentración preestablecida de anestésico volátil. Gracias a esta preparación previa el paciente recibe una dosis mayor de anestésico, de tal manera que los tiempos de inducción se reducen de manera importante, representando así una técnica competitiva contra los tiempos de inducción de anestésicos intravenosos como el tiopental.^[63]

Por otro lado, se descubrió que era posible disminuir aún más los tiempos de inducción, haciéndolos competitivos contra los tiempos del Propofol, con la cooperación del paciente; así se describe la técnica de inducción por inhalación según capacidad vital. Esta técnica posee los beneficios de que permite la intubación endotraqueal en el adulto sin la utilización de relajantes neuromusculares, posibilidad de utilización en cualquier grupo etario y reducción significativa de consumo anestésico. Al no utilizar relajantes neuromusculares se puede lograr una recuperación rápida, previsible y confiable de las funciones cognitivas, sensoriales y motoras en caso de requerirse. La técnica se describe únicamente con el sevoflurano por ser 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 pungente y mejor tolerancia por la vía aérea. Otras ventajas son: su baja solubilidad, su mínima toxicidad y metabolismo, su estabilidad hemodinámica y su potencia. Para que la inducción inhalatoria en el paciente adulto sea efectiva y rápida, deben seguirse ciertos pasos que incluyen: monitorización, explicación de la técnica al paciente, preoxigenación, saturación del circuito respiratorio y por último la inducción seguida del mantenimiento anestésico.^[64]

Durante la inducción con técnica de capacidad vital, el circuito anestésico normalmente usado para facilitar la preoxigenación no se encuentra disponible por el cebado con el anestésico inhalado. Durante la inducción inhalatoria, una ruptura momentánea del cierre del circuito puede llevar a fugas de gas anestésico en la sala de operaciones. Por estas razones se recomienda el uso del conector SiBi, el cual se describe como una llave de 3 vías que permite una separación entre un sistema de

preoxigenación y el circuito anestésico. Posee un espacio muerto pequeño de 16 ml, es libre de látex y lubricantes y es reusable. El conector SiBi se une a la pieza en Y del circuito anestésico de forma fija y hermética; posteriormente se conecta una bolsa reservorio y una conexión de oxígeno a la salida secundaria de O₂ de la máquina de anestesia o de un cilindro externo. Finalmente, por medio de la llave reguladora se separa el circuito anestésico del circuito de oxígeno para así permitir una preoxigenación sin administración de anestésico.^[63]

Luego se realiza la saturación o cebado del circuito respiratorio por dos minutos, de la siguiente manera: se lleva el dial del vaporizador de Sevoflurano a 8% y se ajusta el flujo de gases frescos a 4 litros por minuto. Los gases frescos pueden estar compuestos por oxígeno al 100% hasta mezclas de O₂/N₂O 75% dependiendo de la preferencia del anestesiólogo. Mientras se realiza la saturación o prellenado del circuito aislado y sellado por el conector SiBi, en forma simultánea se inicia la preoxigenación del paciente administrado oxígeno al 100% con mascarilla facial durante dos minutos, con lo cual se provoca un nivel adecuado de desnitrogenización y acumulando oxígeno en el organismo en caso de alguna eventualidad. ^[65, 66]

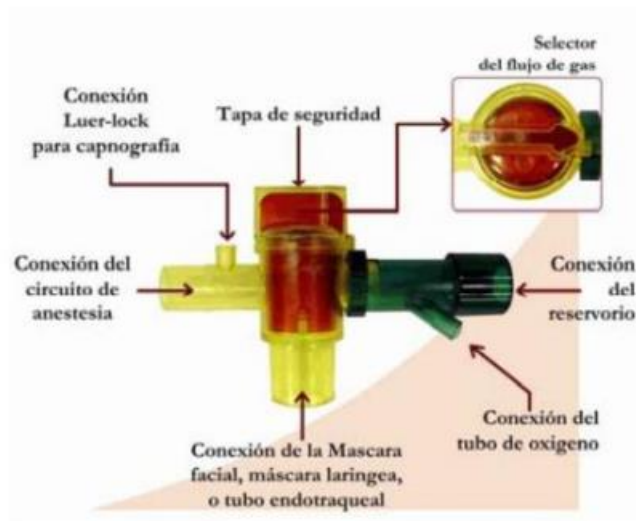


Figura 8. Conexión SiBi y sus partes. ^[63]

En caso de no contar con un conector SiBi, se debe realizar el cebado del circuito previo a la preoxigenación del paciente. Se debe tener en cuenta que, para el cebado del

circuito, se debe saturar con gas anestésico el volumen total de distribución, el cual está compuesto por el volumen del circuito interno, el volumen del circuito externo y la capacidad residual funcional del paciente; el valor promedio del volumen total de distribución es de 10 litros. El cebado del circuito se puede realizar de forma rápida en tan solo 60 segundos, por medio de la siguiente secuencia:

1. Cierre de la pieza en Y con el oclisor provisto por el circuito o la máquina de anestesia.
2. Vaciamiento de la bolsa reservorio de la máquina anestésica. Es importante recordar que de forma estandarizada la bolsa reservorio usada en adultos posee una capacidad de 3 litros.
3. Ocluir la válvula de limitación de presión ajustable (APL).
4. Abrir el dial del vaporizador de sevoflurano al 8%.
5. Abrir el flujo de gas fresco, con la mezcla gaseosa deseada en un rango de entre 8 a 10 litros por minuto.
6. Permitir el llenado de la bolsa reservorio con la mezcla de gas fresco.
7. Liberar la válvula APL y vaciar la bolsa reservorio.
8. Ocluir la válvula APL nuevamente, permitiendo el llenado completo de la bolsa reservorio para una posterior apertura de la válvula y vaciamiento de la bolsa dos veces más.
9. Posterior a las repeticiones el circuito se encontrará cebado en su totalidad, para evitar pérdida y gasto innecesario de anestésico volátil se debe cerrar nuevamente la válvula APL y disminuir el flujo de gas fresco a valores de flujo metabólico o 250 ml/min.

La preoxigenación del paciente en ausencia de conector SiBi se puede realizar por medio de una bolsa autoinflable con bolsa reservorio y altos flujos de oxígeno con mascarilla facial que realice un sello hermético adecuado durante dos minutos previo a cambiarlo rápidamente por la mascarilla facial conectada al circuito anestésico para la inducción.^[64]

Posterior a la monitorización y preoxigenación del paciente, se debe instruir al mismo para una cooperación adecuada y una inducción rápida y sin complicaciones. Se

le explicará al paciente que debe exhalar hasta lo posible su contenido pulmonar, con lo cual solo conservará el volumen residual; en este momento se coloca la máscara facial conectada al circuito respiratorio y se solicita al paciente que realice una inspiración máxima y así retener el volumen inspirado la mayor cantidad de tiempo posible. Para esta maniobra sencilla y fácilmente aceptada es recomendable el ejercicio de su práctica durante la preoxigenación. Con la primera inspiración profunda se presenta pérdida de consciencia en el 59% de los pacientes; en caso de no ocurrir se debe continuar con el refuerzo positivo para la repetición de la maniobra. Se ha reportado pérdida de la consciencia en un 95% de los pacientes posterior a tres ventilaciones de capacidad vital. [65, 66]

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 dispositivos supraglóticos puede lograrse a partir de dos a tres minutos. Previo a instrumentar la vía aérea se debe ocluir nuevamente el circuito para evitar la fuga innecesaria de gases anestésicos y se puede reducir la concentración a nivel del dial del vaporizador. [67, 68]

Una vez instrumentada la vía aérea y conectado el circuito respiratorio, se deja la concentración de sevoflurano al equivalente del CAM quirúrgico adaptado para la edad del paciente, con un flujo de gases frescos no menor a 1 litro por minuto, monitorizando la fracción inspirada de oxígeno, gases anestésicos y Capnografía. Si no se usaron relajantes neuromusculares es recomendable colocar al paciente en modos ventilatorios asistidos para disminuir el riesgo de complicaciones como atelectasias. La concentración alveolar alcanzada durante la inducción se nivelará a la CAM quirúrgica entre los 30 a 40 minutos posteriores. [68]

Al cerrar el vaporizador el comienzo de la recuperación se produce alrededor de 10 minutos cuando el paciente alcanza valores de $CAM_{Despertar}$. Este tiempo se puede acortar si se hiperventila al paciente con flujos de gas fresco entre los 8 y 10 litros por

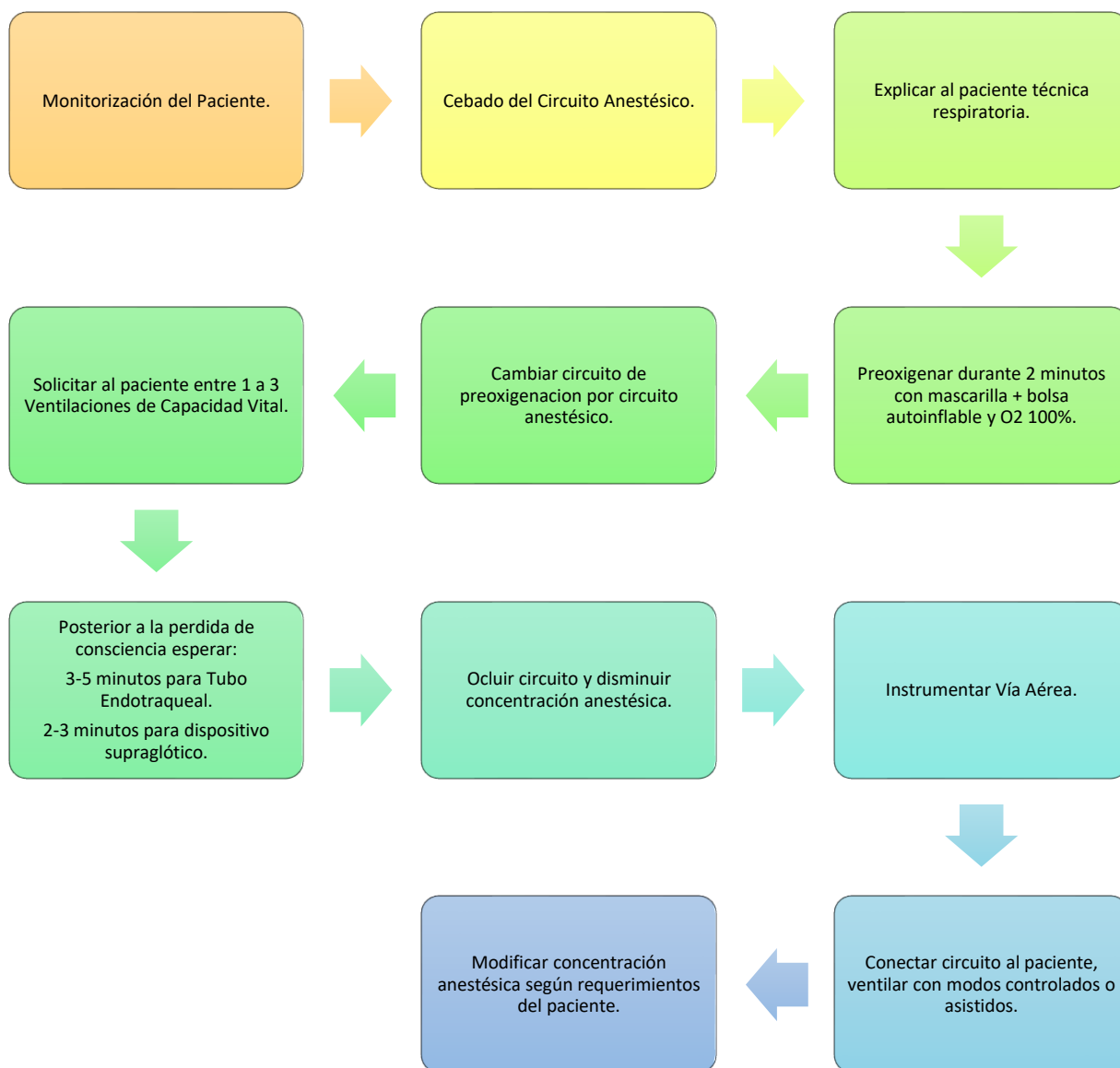
minuto, lo que permite acelerar el lavado alveolar, para de tal forma invertir los gradientes del anestésico en tejido-sangre y sangre-alveolos. [68]

Conclusiones

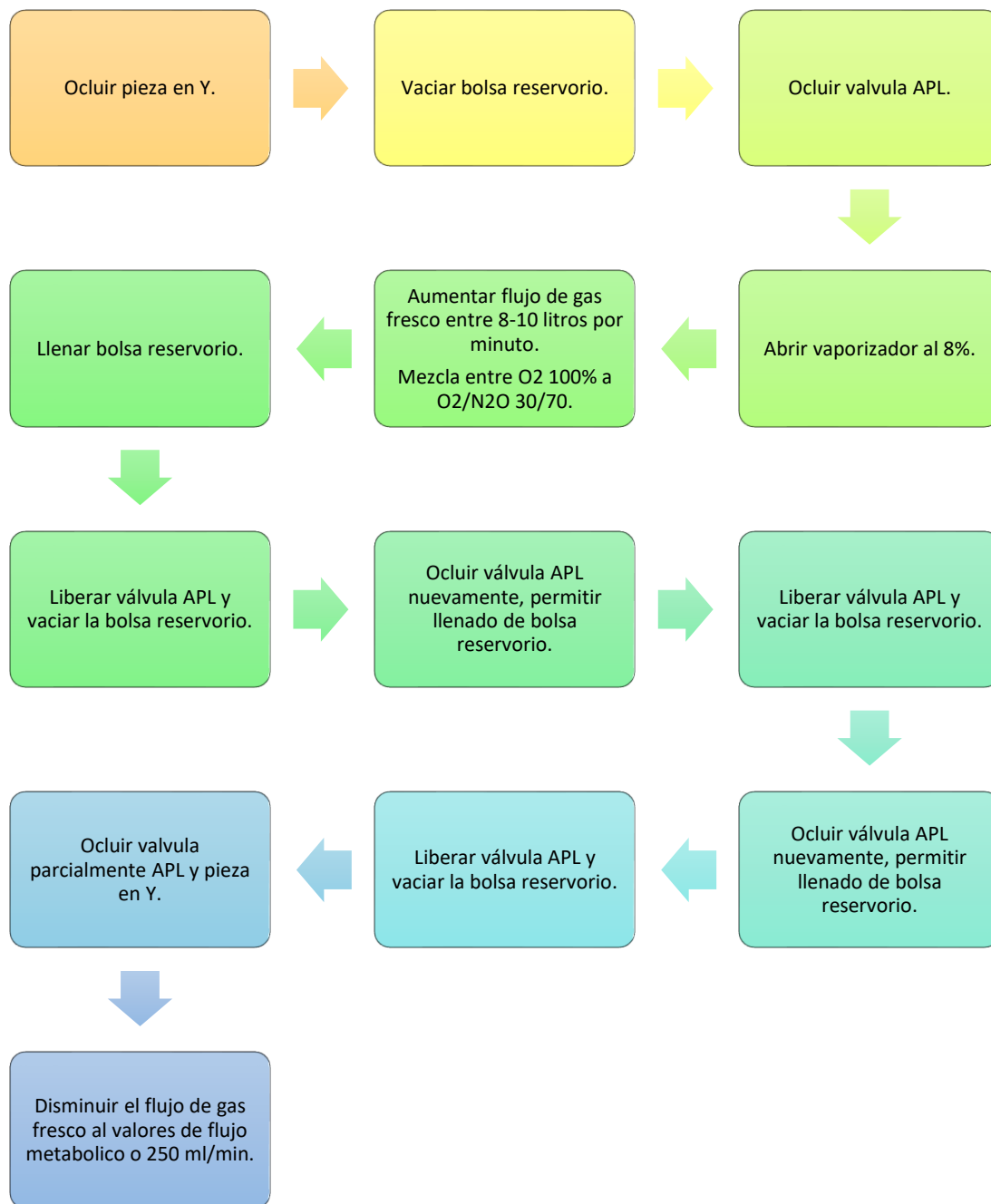
1. Los anestésicos inhalados son fármacos que han variado a lo largo de la historia, mejorando su perfil de seguridad, estabilidad a nivel orgánico y tiempo de acción, aunque todavía se está lejos del anestésico perfecto y se debe continuar la investigación de nuevas sustancias.
2. Entre los distintos anestésicos halogenados el que presenta mejor perfil para inducción inhalada es el Sevoflurano por su baja solubilidad permitiendo un rápido inicio y finalización del acto anestésico, además de menores efectos cardiovasculares y respiratorios al ser comparados con otros compuestos fluorados.
3. El xenón posee un futuro muy prometedor como anestésico gaseoso por presentar beneficios que no se encuentran con los anestésicos halogenados. Por otro lado, sus altos costos de producción no permiten que se puedan realizar investigaciones con facilidad y mucho menos su uso cotidiano.
4. La Concentración Alveolar Mínima continúa siendo el estándar para la comparación de potencia entre distintos agentes, es de fácil interpretación y común análisis en las máquinas de anestesia actuales. Además, es comparable con el análisis de ondas electroencefalográficas para determinar una profundidad anestésica adecuada.
5. Los efectos adversos más frecuentemente observados con el uso de anestésicos inhalados son los efectos cognitivos como delirio, las náuseas y vómitos en el postoperatorio. En mucha menor medida aumenta el riesgo de desencadenar episodios de Hipertermia Maligna en pacientes con predisposición para dicha patología.
6. Los anestésicos volátiles, especialmente la exposición a Sevoflurano se han asociado a patrones anómalos de ondas electroencefalográficas bajo ciertas condiciones; no obstante, no se ha demostrado que esto genere efectos deletéreos a corto o largo plazo.
7. Los vaporizadores de flujo variable son los dispositivos de administración de anestésicos volátiles más usados en la actualidad. Se disponen también de

dispositivos controlados electrónicamente con la capacidad de proveer concentraciones más específicas de fármacos.

8. Los dispositivos reflectores de anestésicos, aunque relativamente nuevos, llevan varios años en el mercado y han demostrado ser eficientes para el mantenimiento de estados anestésicos en pacientes bajo ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, con lo que disminuyen los costos al desperdiciar menor cantidad de halogenados. A proyección futura podrían ser usadas tecnologías similares para procedimientos en sala de operaciones.
9. Existen distintas técnicas de inducción anestésica, la más eficiente en términos de velocidad de inducción y seguridad es la Inducción por Capacidad Pulmonar Vital. Esta requiere de preparación tanto del circuito anestésico como del paciente para que ocurra de forma adecuada y es una excelente opción en caso de no disponer de otras técnicas anestésicas.

Anexos.**Anexo 1. Ficha Técnica de Inducción y Mantenimiento Anestésico con Capacidad Pulmonar Vital con Sevoflurano.**

Anexo 2. Ficha Técnica de Cebado del Circuito Anestésico.



Bibliografía.

1. Montero, G. (2018, May 02). CCSS tramita compra urgente de 132 mil frascos de Propofol. *Oficina De Prensa De La Caja Costarricense Del Servicio Social*. Retrieved November 10, 2020, from <https://www.ccss.sa.cr/noticia?ccss-tramita-compra-urgente-de-132-mil-frascos-de-propofol>
2. Llorca, F. (2016, August 19). Salud declara escasez de médicos especialistas en zonas y cantidades determinadas. *Oficina De Prensa Del Ministerio De Salud De Costa Rica*. Retrieved November 10, 2020, from <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/noticias/noticias-2016/991-salud-declara-escasez-de-medicos-especialistas-en-zonas-y-cantidades-determinadas>
3. Jones, R. (2014). *A History of Inhaled Anesthetics. The Wondrous Story of Anesthesia*, 609–627. doi:10.1007/978-1-4614-8441-7_46
4. Zsila, F. (2018). *The Un(f)told Story of General Anesthesia*. *ChemBioChem*, 19(9), 895–901. doi:10.1002/cbic.201700691
5. Cohen, N. H., Miller, R. D., Eriksson, L. I., Fleisher, L. A., Wiener-Kronish, J. P., & Young, W. L. (2015). *Millers' anesthesia* (8th ed., Vol. 1). Philadelphia: Elsevier/Saunders.
6. Hannivoort, L. N., Absalom, A. R., & Struys, M. M. R. F. (2020). *The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical anaesthesia practice*. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 33(4), 483–489. doi:10.1097/aco.0000000000000881
7. Kennedy, R. R., French, R. A., Vesto, G., Hanrahan, J., & Page, J. (2019). *The effect of fresh gas flow during induction of anaesthesia on sevoflurane usage: a quality improvement study*. *Anaesthesia*. doi:10.1111/anae.14669
8. Peyton, P. J., Chao, I., Weinberg, L., Robinson, G. J. B., & Thompson, B. R. (2011). *Nitrous Oxide Diffusion and the Second Gas Effect on Emergence from Anesthesia*. *Anesthesiology*, 114(3), 596–602. doi:10.1097/aln.0b013e318209367b

9. Fukazawa, K., & Lee, H. T. (2014). *Volatile Anesthetics and AKI: Risks, Mechanisms, and a Potential Therapeutic Window*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(5), 884–892. doi:10.1681/asn.2013111215
10. Neice, A. E., & Zornow, M. H. (2016). *Xenon anaesthesia for all, or only a select few?* *Anaesthesia*, 71(11), 1267–1272. doi:10.1111/anae.13569
11. Piazza, O., & De Benedictis, G. (2019). *Xenon as a quick reversal anesthetic agent for asleep awake asleep approach*. *Minerva Anestesiologica*, 85(2). doi:10.23736/s0375-9393.18.13233-0
12. Law, L. S.-C., Lo, E. A.-G., & Gan, T. J. (2016). *Xenon Anesthesia*. *Anesthesia & Analgesia*, 122(3), 678–697. doi:10.1213/ane.0000000000000914
13. Korsunsky, G. (2015). *Xenon*. *International Anesthesiology Clinics*, 53(2), 40–54. doi:10.1097/aia.0000000000000049
14. Pavel, M. A., Petersen, E. N., Wang, H., Lerner, R. A., & Hansen, S. B. (2020). *Studies on the mechanism of general anesthesia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 202004259. doi:10.1073/pnas.2004259117
15. Borghese, C. M. (2015). *The Molecular Pharmacology of Volatile Anesthetics*. *International Anesthesiology Clinics*, 53(2), 28–39. doi:10.1097/aia.0000000000000060
16. Steele, L. M., & Sedensky, M. M. (2018). *Approaches to Anesthetic Mechanisms: The C. elegans Model*. *Chemical and Biochemical Approaches for the Study of Anesthetic Function, Part A*, 133–151. doi:10.1016/bs.mie.2018.01.006
17. Schifilliti, D., Grasso, G., Conti, A., & Fodale, V. (2010). *Anaesthetic-Related Neuroprotection*. *CNS Drugs*, 1. doi:10.2165/11584760-000000000-00000
18. Bigatello, L., & Pesenti, A. (2019). *Respiratory Physiology for the Anesthesiologist*. *Anesthesiology*, 130(6), 1064–1077. doi:10.1097/aln.0000000000002666
19. Teppema, L. J., & Baby, S. (2011). *Anesthetics and control of breathing*. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 177(2), 80–92. doi:10.1016/j.resp.2011.04.006
20. Czarnecki, P. G., & Shah, J. V. (2012). *The ciliary transition zone: from morphology and molecules to medicine*. *Trends in Cell Biology*, 22(4), 201–210. doi:10.1016/j.tcb.2012.02.001

21. Nattie, E. (2011). Julius H. Comroe, Jr., Distinguished Lecture: Central chemoreception: then ... and now. *Journal of Applied Physiology*, 110(1), 1–8. doi:10.1152/jappphysiol.01061.2010
22. Nigro, C., Costa, E., & Rossi, R. (2014). Inhalation induction with sevoflurane in adult cardiac surgery patients. A case series. *Heart, Lung and Vessels*, 6(1), 8-12. doi:PMIC 24800193
23. Schaefer, W., Meyer, P. T., Rossaint, R., Baumert, J. H., Coburn, M., Fries, M., & Rex, S. (2011). Myocardial Blood Flow during General Anesthesia with Xenon in Humans. *Anesthesiology*, 114(6), 1373-1379. doi:10.1097/aln.0b013e3182137d9c
24. Zangrillo, A., Testa, V., Aldrovandi, V., Tuoro, A., Casiraghi, G., Cavenago, F., ... Landoni, G. (2011). *Volatile Agents for Cardiac Protection in Noncardiac Surgery: A Randomized Controlled Study. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 25(6), 902–907. doi:10.1053/j.jvca.2011.06.016
25. Siddiqui, B. A. (2021, March 07). Anesthesia Stages. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557596/?report=printable>
26. Reshef, E. R., Schiff, N. D., & Brown, E. N. (2019). A Neurologic Examination for Anesthesiologists: Assessing Arousal Level during Induction, Maintenance, and Emergence. *Anesthesiology*, 130(3), 462–471. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002559>
27. Aranake, A., Mashour, G. A., & Avidan, M. S. (2013). *Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. Anaesthesia*, 68(5), 512–522. doi:10.1111/anae.12168
28. Luo, L. L., Zhou, L. X., Wang, J., Wang, R. R., Huang, W., & Zhou, J. (2010). Effects of propofol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane for immobility at skin incision in adult patients. *Journal of clinical anesthesia*, 22(7), 527–532. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2010.02.006>
29. Mashour, G. A., Shanks, A., Tremper, K. K., Kheterpal, S., Turner, C. R., Ramachandran, S. K., Picton, P., Schueller, C., Morris, M., Vandervest, J. C., Lin, N., & Avidan, M. S. (2012). Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative

- effectiveness trial. *Anesthesiology*, 117(4), 717–725.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31826904a6>
30. Sanders, R. D., Tononi, G., Laureys, S., & Sleigh, J. W. (2012). Unresponsiveness ≠ unconsciousness. *Anesthesiology*, 116(4), 946–959.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318249d0a7>
31. E. Bourgeois, N. Sabourdin, N. Louvet, F. X. Donette, M. L. Guye, I. Constant. (2012). Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 108(4), 648–654,
<https://doi.org/10.1093/bja/aer459>
32. Schnider, Thomas W.; Minto, Charles F.; Egan, Talmage D.; Filipovic, Miodrag (2019). *Correlation between bispectral index and age-adjusted minimal alveolar concentration. British Journal of Anaesthesia*, (), S0007091219307561–. doi:10.1016/j.bja.2019.09.037
33. Kertai, M. D., Palanca, B. J., Pal, N., Burnside, B. A., Zhang, L., Sadiq, F., Finkel, K. J., Avidan, M. S., & B-Unaware Study Group (2011). Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*, 114(3), 545–556. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820c2b57>
34. Kheterpal, S., & Avidan, M. S. (2012). "Triple low": murderer, mediator, or mirror. *Anesthesiology*, 116(6), 1176–1178.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825681e7>
35. Sessler, D. I., Sigl, J. C., Kelley, S. D., Chamoun, N. G., Manberg, P. J., Saager, L., Kurz, A., & Greenwald, S. (2012). Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*, 116(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825683dc>
36. Manatpon, P., & Kofke, W. A. (2017). *Toxicity of inhaled agents after prolonged administration. Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(4), 651–666. doi:10.1007/s10877-017-0077-0

37. Rengel, K. F., Pandharipande, P. P., & Hughes, C. G. (2018). Postoperative delirium. *La Presse Médicale*, 47(4). doi:10.1016/j.lpm.2018.03.012
38. Silverstein, J. H. (2014). *Cognition, Anesthesia, and Surgery. International Anesthesiology Clinics*, 52(4), 42–57. doi:10.1097/aia.0000000000000032
39. Schnider, Thomas W.; Minto, Charles F.; Egan, Talmage D.; Filipovic, Miodrag (2019). *Correlation between bispectral index and age-adjusted minimal alveolar concentration. British Journal of Anaesthesia*, (), S0007091219307561–. doi:10.1016/j.bja.2019.09.037
40. Abbott, Thomas E. F.; Pearse, Rupert M. (2019). *Depth of Anesthesia and Postoperative Delirium. JAMA*, 321(5), 459–. doi:10.1001/jama.2019.0164
41. Chan, M. T., Cheng, B. C., Lee, T. M., Gin, T., & CODA Trial Group (2013). BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 25(1), 33–42. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182712fba>
42. Wang, W., Li, H. L., Wang, D. X., Zhu, X., Li, S. L., Yao, G. Q., Chen, K. S., Gu, X. E., & Zhu, S. N. (2012). Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. *Critical care medicine*, 40(3), 731–739. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182376e4f>
43. Sprung, J., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Price, L. L., Schulz, H. P., Tatsuyama, C. L., Weingarten, T. N., Schroeder, D. R., Hanson, A. C., Petersen, R. C., & Warner, D. O. (2017). Mild Cognitive Impairment and Exposure to General Anesthesia for Surgeries and Procedures: A Population-Based Case-Control Study. *Anesthesia and analgesia*, 124(4), 1277–1290. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001725>
44. van den Boogaard, M., Slooter, A., Brüggemann, R., Schoonhoven, L., Beishuizen, A., Vermeijden, J. W., Pretorius, D., de Koning, J., Simons, K. S., Dennesen, P., Van der Voort, P., Houterman, S., van der Hoeven, J. G., Pickkers, P., REDUCE Study Investigators, van der Woude, M., Besselink, A., Hofstra, L. S., Spronk, P. E., van den Bergh, W., ... Hannink, G. (2018). Effect of Haloperidol on Survival Among

- Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(7), 680–690. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0160>
45. Liu, Y., Ma, L., Gao, M., Guo, W., & Ma, Y. (2016). Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment. *Aging clinical and experimental research*, 28(4), 729–736. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0492-3>
46. Deiner, S., Luo, X., Lin, H. M., Sessler, D. I., Saager, L., Sieber, F. E., Lee, H. B., Sano, M., and the Dexlirium Writing Group, Jankowski, C., Bergese, S. D., Candiotti, K., Flaherty, J. H., Arora, H., Shander, A., & Rock, P. (2017). Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*, 152(8), e171505. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1505>
47. Veiga-Gil, L., Pueyo, J., & López-Olaondo, L. (2017). Náuseas y vómitos postoperatorios: Fisiopatología, factores de riesgo, profilaxis y tratamiento. *Revista Española De Anestesiología Y Reanimación*, 64(4), 223-232. [doi:10.1016/j.redar.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.redar.2016.10.001)
48. Shaikh, S. I., Nagarekha, D., Hegade, G., & Marutheesh, M. (2016). Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesthesia, essays and researches*, 10(3), 388–396. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.179310>
49. Gan, Tong J.; Diemunsch, Pierre; Habib, Ashraf S.; Kovac, Anthony; Kranke, Peter; Meyer, Tricia A.; Watcha, Mehernoor; Chung, Frances; Angus, Shane; Apfel, Christian C.; Bergese, Sergio D.; Candiotti, Keith A.; Chan, Matthew TV; Davis, Peter J.; Hooper, Vallire D.; Lagoo-Deenadayalan, Sandhya; Myles, Paul; Nezat, Greg; Philip, Beverly K.; Tramèr, Martin R. (2014). *Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesthesia & Analgesia*, 118(1), 85–113. [doi:10.1213/ane.0000000000000002](https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000002)
50. Mullins, Mary Frances (2017). *Malignant Hyperthermia: A Review. Journal of PeriAnesthesia Nursing*, (), S1089947217302903–. [doi:10.1016/j.jopan.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jopan.2017.04.008)

51. Kim, T. W., Nemergut, M. E., & Warner, D. S. (2011). Preparation of Modern Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-susceptible Patients. *Anesthesiology*, *114*(1), 205-212. doi:10.1097/aln.0b013e3181ee2cb7
52. Oluwaseun Akeju, M. Brandon Westover, Kara J. Pavone, Aaron L. Sampson, Katharine E. Hartnack, Emery N. Brown, Patrick L. Purdon; Effects of Sevoflurane and Propofol on Frontal Electroencephalogram Power and Coherence. *Anesthesiology* 2014; 121:990-998 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000436>
53. Jerath, A., Panckhurst, J., Parotto, M., Lightfoot, N., Wasowicz, M., Ferguson, N. D., ... Beattie, W. S. (2017). Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients. *Anesthesia & Analgesia*, *124*(4), 1190-1199. doi:10.1213/ane.0000000000001634
54. Short, T. G., Campbell, D., Frampton, C., Chan, M. T. V., Myles, P. S., Corcoran, T. B., ... Painter, T. (2019). *Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(19)32315-3
55. Polania Gutierrez, J. J., & Rocuts, K. R. (2020). Anesthesia Vaporizers. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
56. Stephen Boumphrey, MB BS FRCA, Nick Marshall, MB BS FRCA. (2011) Understanding vaporizers, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, *11*(6), 199-203, <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr040>
57. Bomberg, H., Volk, T., Groesdonk, H. V., & Meiser, A. (2018). *Efficient application of volatile anaesthetics: total rebreathing or specific reflection? Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *32*(4), 615-622. doi:10.1007/s10877-017-0096-x
58. Mashari, A., Fedorko, L., Fisher, J. A., Klein, M., Wąsowicz, M., & Meineri, M. (2017). *High volatile anaesthetic conservation with a digital in-line vaporizer and a reflector. Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *62*(2), 177-185. doi:10.1111/aas.13017

59. Carette, R., De Wolf, A. M., & Hendrickx, J. F. A. (2015). *Automated gas control with the Maquet FLOW-i*. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(3), 341–346. doi:10.1007/s10877-015-9723-6
60. Potdar, M., Kamat, L., & Save, M. (2014). *Cost efficiency of target-controlled inhalational anesthesia*. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 30(2), 222. doi:10.4103/0970-9185.130026
61. Schraag, S., Pradelli, L., Alsaleh, A. J. O., Bellone, M., Ghetti, G., Chung, T. L., ... Rehberg, S. (2018). Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*, 18(1). doi:10.1186/s12871-018-0632-3
62. Lee, S. Y., Cheng, S. L., Ng, S. B., & Lim, S. L. (2013). Single-breath vital capacity high concentration sevoflurane induction in children: with or without nitrous oxide? *British Journal of Anaesthesia*, 110(1), 81–86. doi:10.1093/bja/aes319
63. Philip, B. K., Lombard, L. L., Roaf, E. R., Drager, L. R., Calalang, I., & Philip, J. H. (1999). *Comparison of Vital Capacity Induction with Sevoflurane to Intravenous Induction with Propofol for Adult Ambulatory Anesthesia*. *Anesthesia & Analgesia*, 89(3), 623. doi:10.1097/00000539-199909000-00014
64. Singh, J., Tandukar, A., & Kharbuja, K. (2019). *Comparison of the Single Breath Vital Capacity Technique with the Tidal Volume Technique*. *Journal of Nepal Paediatric Society*, 38(2), 84–89. doi:10.3126/jnps.v38i2.20145
65. Boonmak, P., Boonmak, S., & Pattanittum, P. (2016). *High initial concentration versus low initial concentration sevoflurane for inhalational induction of anaesthesia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd006837.pub3
66. Imran S, Gupta A, Saraswat N, Kaur M (2019) Comparison of Induction of Anesthesia Using High Concentration vs. Incremental Doses of Sevoflurane in Children. *J Anesth Clin Res* 10: 931.
67. Singam, A., Udaybhaskar, V., Dodeja, H., & Taksande, K. (2018). Comparison of inhalational vital capacity induction with sevoflurane to intravenous induction with propofol for insertion of laryngeal mask airway in adults: A randomized

study. *Anesthesia: Essays and Researches*, 12(1), 73-79.
doi:10.4103/aer.aer_193_17

68. Dongare, D., Kale, J., & Naphade, R. (2014). Comparison of vital capacity induction with sevoflurane to intravenous induction with propofol in adult patients. *Anesthesia: Essays and Researches*, 8(3), 319. doi:10.4103/0259-1162.143122