



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Tiempos de extubación y análisis farmacocinético no compartimental en pacientes obesos y no obesos anestesiados con un dispositivo controlado por objetivo para sevoflurano.

D. César Augusto Candia Arana

2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**Tiempos de extubación y análisis farmacocinético no
compartimental en pacientes obesos y no obesos anestesiados
con un dispositivo controlado por objetivo para sevoflurano.**

Autor: D. César Augusto Candia Arana

Directores: Dra. María Elena Estellés Montesinos

Dr. Luciano Consuegra Sánchez

A mis queridos padres

A Luisa, mi maravillosa esposa

A mis adoradas hijas, Lina y Paula

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral representa en parte, el resultado de un proyecto que se inició hace 28 años. Cuyo objetivo principal era automatizar la anestesia inhalatoria con flujos mínimos, o flujos bajos de gas fresco, utilizando para ello máquinas de anestesia convencionales, conocidas el día de hoy como estaciones de trabajo. En este largo camino he contado con el apoyo invaluable de muchas personas, a las cuales quiero expresar mi sincero agradecimiento.

Al gran Arquitecto del Universo, razón de ser de todas las cosas visibles e invisibles.

A mis padres Helda y Heraclio que están en el Cielo, por haberme apoyado en todos mis sueños. Les agradezco la mejor herencia, los valores que me inculcaron, recuerdo algunos de ellos con expresiones como: “En esta vida nada es regalado” y “Hay que luchar por nuestros ideales, sin pasar por encima de nuestros semejantes”.

A mí esposa Luisa, compañera inigualable, renunció a sus sueños por seguir los míos. Durante este proyecto, ha sido acertada consejera en las etapas más difíciles del desarrollo del mismo. Su juicio crítico, amor y tolerancia, me han ayudado a superar varios escollos en este difícil campo de la investigación con recursos propios.

A mis hijas, por su comprensión, apoyo, y por las horas que he dejado de compartir con ellas.

A mi hermano Hernán Alberto, por su ayuda y colaboración con las traducciones de mis publicaciones.

A mi profesor de pregrado y especialización Dr. Carlos Julio Parra Higuera, por enseñarme en quinto año de carrera la técnica de “Anestesia Cuantitativa”, mediante la inyección manual de bolos de halogenado en el circuito respiratorio. Su conector de bronce modificado es parte actual del dispositivo TCI sevoflurano©.

A mi amigo Edgar Aquiles Ratti Acosta Cardozo, tecnólogo informático, juntos en 1995 logramos la primera versión del controlador “Anestesia Cuantitativa Asistida por Computador©” en QBASIC®, en sus dos modalidades adulto y pediátrico. Posteriormente, desarrollamos la segunda versión en VISUAL BASIC®. Durante esta etapa pasamos innumerables horas elaborando la comunicación con la jeringa infusora, realizando centenares de pruebas y simulaciones del software, previo a su uso clínico. Ratti, mi agradecimiento es eterno, contigo se facilitó el primer salto.

A mi compañero y amigo Dr. Armando Orjuela Murillo, oftalmólogo e inventor, con quien elaboramos los primeros conectores en teflón para extraer el sevoflurano y el desflurano de sus envases modernos. Sin embargo, no lo patentamos y ocho años después llegó uno similar, comercializado con el dispositivo AnaConDA®.

A mi amigo Lisímaco Nieto, tecnólogo en refrigeración e inventor, coautor de un modelo de aplicación, llamado al inicio “cámara refrigerada para jeringa infusora”, conocida luego como “CRIOINFUSOR”. Con ella se pudo mantener líquido el desflurano en la jeringa e inyectarlo en el circuito, sin el empleo del vaporizador.

Quiero agradecer en especial a mi amigo, y ex jefe de servicio, Dr. José Antonio Álvarez Gómez, por su apoyo ilimitado con mi investigación y haber apostado por mi incorporación como profesional sanitario en Cartagena-España. La tercera versión del controlador se logró hace 16 años, gracias a tu invaluable colaboración.

Mi inmensa gratitud también al Dr. Joaquín Roca González. Profesor titular de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial de la Universidad Politécnica de Cartagena, coautor del TCI de Sevoflurano© tercera versión, desarrollado con el software de instrumentación virtual LABVIEW®, para las estaciones de trabajo de anestesia en nuestro complejo hospitalario.

A mi compañero de especialización en anestesiología, Dr. Javier Hernando Eslava Schmalbach. Profesor titular, Vicedecano de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, por su apoyo en el análisis estadístico, de las publicaciones anteriores a esta tesis.

Un agradecimiento especial al director tutor de esta tesis, profesor Dr. José Luis Aguayo Albasini, por su tiempo, constancia, dedicación y profesionalismo demostrado en la revisión de este proyecto.

Mi agradecimiento a la codirectora, Dra. María Elena Estellés Montesinos, por su apoyo académico, logístico y sus acertados consejos.

Agradecimiento al codirector, Dr. Luciano Consuegra Sánchez, por su inmensa colaboración, dedicación, enseñanzas, excelencia académica, actitud analítica y crítica. Elementos fundamentales para el presente trabajo.

Mi agradecimiento a la Dra. Caridad Greta Castillo Monzón, por su apoyo incondicional con mi proyecto.

Por último, a los colegas cirujanos, enfermeros de premedicación y de quirófanos de cirugía general del Hospital General Universitario Santa Lucía, por la colaboración y el apoyo durante la realización de los procedimientos anestésicos.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	vii
ÍNDICE GENERAL	xi
ÍNDICE DE TABLAS.....	xvii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xxi
ABREVIATURAS	xxiii
RESUMEN.....	xxv
Introducción	xxv
Objetivos.....	xxv
Material y métodos	xxv
Resultados	xxv
Conclusiones.....	xxvi
SUMMARY.....	xxix
Introduction.....	xxix
Objectives	xxix
Materials and methods	xxix
Results.	xxix
Conclusions.....	xxx
INTRODUCCIÓN.....	1
1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	5
1.1. ANESTESIA CON FLUJOS BAJOS DE GAS FRESCO	7
1.1.1. Definición.....	7
1.1.2. Ventajas.....	9

1.1.2.1. Climatización del gas inspirado	9
1.1.2.2. Impacto ecológico	11
1.1.2.3. Impacto económico	15
1.1.2.4. Exposición laboral a gases anestésicos	21
1.1.3. Inconvenientes	25
1.1.3.1. Acumulación de sustancias con FMGF	25
1.1.3.2. Compuesto A	25
1.1.3.3. Regulaciones para el sevoflurano.....	36
1.1.3.4. Producción de monóxido de carbono	38
1.1.3.5. Beneficios del monóxido de carbono.....	42
1.2. FARMACOCINÉTICA DEL SEVOFLURANO	45
1.2.1. Generalidades.....	45
1.2.2. Absorción y distribución.....	46
1.2.3. Modelos farmacocinéticos basados en la fisiología.....	47
1.2.4. Constante de tiempo de un compartimento	48
1.2.5. Constante de equilibrio del sitio efecto	49
1.2.6. Velocidad o tasa de captación anestésica.....	49
1.2.7. Captación total de halogenado	50
1.2.8. Modelo de la raíz cuadrada del tiempo	52
1.2.9. Modelos fisiológicos de captación y distribución	54
1.2.10. Modelos compartimentales mamilares	58
1.2.11. Modelos exponenciales empíricos.....	61
1.2.12. Mecanismo de acción de los anestésicos halogenados	64

1.3. DISPOSITIVOS TCI “INFUSIÓN CONTROLADA POR OBJETIVO” PARA HALOGENADOS.....	65
1.3.1. Generalidades.....	65
1.3.2. Controladores para anestésicos inhalados	66
1.3.3. “Anestesia Cuantitativa Continua Asistida por Computador©”	71
1.3.4. “TCI Anestesia Inhalatoria© versión 2.0”	74
1.3.5. Cámara refrigerada para infusión de desflurano con jeringa infusora.....	77
1.3.6. TCI sevoflurano© versión 3.0.....	78
1.4. CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN EL PACIENTE OBESO.....	83
1.4.1. Generalidades.....	83
1.4.2. Fisiopatología de la obesidad	84
1.4.3. Evaluación de la grasa corporal.....	88
1.4.4. Ecuaciones para estimar la grasa corporal.....	90
1.4.5. Pesos escalares utilizados en la obesidad	91
1.4.5.1. Peso ideal.....	92
1.4.5.2. Peso ajustado o corregido	93
1.4.5.3. Peso magro	93
1.4.5.4. Superficie corporal	95
1.4.5.5. Peso estimado por alometría	96
1.4.6. Fármacos coadyuvantes en anestesia.....	98
1.4.6.1. Propofol	98
1.4.6.2. Fentanilo	100
1.4.6.3. Remifentanilo	101
1.4.6.4. Rocuronio	103

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	107
2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	109
2.2. OBJETIVOS.....	110
2.2.1. Objetivos principales	110
2.2.2. Objetivos secundarios	110
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	111
3.1. CONSIDERACIONES GENERALES	113
3.1.1. Tipo de diseño de investigación	113
3.1.2. Ámbito de estudio	113
3.1.3. Ámbito temporal	113
3.1.4. Consideraciones éticas	113
3.2. SUJETOS DE ESTUDIO	115
3.2.1. Población	115
3.2.2. Criterios de inclusión	115
3.2.3. Criterios de exclusión	115
3.2.4. Tamaño muestral	116
3.2.5. Grupos del estudio	116
3.2.6. Asignación de grupo de estudio	116
3.3. VARIABLES DE ESTUDIO	117
3.3.1. Variable principal.....	117
3.3.2. Variable independiente	117
3.3.3. Otras variables.....	117
3.3.3.1. Variables de control.....	117
3.3.3.2. Variables farmacocinéticas.....	118

3.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	120
3.4.1. Evaluación preanestésica	120
3.4.2. Técnica anestésica	120
3.4.3. Recolección de datos.....	122
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	125
3.5.1. Análisis univariante.....	125
3.5.2. Análisis bivariante.....	125
3.5.3. Análisis multivariante	125
3.5.4. Análisis Farmacocinético no Compartimental	126
4. RESULTADOS.....	127
4.1. RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	131
4.2. RESULTADOS DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA	133
4.3. RESULTADO DE LA VARIABLE PRINCIPAL.....	139
4.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	145
4.4.1. Análisis de factores de confusión.....	145
4.4.2. Análisis de los factores modificadores del efecto.....	149
4.4.2.1. Edad.....	149
4.4.2.2. Género.....	156
4.5. OBESIDAD POR PORCENTAJE ESTIMADO DE GRASA CORPORAL	161
4.6. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO NO COMPARTIMENTAL.....	163
4.6.1. Estratificado por obesidad estimada por IMC.....	163
4.6.2. Análisis farmacocinético de la variable principal	168
4.6.3. Estratificado por obesidad estimada por porcentaje de grasa corporal	174
4.6.4. Estratificado por edad	177

4.6.5. Estratificado por género.....	179
4.7. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS	181
4.7.1. Subgrupos por edad	181
4.7.2. Subgrupos de obesidad	185
5. DISCUSIÓN	187
5.1. CONSIDERACIONES GENERALES	189
5.2. TIEMPO DE EXTUBACIÓN	191
5.3. CONCENTRACIONES DE SEVOFLURANO	201
5.4. PROFUNDIDAD ANESTÉSICA	203
5.5. FACTORES MODIFICADORES DEL EFECTO	207
5.5.1. Edad	207
5.5.2. Género	211
5.6. OBESIDAD ESTIMADA POR PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL.....	213
5.7. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO NO COMPARTIMENTAL	215
5.8. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS	219
5.9. INYECCIÓN DE HALOGENADOS.....	221
5.10. CONSUMO Y DOSIFICACION DE FÁRMACOS	223
5.11. VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA.....	225
5.12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	227
6. CONCLUSIONES.....	229
7. BIBLIOGRAFÍA	233
8. ANEXOS.....	250
8.1. Informes del Comité Ético de Investigación Clínica	252
8.2. Consentimiento informado	254

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación de flujos de gas fresco.....	7
Tabla 2.- Potencial de calentamiento global a 20 años de los halogenados	12
Tabla 3.- Potencial de calentamiento global a 100 años de los halogenados	13
Tabla 4.- Vapor anestésico generado por un mililitro de líquido volátil	16
Tabla 5.- Cálculo de la concentración inspiratoria con vaporizador para alcanzar una CAM con FBGF.....	17
Tabla 6.- Consumo de sevoflurano y desflurano en mililitros de vapor con FBGF	17
Tabla 7.- Coste comparativo de sevoflurano y desflurano para una CAM con FBGF	18
Tabla 8.- Comparativo de técnicas de FGF para 1 CAM-h de sevoflurano	18
Tabla 9.- Valores límite ambientales de vapores y gases anestésicos.....	23
Tabla 10.- Factores que incrementan la exposición a gases residuales	24
Tabla 11.- Composición de los absorbentes de CO ₂ disponibles	26
Tabla 12.- Alteraciones de la función renal y hepática por compuesto A en humanos	29
Tabla 13.- Compuesto A generado con diferentes absorbentes y FBGF	34
Tabla 14.- Resumen de los estudios con alteraciones funcionales renales producidas por compuesto A.....	37
Tabla 15.- Niveles de exposición y efectos por monóxido de carbono	41
Tabla 16.- Propiedades físico-químicas de los anestésicos inhalatorios	45
Tabla 17.- Compartimentos tisulares según modelo fisiológico de captación	54
Tabla 18.- Distribución porcentual del gasto cardíaco según modelo fisiológico	55
Tabla 19.- Coeficientes de partición del sevoflurano según modelo de captación	56
Tabla 20.- Modelos compartimentales para sevoflurano.....	59
Tabla 21.- Modelos de captación empíricos para sevoflurano.....	61
Tabla 22.- Desempeño predictivo TCI sevoflurano© estratificado por obesidad	80
Tabla 23. Estado nutricional y riesgo de enfermedad según IMC y perímetro abdominal.	83
Tabla 24.- Cambios fisiológicos y comorbilidades asociadas a la obesidad.....	87
Tabla 25.- Dosis de inducción con propofol ajustadas por pesos escalares en pacientes obesos	99
Tabla 26.- Dosis de inducción con rocuronio normalizado a pesos escalares en obesidad	103
Tabla 27.-Dosis de inducción de secuencia rápida con rocuronio en obesos mórbidos	104

Tabla 28.- Tiempos de extubación ponderados utilizados para el cálculo del tamaño muestral.....	116
Tabla 29.- Características demográficas por grupo de estudio	131
Tabla 30.- Comparación de técnica anestésica.....	133
Tabla 31.- Características a la educación anestésica	136
Tabla 32.- Asociación entre el tiempo de extubación y los estimadores de obesidad	140
Tabla 33.- Distribuciones del tiempo de extubación para otras covariables.....	141
Tabla 34.- Correlaciones de Spearman para el tiempo de extubación.....	141
Tabla 35.- Hazard ratios crudas para el tiempo de extubación	141
Tabla 36.- Diferencia de medias significativas para el tiempo de extubación.....	142
Tabla 37.- Correlaciones de Spearman significativas para el tiempo de extubación	142
Tabla 38.- Distribución de los tiempos de extubación y diferencia de medias en no obesos	143
Tabla 39.- Distribución de los tiempos de extubación y diferencia de medias en obesos	144
Tabla 40.- Examen de variables candidatas a confusoras	145
Tabla 41.- Modelo explicativo final del tiempo de extubación y obesidad ajustado por factores de confusión.....	145
Tabla 42.- Efecto de las variables significativas del modelo explicativo final en los grupos de estudio	146
Tabla 43.- Análisis bivalente estratificado por edad (media)	149
Tabla 44.- Características de la educación anestésica por grupos de edad	150
Tabla 45.- HR estratificado por edad para el tiempo de extubación y la obesidad.....	152
Tabla 46.- Correlaciones de Spearman para tiempo de extubación estratificado por edad	152
Tabla 47.- Distribución de tiempos de extubación y diferencia de medias en menores de 50 años	153
Tabla 48.- Distribución de tiempos de extubación y diferencia de medias en mayores de 50 años.....	154
Tabla 49.- Efecto de las variables significativas del modelo explicativo final según la edad.....	155
Tabla 50.- Comparación de covariables estratificadas por género	156
Tabla 51.- HR estratificado por género para tiempo de extubación y obesidad	159
Tabla 52.- Correlaciones de Spearman para el tiempo de extubación estratificado por género	159
Tabla 53.- Covariables estratificadas por obesidad definida por % GC	161
Tabla 54.- Análisis farmacocinético no compartimental por grupos de estudio	163
Tabla 55.- Correlaciones de Spearman para AUC 0-inf estratificadas por obesidad definida por IMC	165

Tabla 56.- Correlaciones de Spearman para aclaramiento pulmonar estratificadas por obesidad	165
Tabla 57.- Correlaciones de Spearman para volumen de distribución de fase terminal.....	167
Tabla 58.- Correlaciones de Spearman para tiempo de extubación y parámetros farmacocinéticos.....	168
Tabla 59.- Distribuciones del tiempo de extubación para variables farmacocinéticas	168
Tabla 60.- Diferencia de medias del tiempo de extubación según variables farmacocinéticas	169
Tabla 61.- Correlaciones de Spearman para tiempo de extubación y parámetros farmacocinéticos.....	170
Tabla 62.- Análisis farmacocinético no compartimental para obesidad estimada por % GC.....	174
Tabla 63.- Análisis farmacocinético no compartimental estratificado por media de la edad	177
Tabla 64.- Análisis farmacocinético no compartimental estratificado por género	179
Tabla 65.- Análisis en subgrupo de edad menor de 50 años	181
Tabla 66.- HR del modelo explicativo final para el subgrupo de menores de 50 años	182
Tabla 67.- Análisis en subgrupo de edad mayor de 50 años	183
Tabla 68.- HR del modelo explicativo final para el subgrupo de mayores de 50 años	184
Tabla 69.- Análisis en el subgrupo de obesos estratificado por edad	185
Tabla 70.- HR del modelo explicativo final para subgrupos de obesos estratificados por edad	186
Tabla 71.- Tiempos de extubación con sevoflurano en pacientes con sobrepeso y obesidad	193

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Simulación de consumo de sevoflurano con diferentes FGF	19
Figura 2.- Degradación del sevoflurano a Compuesto A por el álcali fuerte	27
Figura 3.- Producción de monóxido de carbono en el circuito respiratorio	40
Figura 4.- Porcentaje de saturación cerebral con sevoflurano	48
Figura 5.- Simulación de anestesia cuantitativa	53
Figura 6.- Comparación de velocidad de captación de sevoflurano con modelos fisiológicos.....	57
Figura 7.- Modelo tricompartmental mamilar.....	58
Figura 8.- Comparación de la velocidad de captación de sevoflurano con modelos mamilares	60
Figura 9.- Velocidad de captación de sevoflurano con modelos exponenciales empíricos.....	62
Figura 10.- Captación acumulada de sevoflurano con modelos exponenciales empíricos	63
Figura 11.- Diagrama del controlador de lazo abierto TCI sevoflurano©	65
Figura 12 Pantalla del programa “Anestesia Cuantitativa Continua Asistida por Computador”	71
Figura 13.- Error predictivo de la anestesia cuantitativa continua.....	72
Figura 14.- Compensación del error predictivo de la anestesia cuantitativa continua	73
Figura 15.- Ventana “Comunicación” del programa TCI Anestesia inhalatoria©	74
Figura 16.- Ventana “Paciente” del programa TCI Anestesia inhalatoria©	75
Figura 17.- Ventana “Jeringa infusora” del programa TCI Anestesia inhalatoria©.....	76
Figura 18.- Cámara refrigerada para infusión de desflurano con jeringa infusora.....	77
Figura 19.- Primera ventana del programa TCI sevoflurano©	78
Figura 20.- Segunda ventana del programa TCI sevoflurano©	79
Figura 21.- Foto del dispositivo TCI sevoflurano© V 3.0	81
Figura 22.- Métodos de evaluación de la composición corporal.....	88
Figura 23.- Comparación por género de estimaciones del peso ideal.....	92
Figura 24.- Nomogramas para la estimación del peso magro	94
Figura 25.- Comparación de estimaciones de la superficie corporal y el peso magro	95
Figura 26.- Comparación de estimaciones de peso alométrico y superficie corporal.....	97
Figura 27.- Comparación por género de pesos magros estimados según James o Janmahasatian	102

Figura 28.- Diagrama de flujo de participantes	129
Figura 29.- Interacciones del usuario sobre la concentración objetivo del TCI sevoflurano©.....	134
Figura 30.- Concentraciones espiradas de sevoflurano	135
Figura 31.- Relación fracción espirada/fracción inspirada	135
Figura 32.- Entropías de estado durante la primera hora	136
Figura 33.- Histograma y gráfico Q-Q de los tiempos de extubación	139
Figura 34.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad	140
Figura 35.- Probabilidad de extubación según modelo explicativo final	147
Figura 36.- Gráfica Log menos log del modelo explicativo final	148
Figura 37.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por edad.....	151
Figura 38.- Distribución de tiempos de extubación por edad y presencia de obesidad.....	151
Figura 39.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por género	157
Figura 40.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por género y obesidad	158
Figura 41.- Distribución del aclaramiento pulmonar observado estratificado por obesidad.....	164
Figura 42.-Regresión lineal entre el Ln consumo de sevoflurano-hora y el Ln aclaramiento pulmonar	166
Figura 43.- Distribución de tiempos de extubación por tiempo medio de residencia observado.....	169
Figura 44.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y C Max (%)	170
Figura 45.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y aclaramiento	171
Figura 46.-Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y MRT, obs	171
Figura 47.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y $t_{1/2}$, obs	172
Figura 48.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y V_z Ajust P magro	173
Figura 49.- Constante de eliminación terminal, estratificada por obesidad definida por % GC.....	175
Figura 50.- Vida media de eliminación terminal, estratificada por obesidad estimada por % GC	175
Figura 51.- Aclaramiento pulmonar observado, estratificado por obesidad estimada por % GC	176
Figura 52.- Volumen de distribución de fase terminal estratificado por obesidad estimada por % GC.....	176
Figura 53.- Vida media de eliminación terminal, estratificada por edad.	178
Figura 54.- Aclaramiento pulmonar ajustado al peso magro, estratificado por edad.....	178
Figura 55.- Aclaramiento pulmonar ajustado al peso magro, estratificado por género.	180
Figura 56.- Volumen de distribución de fase terminal, estratificado por género.	180

ABREVIATURAS

% GC	Porcentaje de Grasa Corporal
AUC 0-inf	Área bajo la curva extrapolada a infinito
AUC 0-t	Área bajo la curva desde cero a tiempo final
AUMC 0-inf	Área bajo la curva del primer momento
BIS	Índice biespectral
BNM	Bloqueo neuro muscular
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
C Max (%)	Concentración espirada máxima
CAM	Concentración alveolar mínima
CAM edad	CAM ajustada a la edad de 40 años
CAM-h	Concentración alveolar mínima durante una hora
CDE	Equivalente de dióxido de carbono
CFR	Capacidad funcional residual
CI	Aclaramiento pulmonar
CO	Monóxido de carbono
CO₂	Dióxido de carbono
COHb	Carboxihemoglobina
DE	Desviación estándar
FBGF	Flujos bajos de gas fresco (0,5 - 1,0 L min ⁻¹)
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos
FGF	Flujo de gas fresco
FICH	Filtro intercambiador de calor y humedad
FMGF	Flujos mínimos de gas fresco (0,25 - 0,5 L min ⁻¹)
GEI	Gases de efecto invernadero
GWP	Potencial de calentamiento global
HA	Humedad absoluta (mgH ₂ O L ⁻¹)

HFC	Hidro-fluorocarbonos
HR	Hazard Ratio
IC95 %	Intervalo de confianza del 95%
IMC	Índice de Masa Corporal
IQR	Rango intercuartílico
Ln	Logaritmo natural
MRT, obs	Tiempo Medio de Residencia, observado
N₂O	Óxido nitroso
NCA	Análisis no compartimental
NNT	Número necesario a tratar
NO	Óxido nítrico
PI	Peso ideal
PK	Farmacocinético
ppm	Partes por millón
PTC	Conteo post estimulación tetánica
RE	Entropía de respuesta
SC	Superficie Corporal
SE	Entropía de estado
SNC	Sistema nervioso central
t_{1/2}, obs	Vida media de eliminación, observada
TCI	Infusión controlada por objetivo
TIVA	Anestesia total intravenosa
TOFr	tren de cuatro estímulos neuromusculares, ratio
VLA	Valor Límite Ambiental
VLA-EC[®]	Valor Límite Ambiental-Exposición de Corta Duración
VLA-ED[®]	Valor Límite Ambiental-Exposición Diaria
V_z, obs	Volumen de distribución de fase terminal, observado
λ_z, obs	Constante de eliminación terminal, observada

RESUMEN

Introducción

La lucha contra el cambio climático nos compromete a reducir el Flujo de Gas Fresco (FGF) empleado con anestesia inhalatoria. El dispositivo TCI sevoflurano© (Infusión Controlada por Objetivo para Sevoflurano), utiliza FGF bajo o mínimo desde el inicio de la anestesia, además cuantifica el sevoflurano líquido administrado. La obesidad es la patología nutricional más frecuente en España. Por ello, debemos conocer las alteraciones farmacológicas de los agentes anestésicos, inducidas por el exceso de adiposidad.

Objetivos

Comparar el tiempo de extubación en presencia de obesidad empleando el dispositivo TCI sevoflurano©. Determinar el riesgo proporcional del tiempo de extubación y sus variables explicativas. Realizar un análisis farmacocinético no compartimental (NCA) de las concentraciones espiradas de sevoflurano, estratificadas por obesidad definida por Índice de Masa Corporal (IMC) y Porcentaje de Grasa Corporal (%-GC). Comparar las dosis de fármacos utilizados.

Material y métodos

Estudio de cohortes prospectivas realizado en el HGUSL de Cartagena, España. Grupo 1, n=34 (IMC < 30) y Grupo 2, n=38 (IMC ≥ 30). Mayores de 16 años, ASA I-III, para cirugía electiva. Se empleó el TCI sevoflurano©, concentración alveolar mínima (CAM) inicial, de 0,6 ajustada a la edad, guiada por parámetros clínicos e índice de profundidad anestésica entropía de estado (ES).

La regresión de COX multivariante controló los factores de confusión. Las interacciones se evaluaron con el test de “Chunk”. El NCA, se realizó con el programa PKSolver®. Análisis estadístico, SPSS® v20.0 y EPIDAT® v4.2.

Resultados

Completaron el estudio 72 pacientes (rango de edad: 17-84 años), IMC (19,6 - 51,5), duración anestésica (30-272 min). Las características de los pacientes, duración anestésica y CAM de sevoflurano, no mostraron diferencias significativas. El tiempo de extubación expresado como media ± DE fue de 7,21 ± 1,92 min y 7,24 ± 1,51 min,

respectivamente en grupos 1 y 2, con diferencia de medias (DM), -0,04 min, IC95% (-0,84 a 0,73 min), $P = 0,924$. La ES y consumo total de sevoflurano, expresados como mediana (IQR), fueron 40,0 (35,8 - 47,3) y 46,5 (40,0 - 51,0), $P = 0,016$, y 5,1 mL (4,4 - 7,6 mL) y 8,0 mL (6,3 - 9,9 mL), $P < 0,001$, en grupos 1 y 2, respectivamente. Ningún paciente presentó despertar intraoperatorio. En el modelo explicativo final el HR del tiempo de extubación y la obesidad, mostró un incremento significativo del riesgo de presentar el evento extubación, 2,2 veces más rápido, IC95% (1,2 a 5,9 veces) $P = 0,025$. Las variables protectoras de extubación anticipada fueron: concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito (1%), dosis normalizada de rocuronio y consumo de sevoflurano. La edad dicotomizada mostró interacción en la asociación del tiempo de extubación y la obesidad, $P = 0,001$.

El aclaramiento pulmonar fue mayor en el Grupo 2 y en obesidad estimada por %GC. Con DM, de $0,24 \text{ L min}^{-1}$, IC95% (0,05 a $0,42 \text{ L min}^{-1}$), $P = 0,015$ y $0,30 \text{ L min}^{-1}$ IC95% (0,12 a $0,48 \text{ L min}^{-1}$), $P = 0,003$ respectivamente.

No hubo diferencias significativas, en las dosis de propofol, remifentanilo, fentanilo y morfina ajustadas al peso escalar de dosificación. La dosis normalizada de rocuronio fue significativamente mayor en el Grupo 2, diferencia de medianas $0,32 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.

Conclusiones

Con la técnica anestésica utilizada los tiempos de extubación en los dos grupos son similares. El evento extubación traqueal se anticipa de manera proporcional en los pacientes obesos, en forma global y significativa; el mayor aclaramiento pulmonar en obesos, puede explicarlo. La concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, muestra mayor efecto protector, ante extubación precoz. Existe interacción producida por la edad. El consumo de sevoflurano fue bajo en ambos grupos, esto indica un mínimo impacto ambiental.

Palabras Clave:

Flujos bajos de gas fresco, controlador de lazo abierto, infusión controlada por objetivo, sevoflurano, compuesto A, modelos de captación de anestesia inhalatoria, estimación de la adiposidad, tiempo de extubación, entropía de estado, análisis farmacocinético no compartimental.

Descriptores (DeCS):

Anestesia por Inhalación D018685.

Anestesia Balanceada D05812.

Sevoflurano D000077149.
Adyuvantes Anestésicos D00079.
Anestesia por circuito cerrado D000764.
Cambio climático D057231.
Fenómenos Farmacológicos y Toxicológicos D002620.
Riesgos laborales DDCS020201.
Farmacocinética D010599.
Obesidad D009765.
Composición Corporal D001823.
Periodo de Recuperación de la Anestesia D000762.
Extubación traqueal D060666.
Retraso en el Despertar Posanestésico D055191.
Bombas de Infusión D007260.
Diseño de Software D012985.

Términos Tesouro

321303. Anestesiología Quirúrgica
250209. Cambio Climático
320900. Farmacología
331400. Tecnología Médica

.

SUMMARY

Introduction

The fight against climate change commits us to reducing the fresh gas flow (FGF) used with inhalation anesthesia. The sevoflurane target-controlled infusion (TCI) device (TCI sevoflurane©), uses low or minimal FGF from the start of anesthesia and quantifies the liquid sevoflurane administered. Obesity is the most frequent nutritional pathology in Spain. Therefore, we must understand the pharmacological alterations of anesthetic agents induced by excess adiposity.

Objectives

To compare time to extubation in obese patients, using the TCI sevoflurane© device; determine the proportional risk for time to extubation and its explanatory variables; perform a non-compartmental analysis (NCA) of expired concentrations of sevoflurane, stratified by obesity status defined by body mass index (BMI) and body fat percentage (BF%); and compare doses drugs used.

Materials and methods

This prospective cohort study was conducted at the HGUSL in Cartagena, Spain. Group 1: n = 34 (BMI < 30), Group 2: n = 38 (BMI ≥ 30). Older than 16 years, ASA I-III, and scheduled for elective surgery. The TCI sevoflurane© was used; initial minimum alveolar concentration (MAC) of 0.6 adjusted for age, guided by clinical parameters, and anesthetic depth index via state entropy (SE).

Multivariate COX regression was used to account for confounding factors. Interactions were evaluated by the “Chunk” test. NCA was performed using PKSolver®. Statistical analysis: SPSS® v20.0 and EPIDAT® v4.2.

Results

Seventy-two patients completed the study (age range: 17-84; BMI: 19.6 - 51.5; anesthetic duration: 30 to 272 min). The characteristics of the patients, anesthetic duration, and MAC of sevoflurane, did not show significant differences. Time to extubation expressed as mean ± standard deviation (SD) was 7.21 ± 1.92 min and 7.24 ± 1.51 min in Group 1 and 2, respectively; with a mean difference (MD) of -0.04 min, 95% confidence interval (CI) -0.84 to 0.73 min, Probability value (P) = 0.924. SE and total sevoflurane consumption, expressed as median and interquartile range (IQR) were 40.0 (35.8 - 47.3) and 46.5 (40.0 - 51.0), P= 0.016, and 5.1mL (4.4 - 7.6 mL) and 8.0 mL (6.3 - 9.9 mL), P < 0.001, in groups 1 and 2, respectively. No patient

experienced intraoperative awareness. In the final explanatory model, the hazard ratio for extubation time and obesity showed a significant increase in the risk of presenting the extubation event, 2.2 times faster, 95% CI (1.2 to 5.9 times) $P= 0.025$. The protective variables for early extubation were expired concentration of sevoflurane during anesthetic washout (1%), normalized dose of rocuronium, and consumption of sevoflurane. The dichotomized age showed interaction in the association between extubation time and obesity, $P = 0.001$. Lung clearance was higher in Group 2 and in obesity estimated by %BF; MD of 0.24 L min^{-1} , 95% CI (0.05 to 0.42 L min^{-1}), $P= 0.015$ and 0.30 L min^{-1} 95% CI (0.12 to 0.48 L min^{-1}), $P= 0.003$, respectively.

There were no significant differences in the doses of propofol, remifentanyl, fentanyl, and morphine adjusted to their dosing weight scalars. The normalized dose of rocuronium was significantly higher in Group 2, median difference of $0.32 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$.

Conclusions

With the anesthetic technique employed, the times to extubation in the 2 groups are similar. The tracheal extubation event is proportionally anticipated in obese patients, globally and significantly; higher lung clearance in obese patients may explain this finding. The expired concentration of sevoflurane at anesthetic washout shows a greater protective effect when faced with early extubation. There is interaction produced by age. Sevoflurane consumption was low in both groups, which indicates a minimal environmental impact.

Key words:

Low flow anesthesia. Open loop controller. Target controlled infusion. Sevoflurane. Compound A. Inhalation anesthesia uptake models. Adiposity estimation. Time to extubation. State entropy. Non-compartmental analysis.

Medical Subject Headings (MeSH):

Anesthetics, Inhalation D018685.

Balanced Anesthesia D05812.

Sevoflurane D000077149.

Adjuvants, Anesthesia D000759.

Anesthesia, Closed-Circuit D000764.

Climate Change D05723.

Pharmacological and Toxicological Phenomenon D002620.

Occupational Risks DDCS020201.

Pharmacokinetics D010599.

Obesity D009765.

Body Composition D001823.

Anesthesia Recovery Period D000762.

Delayed Emergence from Anesthesia D055191.

Infusion Pumps D007260.

Software Design D012985.

INTRODUCCIÓN

Los anestésicos inhalatorios, isoflurano, sevoflurano y desflurano, conocidos como halogenados, pertenecen al grupo de los hidro-fluorocarbonos (HFC). Debido a su bajo metabolismo, estos compuestos se vierten casi por completo a la atmósfera durante su uso clínico.

El Protocolo de Kioto ¹, identificó a los HFC, perfluorocarbonos (PFC), óxido nitroso (N₂O), dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄) y hexafluoruro de azufre (SF₆), como agentes que contribuyen al efecto invernadero y al calentamiento global. Entre estos gases, los HFC y los PFC, aunque no dañan la capa de ozono, tienen alto potencial para crear el efecto invernadero, por lo cual su uso debería ser regulado. Cabe destacar que, en este documento, en el artículo 2º, numeral IV, se menciona como estrategia de control “investigación, promoción y desarrollo de tecnologías avanzadas y novedosas que sean ecológicamente racionales”.

En el año 2014, un grupo de investigadores de la Unión Geofísica Americana (AGU) ² realizaron mediciones de halogenados en diferentes lugares del mundo, incluyendo el continente antártico. Detectaron una rápida acumulación y una presencia generalizada de isoflurano, sevoflurano y desflurano en la atmósfera. “En la última década sus cantidades se han incrementado a concentraciones medias globales de 0,097ppt, 0,13ppt y 0,30ppt (partes por trillón, 10⁻¹²), respectivamente. Las emisiones de estos gases de efecto invernadero de larga duración, sugieren una liberación global a la atmósfera equivalente a 3,1 ± 0,6 millones de toneladas de CO₂.”

Por otro lado, en la Cumbre Internacional de Cambio Climático, realizada en Ruanda en octubre del 2016 ³, se acordó iniciar una reducción en el empleo de HFC, fijando como objetivo que su uso se reduzca un 80% a 85% a mediados de este siglo.

Por esta razón, es necesario controlar las emisiones de gases anestésicos ⁴, para contribuir a disminuir el calentamiento global. Una de las estrategias más sencillas, consiste en reducir el flujo de gas fresco (FGF), empleado durante la administración de anestesia inhalatoria.⁵ Además, dicha estrategia presenta otras ventajas: calienta y humidifica el gas inspirado por el paciente ⁶, reduce la exposición ocupacional, facilita la comprensión de la farmacocinética de los gases y reduce los costes sanitarios. Por estas razones, en las últimas décadas, se ha renovado el interés hacia la anestesia con flujos bajos de gas fresco, FBGF (0,5- 1,0 L min⁻¹) y flujos mínimos de gas fresco, FMGF (0,25 - 0,5 L min⁻¹). Según el grado de reducción del FGF se disminuye las emisiones, la exposición laboral y los costes de los halogenados empleados en un 55-75%. ⁷

Sin embargo, pocos anestesiólogos utilizan estas técnicas y la mayoría continúan empleando FGF altos (2-4 L min⁻¹). ⁸ Varios factores perpetúan este uso. En el diseño

de las estaciones de trabajo el vaporizador es externo al circuito respiratorio. Por lo general, en la fase inicial de la anestesia se utiliza FGF alto para saturar de vapor el circuito respiratorio y los compartimentos tisulares bien perfundidos. Además, cuando se reduce el FGF, existe el temor de administrar mezclas potencialmente hipóxicas; reparo desmedido considerando que con un FGF de 0,5 a 1,0 L min⁻¹ administramos entre 2 a 3 veces el consumo de oxígeno requerido para un paciente de 70 kg. Otro argumento para no reducir el FGF, es la sensación de pérdida de control al no coincidir la concentración seleccionada en el dial del vaporizador con las concentraciones medidas por el analizador de gases. Cuando se reduce el FGF, la vaporización es menos eficiente al ser menor el flujo de arrastre a través del vaporizador, lo que obliga a incrementar la concentración del dial. También, se ha argumentado por décadas la controvertida nefrotoxicidad del compuesto A en humanos, así como la posible acumulación de otras sustancias en el circuito respiratorio.

Otro de los grandes problemas, que enfrenta nuestra sociedad en las últimas décadas es la obesidad. Según informe de la OMS “[...] en el 2016, más de 1.900 millones de adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso (IMC \geq 25), de ellos, más de 650 millones de adultos eran obesos (IMC \geq 30)”, es decir que “[...] el 39% de los adultos tenían sobrepeso y el 13% eran obesos (11% de los hombres y 15% de las mujeres)”. El reporte estima que la prevalencia mundial de obesidad, se triplicó en los últimos cuarenta años.⁹

La obesidad es reconocida como un serio problema de salud pública, tanto en países desarrollados, como en vías de desarrollo. Entre las estimaciones destacan: “En el año 2010 el sobrepeso y la obesidad causaron la muerte de 3,4 millones de personas y la pérdida de 3,9% de años de vida en toda la población mundial”.¹⁰

En la actualidad, la obesidad es la patología nutricional más frecuente en nuestro medio hospitalario. En España, en el año 2013 la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad, para hombres mayores de 20 años fue del 62,3%, con un intervalo de incertidumbre del 95%, IU95% (60,0-64,9%) y obesidad del 20%, IU95% (18,5-22,1%). Para mujeres mayores de 20 años la prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso, fue del 46,5%, IU95% (43,7-48,9%) y obesidad del 20,9%, IU95% (19,0-23,1%). Es decir, más de la mitad de los varones y casi la mitad las mujeres tienen sobrepeso y obesidad, mientras que uno de cada cinco pacientes adultos es obeso. El incremento de la obesidad en las tres últimas décadas en España es preocupante, la prevalencia se ha incrementado 2,7 veces en hombres y 2,5 veces en mujeres desde 1987.¹¹

El manejo del paciente con obesidad, es un desafío para el anestesiólogo. Entre las dificultades inherentes a los cambios morfofisiológicos producidos por esta patología, encontramos, entre otras, las dosis de los fármacos. Las dosis recomendadas en ficha técnica son desarrolladas a partir de ensayos clínicos, que no incluyen poblaciones de

pacientes especiales como los obesos; tampoco, se cuantifica cómo la composición corporal afecta la relación dosis-respuesta. Usualmente, la dosificación en ficha técnica se expresa en dosis por kilogramo. Debido al riesgo de producir sobre dosificación, las dosis no pueden ser calculadas con base en el peso real o peso corporal total. Varias modificaciones se han propuesto para ajustar las dosis de propofol, remifentanilo, fentanilo y morfina. Entre las estimaciones escalares del peso real, las más conocidas son: peso ideal, peso magro y peso ajustado.

Una estrategia para la administración de anestesia inhalatoria, desarrollada por *Candia et al.*^{12,13}, fue utilizar un controlador de lazo abierto, conocido también como dispositivo controlado por objetivo (TCI, *Target Controlled Infusion*). El sevoflurano al ser inyectado líquido en el circuito, mediante el empleo de un dispositivo TCI, requiere otras consideraciones adicionales al peso real necesarias para aumentar la seguridad y evitar la infra o sobre dosificación, en cualquier tipo de paciente.

El TCI para sevoflurano, es similar a los dispositivos TCI utilizados para anestesia endovenosa con propofol, remifentanilo y sufentanilo. El controlador inyecta el sevoflurano líquido en el circuito respiratorio, acorde a las características de la estación de trabajo (volumen interno y muestreo del analizador de gases), así como del paciente (edad, peso, talla y género). Su primera versión se desarrolló para simplificar la anestesia cuantitativa de bolos y cronómetro.¹² La segunda versión, incluyó otros modelos de captación para isoflurano, sevoflurano y desflurano ajustados a la superficie corporal (SC).¹³ El TCI sevoflurano[®]^{14,15}, emplea FBGF o FMGF, desde el inicio de la anestesia y mantiene la concentración espirada del halogenado, inyectando en forma continua y variable los mililitros de sevoflurano en el circuito. Además, utiliza un modelo de captación exponencial negativo y cuantifica el sevoflurano líquido, empleado en cada paciente. El empleo de este dispositivo puede reducir las emisiones y el consumo de sevoflurano, hasta un 75% del administrado con vaporizador y $FGF \geq 2 \text{ L min}^{-1}$.

La mayoría de los modelos farmacocinéticos empleados en los dispositivos TCI son estimados en pacientes sanos, su desempeño en pacientes obesos precisa modificaciones del peso real para no producir sobredosis.

La combinación sevoflurano-remifentanilo tiene una fuerte interacción sinérgica para los efectos hipnótico y analgésico, lo cual permite reducir la dosis y los efectos secundarios de ambos fármacos.^{16,17} El empleo adicional de monitorización de la profundidad anestésica ha facilitado la realización de esta técnica. Dicho uso de monitorización de la profundidad anestésica con Índice Biespectral (BIS), ha demostrado que el empleo de dosis de 1 CAM de halogenado produce periodos de mayor profundidad anestésica ($BIS < 40$), con sevoflurano y desflurano, 20,76% y 33,05% respectivamente.¹⁸ Otro índice de profundidad anestésica es la Entropía de Estado

(SE), aunque la probabilidad de predicción de la SE para detectar la recuperación de la consciencia en pacientes anestesiados con sevoflurano es de 0,87, se ha evidenciado que su uso permite una rápida educación.¹⁹ De esta manera, la medición de la profundidad anestésica, permite titular la concentración espirada de halogenado, responsable del componente hipnótico. Se recomienda su uso, en pacientes con riesgo de despertar intraoperatorio, entre ellos los pacientes obesos mórbidos.

Por consiguiente, la monitorización de la profundidad anestésica permite emplear dosis sub-CAM durante todo el procedimiento, evita la infra o la sobredosificación, responsable en parte de la inestabilidad hemodinámica, minimizando el consumo y las emisiones de sevoflurano y podría disminuir el riesgo de despertar intraoperatorio.^{20,21}

Con esta técnica balanceada y guiada por SE, el paciente obeso podría reducir el tiempo de extubación traqueal y recuperaría tempranamente los reflejos protectores de la vía aérea.

El dispositivo TCI sevoflurano©, cumple con la finalidad de los proyectos de investigación aplicada, correspondiente al área de acción estratégica de energía y cambio climático, con logros a mediano plazo, inscrita a la “Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación 2013-2020”. En su documento, “Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación 2013-2016”, numeral 6.4. “Programa Estatal de I+D+I orientada a los retos de la sociedad, ítem 6.4.3 “Reto en Energía Segura, Eficiente y Limpia”, se destaca que entre los aspectos críticos de “[...] las actividades de I+D+I en energía, que son prioritarias para España” está “[...] la sostenibilidad para luchar de forma activa contra el cambio climático, reduciendo la emisión de gases de efecto invernadero”.²²

En esta tesis compararemos en población obesa y no obesa, el tiempo de extubación, el nivel de profundidad anestésica, los consumos de fármacos y el número de interacciones del anestesiólogo sobre el dispositivo TCI sevoflurano©. Además, evaluaremos la rapidez con que ocurre el evento extubación y sus variables explicativas. También realizaremos un análisis farmacocinético no compartimental (NCA) de las concentraciones espiradas de sevoflurano.

Con el propósito de comprender las características del tema abordado, se van a revisar los siguientes aspectos teóricos: anestesia con flujos bajos de gas fresco, modelos de captación de halogenados, desarrollo del TCI sevoflurano© y manejo farmacológico de la anestesia del paciente obeso.



**FUNDAMENTOS
TEÓRICOS**

1.1. ANESTESIA CON FLUJOS BAJOS DE GAS FRESCO

1.1.1. Definición

La clasificación de la técnica anestésica, con circuito circular y reinhalación de CO₂, dependerá del flujo de gas fresco (FGF), empleado en la estación de trabajo. A menor FGF utilizado, la reinhalación es mayor o completa y es posible realizar una anestesia con flujos metabólicos. El otro extremo, es el empleo de un FGF muy alto, cercano al volumen minuto, evitaría la reinhalación y nuestro circuito se comportaría como un circuito abierto. La mejor clasificación aceptada, es la propuesta por Baker (Tabla 1), esta considera las demandas metabólicas de oxígeno, identifica el circuito anestésico, con base al FGF empleado y propone el concepto de anestesia continua, dada por la superposición entre los diferentes FGF. La anestesia con flujos metabólicos o anestesia con circuito cerrado, es aquella donde la mezcla inspiratoria aporta el consumo de oxígeno y el agente inhalatorio necesarios para saturar el sistema conformado por el circuito respiratorio y la captación del paciente.

Tabla 1.- Clasificación de flujos de gas fresco

Flujos de Gas Fresco	L min ⁻¹
Metabólicos	≤ 0,25
Mínimos	0,3 -0,5
Bajos	0,5 -1,0
Medios	1,0 -2,0
Altos	2,0 -4,0
Muy altos	4,0 -6,0

Fuente: Baker.²³

La anestesia con FBGF o *Low Flow Anesthesia*, es una técnica en la cual se reduce el FGF a 1 L min⁻¹. Fue descrita por *Foldes et al.*²⁴ en 1952, después de utilizar este método, con un margen de éxito en diez mil pacientes. La anestesia con FMGF o *Minimal Flow Anesthesia*, fue descrita por *Virtue*²⁵ en 1974, redujo el FGF a 0,5 L min⁻¹ en estaciones de trabajo convencionales, utilizando incluso óxido nitroso (0,3 L min⁻¹ O₂ + 0,2 L min⁻¹ N₂O). No evidenció hipoxia, empleando monitorización continua de la concentración inspirada de oxígeno.

Aunque la clasificación de Baker es lo suficientemente clara, con frecuencia, muchos anesthesiólogos consideran de manera equivocada un FGF de 2-3 litros como anestesia

de bajos flujos durante su práctica diaria. Esta confusión, parte de considerar que el empleo de un FGF \leq al 50% del volumen minuto (VM), es FBGF. Baum²⁶, en su texto clásico "*Low-Flow Anaesthesia*", aclara que "[...] solo el empleo de un FGF \leq 2 L min⁻¹, logra una reinhalación del 50% de la mezcla inspiratoria".

Durante su ejercicio clínico, la mayoría de anestesiólogos, evitan emplear un FGF \leq 1 L min⁻¹, debido a una diversidad de opiniones. Entre ellas, considerar necesario poseer un profundo conocimiento, de las leyes de la física y los gases aplicados a la anestesia. Creen conveniente el uso de FGF alto durante la fase de mantenimiento, como si emplearan estaciones de trabajo antiguas, así como halogenados muy solubles como el halotano y el enflurano, utilizados hace más de cuatro décadas.²⁶

Por el contrario, en el diseño actual de las estaciones de trabajo, se ha reducido el volumen del reservorio de gas sodado, permitiendo disminuir el volumen interno del circuito respiratorio. Además, los nuevos halogenados, sevoflurano y desflurano son menos solubles que sus predecesores. Sumado a lo anterior, la monitorización disponible permite conocer al instante las concentraciones inspiradas y espiradas de oxígeno, nitrógeno, CO₂ y anestésicos inhalatorios. De igual forma, las estaciones de trabajo modernas disponen de diferentes alarmas, modos servo-controlados de ventilación, monitorización de la profundidad anestésica y relajación muscular. Todos estos avances hacen segura la reducción del FGF, permitiendo así su uso rutinario.

1.1.2. Ventajas

Las principales ventajas de emplear anestesia inhalatoria con FBGF son las siguientes: climatización de la mezcla inspirada, disminución de la emisión ambiental de HFC, reducción del riesgo de exposición crónica del personal de quirófano, racionalización de los recursos sanitarios y comprensión de la farmacocinética de los halogenados.⁵

1.1.2.1. Climatización del gas inspirado

En condiciones fisiológicas, el aire inspirado es humidificado y calentado por las vías respiratorias superiores. Durante la respiración espontánea, el aire inspirado en el espacio subglótico tiene una temperatura de 31,2°C a 33,6°C y una humedad absoluta (HA) de 33 mgH₂O L⁻¹. Al llegar a los bronquios de 4ª y 5ª generación, alcanza la temperatura corporal (37°C) y una HA aproximada de 44 mgH₂O L⁻¹. Durante la espiración la humedad y el calor se conservan por la vía aérea superior, disminuyendo estas pérdidas.²⁷

En el marco de la anestesia general, con intubación traqueal y ventilación mecánica, se produce una pérdida de este mecanismo protector como consecuencia de la exclusión de las vías respiratorias superiores. El lugar donde se realiza el calentamiento y humidificación de los gases inspirados, es desplazado distalmente unos 10 cm. Siendo esta región bronquial inadecuada para acondicionar de manera fisiológica la mezcla respiratoria. Esta situación es agravada por el empleo de gases comprimidos, fríos y secos, a flujos altos.

Como consecuencia de estos cambios, se producen dos eventos. Primero, una reducción de la temperatura corporal causada por una mayor pérdida de calor del tejido pulmonar expuesto a la mezcla inspiratoria. Este efecto es potenciado por la vasodilatación periférica, causada por los agentes anestésicos y la parálisis muscular, que impide la generación de escalofríos. Segundo, una humidificación inadecuada y prolongada de las vías respiratorias que produce daños en la mucosa bronquial. Entre las alteraciones se describen: disminución de la motilidad ciliar y destrucción de las glándulas mucosas (responsables del aplanamiento del epitelio cilíndrico ciliado), pseudo-estratificación bronquial, degeneración celular e incremento de la descamación, que potencialmente llevaría a ulceraciones epiteliales. La hiperemia reactiva, una consecuencia del daño epitelial, puede considerarse como una causa adicional de disfunción pulmonar.

Estos efectos se atenúan, con el uso obligatorio de un dispositivo de humidificación pasiva, llamado “filtro intercambiador de calor y humedad” (FICH), *Heat and moisture exchanger* (HME). El cual toma el calor y la humedad espirada del paciente, así como

los retorna en la siguiente inspiración. Estos filtros retienen una cantidad importante de humedad y calor dentro del sistema respiratorio. Los expertos ^{28,29} recomiendan, mantener la humedad del gas inspirado entre 30 y 35 mgH₂O L⁻¹ al igual que durante la ventilación mecánica prolongada una humedad mínima de 30 mgH₂O L⁻¹. Además, manteniendo un nivel adecuado de humedad, se preserva la función mucociliar del árbol traqueo bronquial. El aclaramiento mucociliar, actúa como mecanismo de defensa y ayuda a eliminar microorganismos y partículas inhaladas. La disminución del aclaramiento mucociliar, puede causar complicaciones pulmonares graves, Incluyendo retención de secreciones, atelectasias e infecciones del tracto respiratorio inferior.

Durante la anestesia general con circuito circular, hay dos mecanismos que preservan la temperatura y la humedad: la fracción reinhalada del gas espirado y la reacción exotérmica del absorbente de CO₂. Por cada mol de CO₂ absorbido, se generan 2 moles de agua y 14 Kcal.

Kleemann ³⁰, realizó los primeros estudios clínicos que evaluaron el papel del FGF en la climatización de la mezcla inspiratoria, usando FGF de 0,6; 1,5; 3,0 y 6,0 L min⁻¹. En la rama inspiratoria del circuito, demostró que con un FGF de 0,6 L min⁻¹ la temperatura de la mezcla inspiratoria puede alcanzar 30°C y 31,5°C, después de 60 y 120 minutos respectivamente, y una humedad absoluta de 21,3 mg H₂O L⁻¹, después de 120 minutos. Con un FGF de 1,5 L min⁻¹, aumentó el contenido de calor y humedad en los gases inspirados, pero las condiciones fueron insuficientes en anestesia prolongada. Con FGF de 3,0 y 6,0 L min⁻¹, la temperatura y la humedad del aire inspirado fueron inadecuadas para la anestesia prolongada.

Bilgi et al. ³¹ compararon la ventilación con FBGF (1 L min⁻¹) y flujo alto (3 L min⁻¹), empleando FICH en ambos grupos. Evidenciaron que al utilizar FBGF la humedad absoluta del gas inspirado fue mayor a partir del minuto 30 y significativamente más alta a partir del minuto 60. Al minuto 120 la humedad expresada como Media ± DE, fue 29,6± 0,3 y 20± 0,3 mgH₂O L⁻¹ (P<0,05), con FBGF y flujo alto, de manera respectiva. La temperatura del gas inspirado, durante la anestesia con FBGF, fue mayor en todo momento cuando se comparó con la anestesia de flujo alto. Al minuto 120, la temperatura del gas inspirado fue 31,1± 2,5°C y 26,4 ± 1,0°C (P < 0,05), con FBGF y flujo alto, respectivamente.

El papel del FICH, en anestesis con FBGF de dos horas de duración, fue evaluado por *De Castro et al.* ⁶ al comparar la temperatura y la humedad del gas inspirado. A los 120 minutos, las temperaturas fueron 25 ± 1°C y 30 ± 2°C (P<0,001), y la humedad absoluta 20,5 ± 3,6 y 30 ± 2 mgH₂O L⁻¹ (P<0,001), sin y con FICH, respectivamente. Por tanto, asociar FICH con FBGF, incrementa la humedad y la temperatura del gas inspirado, a valores cercanos a los fisiológicos.

*Bilgi et al.*³¹, también evaluaron la motilidad ciliar empleando el “tiempo de tránsito de sacarina” (TTS), a mayor tiempo de tránsito, menor motilidad ciliar. Las diferencias entre los valores post y preoperatorios fueron significativas, $2,2 \pm 2,1$ min y $6,3 \pm 3$ min ($P < 0,001$) en el grupo con FBGF y con flujo alto respectivamente.

En resumen, cuando se utiliza anestesia con FBGF o FMGF, asociado a FICH, el aclaramiento mucociliar y la función pulmonar se conservan mejor en el postoperatorio; debido a que la mayor parte del gas reinhalado es calentado y humidificado por el paciente.

1.1.2.2. Impacto ecológico

Como anestesiólogos, debemos recordar “[...]nuestra obligación de practicar una anestesia ambientalmente responsable”.³²

En el 2015, *Lancet* conformó la Comisión de Salud y Cambio Climático,³³ de carácter multidisciplinar e internacional. Su objetivo, es abordar los impactos del cambio climático y asegurar la creación de políticas que permitan conseguir altos estándares de salud a nivel mundial. Esta comisión ha reiterado que “El cambio climático es el principal peligro global para la salud en este siglo” y concluye: “Los efectos del cambio climático se están sintiendo, y las proyecciones futuras plantean un riesgo inaceptable y probablemente devastador para la salud humana”.

Según informes del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático, *Intergovernmental Panel on Climate Change* IPCC, “[...] el aumento de la temperatura media del planeta ($1,5$ °C a $6,0$ °C, en los próximos 70 años), incrementaría los casos de malaria en 300 millones de personas”. También advierte que “[...] las consecuencias del cambio climático para los 9.000 millones de habitantes del mundo, amenazan con socavar el progreso en el desarrollo y la salud mundial durante los últimos 50 años”.³⁴

Los impactos directos del cambio climático incluyen: “[...] aumento del estrés por calor, inundaciones y sequías, y mayor frecuencia de tormentas severas; con amenazas indirectas para la salud de las personas, debido a cambios adversos: contaminación del agua y del aire, propagación de vectores de enfermedades, inseguridad alimentaria, desnutrición y mala salud psíquica”.³⁴

En principio, la radiación solar de onda corta atraviesa la atmósfera terrestre para calentar su superficie. La radiación se refleja de regreso a la atmósfera en una longitud de onda más larga (infrarroja). En la atmósfera, los gases de efecto invernadero (GEI) absorben esta radiación y la devuelven a la superficie terrestre, así como a otros elementos atmosféricos. Sin este efecto, la temperatura en la superficie de la tierra sería 30 °C más baja que la actual. Uno de los GEI es el CO_2 , que se emite principalmente durante la combustión de petróleo, carbón y gas natural. Otros, como

el metano (CH₄) y el N₂O, se generan igualmente a partir del uso de combustibles fósiles y actividades agrícolas humanas.

El CO₂ permanece en la atmósfera durante mucho tiempo, perdurando incluso por miles de años. Como resultado, las concentraciones atmosféricas de GEI, han aumentado de forma drástica desde la era industrial. Las emisiones de CO₂ han alcanzado más de 400 partes por millón (ppm) en el 2014, cada ppm adicional equivale a unos 7,5 billones de toneladas de CO₂ emitidas a la atmósfera. Tales concentraciones crecientes generan un balance energético positivo, el calor adicional se distribuye entre la atmósfera, la superficie terrestre y el océano.³⁵

Como se mencionó en la introducción, los halogenados y el N₂O son GEI, por tanto, debemos hacer todo lo posible para reducir la emisión de gases anestésicos a la atmósfera. Se estima que la vida media en años de estos gases en la troposfera, es de 1,1 para el sevoflurano, 3,2 para el isoflurano, 14 para el desflurano y 114 para el N₂O.³⁶ Este periodo de tiempo, con una incertidumbre del 20%, depende de la reacción del gas anestésico con la concentración del radical (OH[·]) en la atmósfera.³⁷

Los efectos contaminantes de estos gases pueden estimarse de manera individual comparando su “Potencial de Calentamiento Global”, *Global Warming Potential* (GWP). El GWP es una medida relativa de cuánto contribuye una masa de un GEI al calentamiento global, a lo largo de un periodo de tiempo específico; como referencia, el CO₂ tiene un GWP de 1. Varios grupos de investigadores^{36,38}, mediante absorción infrarroja, estimaron el potencial de calentamiento global a veinte años (GWP₂₀) de los halogenados. No consideraron en la estimación, la degradación ni el metabolismo de cada agente (Tabla 2).

Tabla 2.- Potencial de calentamiento global a 20 años de los halogenados

Agente anestésico	FGF (L min ⁻¹)	Consumo (g h ⁻¹)	GWP ₂₀	CDE ₂₀ (g h ⁻¹)	Ratio CDE ₂₀
Sevoflurano 2%	2,0	20,0	440	8.800	1,0
	0,5	2,8	1.800	4.982	0,6
Isoflurano 1,2%	1,0	5,5	1.800	9.963	1,1
	2,0	11,1	1.800	19.926	2,3
Desflurano 6%	0,5	12,6	6.810	85.806	9,8
	1,0	25,2	6.810	171.612	19,5
	2,0	50,4	6.810	343.224	39,0

FGF, flujo de gas fresco. Consumo (g h⁻¹), consumo promedio de halogenado en gramos por hora. GWP, potencial de calentamiento global. CDE, equivalente de CO₂ emitido. Fuente: modificado de *Ryan et al.*³⁸

*Ryan et al.*³⁸ calcularon la cantidad de anestesia necesaria (g h⁻¹) para un adulto de 20 a 40 años, empleando FGF de 0,5 a 2 L min⁻¹ y una CAM durante 1 hora (CAM-h). Utilizaron el peso molecular y el volumen de gas generado por un mol de halogenado

en condiciones basales y temperatura de 20°C. Esta masa multiplicada por el GWP₂₀ de cada anestésico, permitió estimar el “[...] equivalente de CO₂ emitido durante 20 años” (CDE₂₀) expresado en gramos de CO₂ h⁻¹.

Como muestra la **Tabla 2**, una CAM-h de desflurano a un FGF de 0,5 L min⁻¹, tiene un CDE₂₀ 9,8 veces mayor, que 1 CAM-h de sevoflurano a 2 L min⁻¹. El uso de dosis sub CAM de halogenado, combinado con FMGF o FBGF, reduce su impacto ambiental.

Teniendo en cuenta, que la duración de los gases anestésicos en la atmósfera no es la misma para todos, el impacto en el calentamiento global, se debe expresar también en perspectiva a 100 años (**Tabla 3**).

Tabla 3.- Potencial de calentamiento global a 100 años de los halogenados

Agente anestésico	FGF (L min ⁻¹)	Consumo (g h ⁻¹)	GWP ₁₀₀	CDE ₁₀₀ (g h ⁻¹)	Ratio CDE ₁₀₀
Sevoflurano 2%	2,0	20,0	130	2.600	1,0
	0,5	2,8	510	1.428	0,5
Isoflurano 1,2%	1,0	5,5	510	2.805	1,1
	2,0	11,1	510	5.661	2,2
Desflurano 6%	0,5	12,6	2.540	32.004	12,3
	1,0	25,2	2.540	64.008	24,6
	2,0	50,4	2.540	128.016	49,2

FGF, flujo de gas fresco. Consumo (g h⁻¹), consumo promedio de halogenado en gramos por hora. GWP, potencial de calentamiento global. CDE, equivalente de CO₂ emitido.

Modificado de *Sulbaek Andersen et al.*³⁶ y *Ryan et al.*³⁸

Comparando las **Tabla 2** y **Tabla 3**, podemos apreciar que el GWP, de los halogenados es mayor en el horizonte de 20 años.

Para comprender el impacto ambiental, del uso clínico de los gases anestésicos, se han realizado comparaciones con las emisiones de CO₂ de un automóvil: un coche de pasajeros emite en promedio 188 g de CO₂ Km⁻¹. La administración de una CAM-hora de desflurano con FGF de 0,5 y 2,0 L min⁻¹, equivale a las emisiones de CO₂ de un coche que recorre una distancia de 450 y 1.755 km, respectivamente. El uso de N₂O a flujo de 2 L min⁻¹ durante una hora, equivale a las emisiones de CO₂ de un auto que se desplaza a 340 km. Mientras que, 1 CAM-hora de sevoflurano con FGF de 2,0 L min⁻¹, equivale a las emisiones de un recorrido de 45 km.

Para estimar el efecto global de la anestesia inhalatoria, *Sulbaek-Andersen et al.*³⁶ consideraron que “[...] a nivel mundial, se realizan en promedio 200 millones de procedimientos con anestesia general inhalatoria al año, los cuales tendrían un GWP₁₀₀ equivalentes a 4,4 millones de toneladas de CO₂”. Considerando que “[...] una central

eléctrica a carbón en Estados Unidos, emite 3,85 millones de toneladas de CO₂ por año y un automóvil americano, emite 5,03 t de CO₂ por año; las emisiones globales de anestésicos por inhalación, cuando son medidos por el GWP₁₀₀, tienen una contribución al calentamiento global equivalente con las emisiones de CO₂, de una central eléctrica a carbón, o aproximadamente a 1 millón de automóviles”.^{38,39}

El N₂O representó el 6 % de los GEI, emitidos a la atmósfera en la pasada década. Su uso en anestesia clínica representó el 3 % del total de las emisiones de este gas en los Estados Unidos en el 2006.⁴⁰ El N₂O, tiene un GWP₂₀ de 289 y GWP₁₀₀ de 298, su GWP es sostenido en el tiempo. Además, el N₂O junto con los halogenados clorados, destruyen la capa de ozono.³⁶ El sevoflurano y el desflurano, no interactúan con el ozono al no ser clorados. Existen otros escenarios fuera de los quirófanos, donde el N₂O es usado de manera amplia, tales como: consultorios odontológicos, paritorios, urgencias pediátricas, clínicas veterinarias y laboratorios. Todos los profesionales que utilicen gases anestésicos deben conocer su impacto ambiental; por consiguiente, los investigadores recomiendan evitar el N₂O, reducir el FGF e implementar el uso de FBGF y FMGF. A su vez, la importancia ecológica y económica de reducir el FGF se ha reafirmado en otras publicaciones.^{41,42}

En la actualidad, no hay una legislación que limite la descarga de gases anestésicos residuales a la atmósfera. Existen nuevas tecnologías que controlarían el vertido de los GEI al ambiente, por ejemplo, la purificación fotoquímica del aire, método que en teoría puede destruir los residuos de gases anestésicos.⁴

Alternativamente, se dispone de sistemas de captura de gases residuales de anestesia. Uno de ellos es el “Sistema Dinámico de Expulsión de Gases”, *Dynamic Gas Scavenging System, DGSS®* (Anesthesia Service Inc, Oklahoma, Estados Unidos).⁴³ Este dispositivo recupera los gases volátiles, mediante condensación criogénica, sin alterarlos en el proceso. Además, permite la reutilización del 99 % de los gases emitidos en lugar de verterlos a la atmósfera, funciona con cualquier estación de trabajo, puede servir para 8 quirófanos y tiene un costo de 20,000 dólares. El dispositivo se activa solo cuando el paciente exhala y tiene un impacto mínimo en el consumo de energía.

Otra tecnología disponible en el comercio, es el dispositivo *Deltasorb®* (Blue-Zone Technology, Toronto, Canadá), consiste en un reservorio que se inserta en el circuito de escape de la estación de trabajo⁴⁴, utiliza un filtro tipo tamiz que adsorbe el anestésico volátil. De los reservorios utilizados, los anestésicos pueden ser extraídos y procesados como anestésicos reutilizables por el fabricante. En el 2020, el gobierno canadiense aprobó la utilización de estos anestésicos volátiles reciclados, como estrategia contra el cambio climático y reducción de costes en sus hospitales.⁴⁵

Como lo mencionan *Ryan et al.*⁴¹, “[...] la atención sanitaria, contribuye al calentamiento global y a la contaminación ambiental”. Por esta razón, los cambios son necesarios y urgentes. Afirmando: “Nuestra opción es trabajar en esos cambios, sin renunciar a nuestras responsabilidades”.

Afortunadamente, los cambios se están haciendo de manera gradual. La anestesia inhalatoria moderna, no emplea de forma rutinaria concentraciones de 1 CAM de halogenado para el mantenimiento. El uso de remifentanilo y la monitorización de la profundidad anestésica, pueden reducir la CAM de un 40 % a un 50 %, evitando el uso de N₂O. El empleo de anestesia bimodal o combinada con bloqueos nerviosos periféricos o neuroaxiales, proporciona un enfoque que reduce las dosis de anestesia general.

La reducción del FGF, es facilitada por las nuevas tecnologías. La más innovadora, es la reintroducción de la administración del halogenado, por dispositivos automatizados de control en lazo cerrado⁴⁶⁻⁴⁸, disponibles en las estaciones de trabajo más modernas. El dispositivo de control en lazo abierto, evaluado en esta tesis, para estaciones de trabajo convencionales, también permite realizar anestesia inhalatoria amigable con el medio ambiente y la racionalización de recursos.

1.1.2.3. Impacto económico

En la actualidad, con un gasto sanitario cada vez más alto y un presupuesto más limitado por la crisis económica, se hace necesaria una política de contención de costes. Con el propósito de sostenibilidad del sistema sanitario, cualquier directriz no debe sacrificar la calidad de la atención médica.⁴⁹ Sin embargo, la contención de costes se ha dirigido casi de manera exclusiva a los medicamentos simplemente cuantificables. Lo anterior, sin considerar las indicaciones y las posibilidades, al momento de elegir un fármaco, por este motivo, omite el resultado final sobre el total de los costes de la atención sanitaria.⁵⁰ Para este fin, los gestores y políticos, deberían considerar la opinión de los anestesiólogos; dado que, gran parte de sus decisiones clínicas son generadoras de gastos variables.⁵¹ Por esta razón, los costes de la práctica anestésica diaria deben ser conocidos y posteriormente minimizados.

En general, se acepta que los fármacos anestésicos representan una parte relativamente pequeña del costo total, de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos. De acuerdo a estimaciones fármaco-económicas, el coste total de los anestésicos representa del 10 al 13 % del presupuesto total de la farmacia de un hospital⁵², y solo de un 3 al 4 % del coste total de una intervención quirúrgica.^{53,54} Sin embargo, el gran número de pacientes anestesiados en una comunidad hace que los costes representen una parte importante del presupuesto anual. Los anestésicos

volátiles representan entre el 20 al 25 % del gasto en fármacos anestésicos, solo son superados por los relajantes musculares y sus antagonistas.⁵³

Como se mencionó, el ahorro potencial se fundamenta en el hecho que el 95 % de los anestésicos volátiles administrados no son metabolizados.

Para conocer los costes en los que incurrimos, al utilizar un anestésico halogenado, necesitamos saber el precio de adquisición del líquido volátil y los mililitros que consumimos en cada procedimiento. El consumo del líquido volátil, dependerá de las variaciones de la concentración en el dial del vaporizador y el FGF utilizado.

En la práctica habitual con vaporizador externo, al inicio se necesitan FGF y concentraciones altas, prontamente, a medida que transcurre el acto anestésico, se reducen de manera gradual. La mayoría de las estaciones de trabajo convencionales no registran estos cambios, dado que las variaciones del FGF y el dial del vaporizador se realizan sobre flujómetros y vaporizadores no electrónicos.

Para estimar, cuántos mililitros de vapor anestésico son generados por minuto, se multiplica el FGF empleado por la concentración inspiratoria seleccionada en el dial del vaporizador:

$$Vapor\ anestésico_{(ml\ min^{-1})} = FGF_{(L\ min^{-1})} \cdot 1000 \cdot \% Dial\ vaporizador$$

Para saber, a cuántos mililitros de líquido volátil, corresponden estos mililitros de vapor anestésico, se divide esta cantidad, en los mililitros generados por un mililitro de halogenado líquido (Tabla 4). Cálculo estimado, empleando la ecuación de estado de los gases ideales, considerando densidad (D), peso molecular (PM), constante universal de los gases, temperatura del líquido volátil (T), y presión barométrica del lugar (Pb), según la ecuación:

$$Vapor\ anest_{(mL)} = \left(\frac{D}{PM} \right) \cdot 0,08206 \frac{L \cdot Atm}{K \cdot Mol} \cdot (273,15 + T\ ^\circ C) \cdot \left(\frac{760}{Pb} \right) \cdot 1000$$

Para una temperatura de 20°C y presión a nivel del mar, se simplifica a:

$$Vapor\ anest_{(mL)} = (D/PM) \cdot 24,055$$

Tabla 4.- Vapor anestésico generado por un mililitro de líquido volátil

Agente anestésico	Densidad (g mL ⁻¹)	Peso Molecular (Dalton)	Vapor Anestésico (mL)
Desflurano	1,4226	168,0	209,8
Sevoflurano	1,5203	200,1	182,8
Isoflurano	1,4594	184,0	196,4
Enflurano	1,5230	184,5	198,6
Halotano	1,8680	197,0	228,1

Densidades medidas a nivel del mar y a 20°C de temperatura ambiente.

Fuente: modificado de *Laster et al.*⁵⁵

Para estimar el consumo de halogenado con vaporizador y FBGF, empleamos el concepto de “sobrepresión inspiratoria”, utilizado por el programa de simulación gráfica Gas Man® (Med Man Simulations, Chestnut Hill, EE.UU.).^{56,57} Este parámetro es el inverso de la relación entre la fracción alveolar alcanzada y la fracción inspirada administrada (F_A/F_I). El producto de esta ratio de sobrepresión por la CAM, estima la concentración necesaria en el vaporizador cuando se usa FBGF (Tabla 5).

Tabla 5.- Cálculo de la concentración inspiratoria con vaporizador para alcanzar una CAM con FBGF

Parámetros	Sevoflurano	Desflurano
Concentración inspirada máxima en el vaporizador	5,0 %	18,0 %
Concentración alveolar alcanzada con FBGF	2,8 %	11,8 %
Ratio de sobrepresión (Conc. Inspirada / Conc. Alveolar alcanzada)	1,8	1,5
CAM (% atm)	1,8 %	6,0 %
Concentración inspirada necesaria para generar una CAM	3,2 %	9,0 %

FBGF, flujo bajo de gas fresco ($FGF \leq 1 \text{ L min}^{-1}$). Conc, concentración. CAM, concentración alveolar mínima.

Fuente: modificado de Philip⁵⁶.

Con la ayuda de una hoja electrónica, se pueden registrar las variaciones en el tiempo del FGF y del dial del vaporizador.⁵⁸ De este modo, se estima el consumo de sevoflurano y desflurano, utilizando 1 CAM y FBGF durante la primera hora, así es posible comparar su coste (Tabla 6 y Tabla 7).

Tabla 6.- Consumo de sevoflurano y desflurano en mililitros de vapor con FBGF

Sevoflurano	Duración (min)	FGF (L min^{-1})	Dial vaporizador (%)	Vapor Anestésico (mL)
Purga del circuito	1	5,5	6,0	330
Inducción	6	1,0	4,5	270
Mantenimiento	43	1,0	3,2	1.376
Finalización	5	1,0	0,0	0
Lavado	5	5,0	0,0	0
Total	60			1.976
Desflurano	Duración (min)	FGF (L min^{-1})	Dial vaporizador (%)	Vapor Anestésico (mL)
Purga del circuito	1	5,5	18,0	990
Inducción	6	1,0	11,0	660
Mantenimiento	43	1,0	9,0	3.870
Finalización	5	1,0	9,0	450
Lavado	5	5,0	0,0	0
Total	60			5.970

FGF, flujo de gas fresco. Dial del vaporizador %, concentración utilizada en el dial del vaporizador. Vapor Anestésico (mL), producto de $FGF \times \text{Dial del vaporizador} (\%)$. Fuente: modificado de Biro *et al.*⁵⁸

Tabla 7.- Coste comparativo de sevoflurano y desflurano para una CAM con FBGF

Parámetros	Sevoflurano	Desflurano
mL de vapor consumidos en 1 hora	1.976	5.970
mL de vapor generado por 1 mL de anestésico líquido	182,80	209,80
Consumo de anestésico líquido (mL)	10,81	28,46
Coste mL ⁻¹	0,38 €*	0,33 €*
Coste 1ª CAM-hora	4,11 €	9,39 €

*Coste institucional del envase de sevoflurano con 250 ml 95,90€ y coste del envase de desflurano con 240 ml 80,13€ (2016).

Fuente: autor.

Al ser la CAM del desflurano, tres veces la del sevoflurano, el consumo de vapor anestésico es tres veces mayor, utilizando la misma técnica de FBGF. Sin embargo, el coste de una CAM-h de desflurano, es 2,3 veces la de una de sevoflurano. Por lo tanto, para incurrir en un coste similar, debemos reducir el FGF con desflurano, 2,3 veces del utilizado con sevoflurano.

En la **Tabla 8**, se muestran tres técnicas, con FGF de 1, 3 y 4 L min⁻¹, Con los ajustes de FGF y la concentración del vaporizador necesarios para administrar una CAM-hora de sevoflurano. De este modo, podemos comparar los consumos de las tres técnicas.

Tabla 8.- Comparativo de técnicas de FGF para 1 CAM-h de sevoflurano

Periodo Anestésico	1 (L min ⁻¹)		3 (L min ⁻¹)		4 (L min ⁻¹)	
	FGF	% Dial	FGF	% Dial	FGF	% Dial
Purga del circuito (1 min)	5,5	6,0	5,5	6,0	5,5	6,0
Inducción (6 min)	1,0	4,5	3,0	2,0	4,0	2,0
Mantenimiento (43 min)	1,0	3,3	3,0	2,0	4,0	2,0
Finalización (5 min)	1,0	0,0	3,0	2,0	4,0	2,0
Lavado (5 min)	5,0	0,0	5,0	0,0	5,0	0,0

1 (L min⁻¹), flujo bajo de gas fresco.

3 (L min⁻¹), flujo alto.

4 (L min⁻¹), flujo muy alto.

FGF, flujo de gas fresco.

% Dial, concentración en el dial del vaporizador

Fuente: modificado de *Ryksen et al.*⁵⁴

Con el programa de simulación Gas Man® (Med Man Simulations, Chestnut Hill, EE.UU.)^{56,57}, estimamos la captación corporal y el consumo de sevoflurano de las tres técnicas anteriores (**Figura 1**).

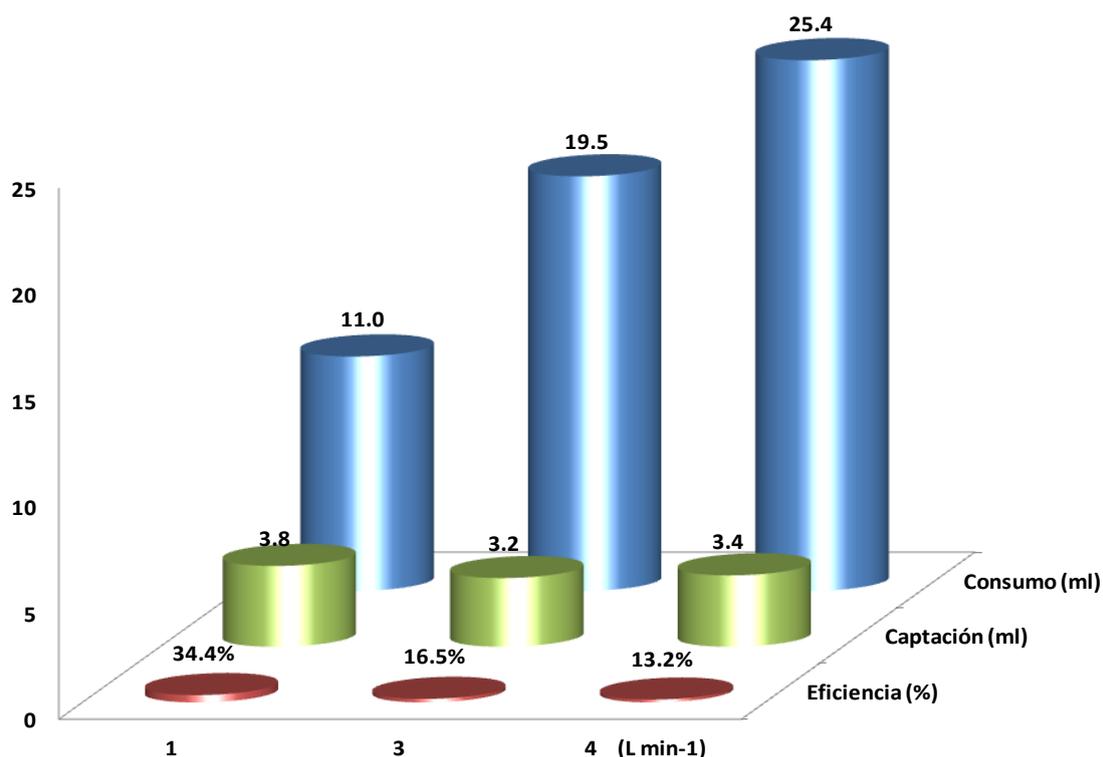


Figura 1.- Simulación de consumo de sevoflurano con diferentes FGF

Realizada con el programa Gas Man® para un paciente de 70 kg, según datos de la Tabla 8. La eficiencia de la técnica corresponde al porcentaje que representa la captación de halogenado por el paciente, del consumo total de sevoflurano, según el FGF utilizado. Fuente: autor.

Como muestra la **Figura 1**, el vaporizador externo es poco eficiente. Empleando FBGF (1 L min⁻¹) el paciente solo capta un poco más de un tercio del consumo de sevoflurano. Si durante el periodo de mantenimiento anestésico utilizamos un FGF alto de 3 o 4 L min⁻¹, la eficiencia de la técnica es exigua, menor al 17 %. Como lo citan *Feldman*⁵⁹ y *Lowe y Ernest*⁶⁰, compararon este despilfarro del uso de FGF alto con: “Repostar el depósito de gasolina de un automóvil con 40 litros y permitir que 32 de ellos gotearan a través de una fuga, mientras se conducía”.

Ante la renuencia o el temor de muchos anestesiólogos a reducir el FGF durante la fase de mantenimiento, *Lowe y Ernest*⁶⁰ conjeturaron que: “[...] las técnicas serían diferentes, si los profesionales de la anestesia, estuviesen obligados a comprar los medicamentos anestésicos que administran”.

Es importante remarcar que el periodo de mantenimiento es el más prolongado del acto anestésico, sobre este podemos realizar, en forma segura y eficiente, la reducción del FGF. El no hacerlo implica polución y desperdicio con sevoflurano, entre 2,0 y 2,6 veces mayor, cuando de manera descuidada mantenemos un FGF alto de 3 a 4 L min⁻¹ respectivamente, durante todo el procedimiento anestésico.

Estos incrementos del consumo de sevoflurano son similares a los descritos por *Ekbom et al.*⁶¹ Ellos evidenciaron que, aumentar el FGF de 1 L min⁻¹ a 2 y 3 L min⁻¹, incrementaba el consumo 1,4 y 2,1 veces, respectivamente. La medición del consumo la realizaron pesando el vaporizador antes y después de cada procedimiento.

Con respecto al desflurano, *Leelanukrom et al.*⁶² calcularon el consumo necesario para mantener una CAM de 0,83 (concentración espirada del 5 %), con FGF de 0,5, 1,0 y 2,0 L min⁻¹. Los consumos respectivos de desflurano líquido por hora, expresados por media \pm DE, fueron de 8,77 \pm 0,17; 16,28 \pm 0,24 y 31,73 \pm 0,41 mL h⁻¹; los consumos fueron 1,9 y 3,9 veces mayores, al doblar y cuadruplicar el FGF. La concentración espirada de desflurano del 5 % se obtuvo incrementando la concentración del dial del vaporizador 1,22 y 1,14 veces, con flujos 0,5 y 1 L min⁻¹, respectivamente. El empleo de FBGF (0,5 a 1 L min⁻¹) fue apropiado durante la anestesia con desflurano, permitió alcanzar y mantener la concentración espirada, con un menor impacto ambiental y coste.

Las estaciones de trabajo más modernas disponen de la tecnología, que permite registrar las variaciones del FGF y las concentraciones empleadas durante el acto anestésico. De esta manera, pueden estimar aproximadamente el consumo del agente volátil y mostrarlo en la pantalla del monitor.^{63,64}

La mayor evidencia del impacto en el consumo al reducir el FGF, se encuentra en los estudios que utilizaron los registros electrónicos de FGF y vaporizador. Compararon el FGF registrado por las estaciones de trabajo, con el consumo de envases de anestésicos. Lo anterior, durante los periodos de tiempo previo y posterior a la implementación de la reducción del FGF.

*Kennedy et al.*⁶⁵, utilizando el registro electrónico de los ajustes del vaporizador y el FGF, desarrollaron una aplicación que estimaba en tiempo real, las concentraciones al final de la espiración y en el sitio efecto del halogenado, además, de sus posibles valores a los 10 y 20 minutos siguientes. Durante cinco años, la implementación del software, logró reducir el FGF empleado, un 35 %, de 1,95 L min⁻¹ a 1,27 L min⁻¹ y el ahorro anual en costes de halogenados fue 130.000 USD.⁶⁶ Desafortunadamente, al retirar esta aplicación informática los anestesiólogos regresaron a sus antiguas técnicas, siendo necesario un reentrenamiento.

Otra estrategia informática para reducir el FGF, fue la *Smart Anesthesia Manager*TM, desarrollada por *Nair et al.*⁶⁷ La aplicación utilizaba una alarma acústica, que se activaba si el FGF se incrementaba por encima de 1 L min⁻¹, o el sevoflurano administrado con FBGF superaba las 2 CAM-hora. Con esta herramienta, el FGF promedio se redujo de 2,1 L min⁻¹ a 1,60 L min⁻¹, un 24 %, y el ahorro anual en halogenados fue 104.916 USD. Lo sorprendente fue que al desactivar esta aplicación el

FGF utilizado, incrementó en tres meses a $1,89 \text{ L min}^{-1}$. Representando un 18 %, con una tendencia de $0,1 \text{ L min}^{-1}$ por mes.

*Ryu et al.*⁶⁸ identificaron la evolución del consumo de sevoflurano líquido por hora, durante 12 semanas, tras implementar el uso de FBGF. Utilizaron los registros electrónicos de las estaciones de trabajo y el consumo de envases de sevoflurano. En las primeras 4 semanas, el consumo promedio de sevoflurano se redujo un 74 %, de 24,9 a $14,4 \text{ mL h}^{-1}$. En el segundo periodo de 4 a 8 semanas, el consumo promedio por hora se incrementó un 49 % a $21,4 \text{ mL h}^{-1}$. En el tercer periodo de 8 a 12 semanas, el incremento se mantuvo menos alto, un 33 % a $19,4 \text{ mL h}^{-1}$.

Recapitulando, cuando se utiliza un circuito circular de reinhalación, el factor determinante más importante del consumo de los agentes inhalados es el FGF entregado al vaporizador. El primer paso, para disminuir la polución y el gasto, es reducir la duración de la fase temporal de FGF alto, limitándolo, al tiempo necesario para saturar los compartimentos tisulares ricamente vascularizados. Al hacerlo de manera rutinaria, esto permitiría a los anestesiólogos entender y aplicar la farmacocinética de los agentes inhalados. Entonces, se modificaría de manera razonable la técnica de administración de los anestésicos volátiles. Si luego de 5 a 10 minutos reducimos el FGF, no comprometemos la seguridad del paciente; este cambio de actitud terminaría con el anacronismo usado en las estaciones de trabajo modernas y los halogenados disponibles en la actualidad.

1.1.2.4. Exposición laboral a gases anestésicos

Un motivo de preocupación para el personal sanitario, son los posibles efectos negativos para la salud, por la exposición subaguda y crónica en los quirófanos, a concentraciones trazas de gases anestésicos en el aire.

Entre los efectos demostrados en humanos, por exposición a bajas concentraciones de gases anestésicos tenemos a nivel del sistema nervioso central: trastornos de percepción, cognitivos y de coordinación motora; cambios funcionales hepáticos y alteraciones de la función renal sin ser nefrotóxicos. No está adecuadamente demostrada la toxicidad para la reproducción ni su carcinogenicidad.

Entre las recomendaciones realizadas,⁶⁹ para minimizar la exposición ocupacional a los gases residuales de la práctica anestésica, tenemos: primero, el recambio frecuente del aire y los sistemas de evacuación de gases de los quirófanos; segundo, los controles periódicos de los niveles de exposición realizados por el departamento de salud laboral; tercero, el más importante, en el cual estamos implicados los anestesiólogos, las correctas prácticas de trabajo. Dichas medidas permiten minimizar

los gases y los vapores anestésicos que se liberan o, inevitablemente se escapan, durante los procedimientos quirúrgicos o diagnósticos.

En EE.UU. el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional, *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), realizó una encuesta entre 1.783 enfermeros anestésistas, 1.104 médicos anesthesiólogos y 100 asistentes de anestesiología.⁷⁰ La investigación evaluó el uso de controles para minimizar la exposición a gases residuales anestésicos, entre el personal sanitario dedicado a la anestesiología.

El anestésico más empleado fue sevoflurano, seguido de desflurano e isoflurano, en combinación con óxido nitroso; el uso de sistemas de evacuación de gases, fue utilizado por el 97 % de los encuestados. Sin embargo, las prácticas que aumentaron el riesgo de exposición, expresadas en porcentaje, fueron diferentes entre anestesia pediátrica o de adultos: uso exclusivo de anestesia de FGF alto (17 % vs 6 %), apertura del vaporizador antes de aplicar la mascarilla facial al paciente (35 % vs 14 %), omitir de forma rutinaria la verificación de fugas de la estación de trabajo (4 % vs 5 %), respectivamente. También notificaron que carecían de procedimientos de manipulación seguros (19 %) y de capacitación sobre riesgos laborales (18 %).

En España, la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT)⁷¹, del Instituto de Salud Carlos III, además de lo anterior, recomendó para reducir la exposición del personal: “[...] emplear FBGF ($\leq 1\text{ L min}^{-1}$) o FMGF ($\leq 0,5\text{ L min}^{-1}$), utilizando el menor FGF posible teniendo en cuenta el correcto funcionamiento de la anestesia y la seguridad del paciente; siempre que se cuente con la monitorización adecuada estipulada por la legislación en vigor”. Todas las condiciones de seguridad se cumplen en los quirófanos modernos. Por esta razón, la reducción del FGF es posible.

1.1.2.4.1. Valores Límite Ambientales

En cumplimiento de lo establecido por la Directiva 98/24/CE, España reglamentó los valores límite de exposición laboral para agentes químicos, con el Real Decreto 374/2001.⁶⁹

El valor límite ambiental (VLA) para los gases y los anestésicos volátiles, se cuantificó inicialmente en ml m^{-3} (partes por millón, ppm), valor independiente de temperatura y presión atmosférica.

La equivalencia de ppm, a mg m^{-3} , se realiza utilizando la ecuación:

$$VLA_{(\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})} = VLA_{(\text{ppm})} \cdot \frac{\text{Peso Molecular}(\text{g})}{24,04}$$

1.1.2.4.2. Tipos de Valores Límite Ambientales

Valor Límite Ambiental - Exposición Diaria (VLA-ED®): es el parámetro que no debe ser superado durante turnos de 8 horas diarias y 40 horas semanales.

Valor Límite Ambiental - Exposición de Corta Duración (VLA-EC®): es el índice, para la exposición máxima, de corta duración (EC). No superior a 15 minutos, durante la jornada laboral.

Dado que los efectos adversos, de los gases y los anestésicos volátiles, pueden producirse por exposición aguda y crónica, se debe valorar la exposición, con los dos límites.

El Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) ^{72,69}, es el encargado de publicar los valores de referencia, para la evaluación y control de los riesgos por la exposición de los trabajadores a agentes químicos (Tabla 9).

Tabla 9.- Valores límite ambientales de vapores y gases anestésicos

Sevoflurano	VLA-ED®		VLA-EC®	
	ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
Finlandia	10	83	20	170
Polonia	-	55	-	-
Suecia	10	80	20	170
Desflurano	VLA-ED®		VLA-EC®	
	ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
Finlandia	10	70	20	140
Polonia	-	125	-	-
Suecia	10	70	20	140
Óxido nítrico	VLA-ED®		VLA-EC®	
	ppm	mg m ⁻³	ppm	mg m ⁻³
Australia, Canadá ¹ y EEUU	25	45	-	-
España, Bélgica y Canadá ²	50	90	-	-
Dinamarca	50	90	100	180
Finlandia y Reino Unido	100	180	-	-
Alemania	100	180	200	360
Austria	100	180	400	720
Suecia	100	180	500	900

VLA-ED®. Valor Límite Ambiental-Exposición Diaria (8 horas promedio día).

VLA-EC®. Valor Límite Ambiental-Exposición Corta (15 minutos promedio). Canadá1: Ontario. Canadá2: Quebec.

Fuente: modificado de referencias. ^{69,73}

Como muestra la **Tabla 9**, los VLA para el N₂O difieren entre países hasta una magnitud de 4 a 5 veces. El nivel de riesgo para sevoflurano y desflurano, no ha sido establecido para todas las naciones. Por lo tanto, hasta que más información esté disponible, sobre los valores seguros de exposición para los trabajadores expuestos, es prudente intentar minimizar la exposición ocupacional de estos agentes, como con todos los gases anestésicos. Cualquier exposición a gases residuales y gases traza, deben mantenerse al nivel más bajo. En la actualidad, en EE.UU. el VLA-ED® aceptado para el uso de sevoflurano y desflurano es de **2 ppm**, para una exposición diaria durante el transcurso de un procedimiento. Si se asocia N₂O, el VLA-ED® de los halogenados se reduce a **0,5 ppm**.⁷⁴

Los elementos que contribuyen a incrementar los gases residuales, se muestran en la **Tabla 10**.

Tabla 10.- Factores que incrementan la exposición a gases residuales

Dependientes de la estación y área de trabajo
Fugas de líquido volátil durante el llenado del vaporizador o inyector.
Fugas en las tubuladuras, conexiones y juntas del circuito respiratorio.
Analizador de gases con toma de muestreo lateral.
Sistema de evacuación de gases deficiente.
Inadecuado número de recambios del aire del área de trabajo.
Dependientes de la técnica anestésica
Inadecuado ajuste o tamaño de la mascarilla facial.
Utilización de FGF medio o alto durante todo el procedimiento.
Uso de tubos endotraqueales sin neumotaponador.
Lavado frecuente del circuito anestésico con flujos altos.
Utilización de sistemas abiertos de ventilación anestésica.

Fuente: modificado de Paladino ⁷⁵.

Al utilizar flujos altos ($FGF \geq 2 \text{ L min}^{-1}$) durante todo el acto anestésico, se compensan pequeñas fugas de forma inadvertida, las cuales no son detectadas por el sistema de alarmas. Dichas fugas con frecuencia provienen de: el neumotaponador del tubo endotraqueal, el globo de la mascarilla laríngea, el circuito respiratorio, el analizador de gases, el reservorio del absorbente de CO₂ y la concertina del ventilador. Por consiguiente, podemos exponer innecesariamente al personal sanitario, a una mayor exposición a gases residuales si no reducimos el FGF, según las normativas vigentes.

1.1.3. Inconvenientes

Entre las desventajas más frecuentes de la anestesia inhalatoria con FMGF y FBGF, destacan la sensación de pérdida de control de la concentración anestésica y la acumulación de sustancias en el circuito.

Durante la fase inicial de inducción anestésica debemos controlar tres concentraciones: la seleccionada en el vaporizador, la inspirada y la espirada. La técnica de FBGF con vaporizador requiere de modificaciones frecuentes del FGF y el dial, siendo esto considerado un proceso engorroso para muchos anestesiólogos. Por otra parte, la reducción del FGF ocasiona la reinhalación del gas espirado y productos de reacción del agente inhalatorio, con el absorbente de CO₂.

1.1.3.1. Acumulación de sustancias con FMGF

Entre las sustancias, que se acumulan en el circuito al utilizar FMGF, se han descrito: acetona, metano, compuesto A y monóxido de carbono. En pacientes con niveles preoperatorios de acetona > a 10 mg L⁻¹, el uso prolongado de isoflurano en circuito cerrado produjo un incremento significativo de esta sustancia, comparado con los pacientes sin niveles preoperatorios de acetona. Concentraciones de acetona mayores a 50 mg L⁻¹, producen náuseas y vómitos en el postoperatorio. Por su alta solubilidad en agua la acetona no puede ser eliminada, ni utilizando flujos altos de oxígeno, durante periodos de 5 min, para el lavado del circuito respiratorio.⁷⁶

La acumulación de metano se evidenció empleando FGF metabólico, con la estación de trabajo automatizada *PhysioFlex*® (Dräger, Lubeck, Alemania), durante anestesia total intravenosa (TIVA) para cirugía laparoscópica ginecológica. La concentración inicial de metano (media ± DE), 240 ± 211 ppm, aumentó de forma progresiva después de los 105 min a 941 ± 1094 ppm. El metano es producido en el intestino grueso por el *Methanobacterium ruminatum*, presente en el 30 % de la población. Este gas es biológicamente inerte, se acumula a niveles inferiores de su límite de inflamabilidad. Absorbe la luz infrarroja, a una longitud de onda de 3,3 nm, 10 veces más que el halotano. Dicha longitud de onda es utilizada para el reconocimiento del halotano por algunos analizadores de gases. Se generan lecturas falsas cuando no se utiliza este halogenado. Por último, se concluyó que el metano se acumuló bajo reducción estricta del FGF (< 0,3 L min⁻¹), pero con la ventaja de que puede ser lavado al utilizar FGF alto durante periodos cortos.^{77,78}

1.1.3.2. Compuesto A

Los absorbentes de CO₂, son necesarios para la administración de anestesia inhalatoria con circuitos de reinhalación. El primero en introducir un absorbente de CO₂ en el

circuito circular fue Waters en 1925, quien utilizó cal sodada.⁷⁹ El principal componente de los absorbentes comercializados es el hidróxido de calcio, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, este reacciona exotérmicamente con el CO_2 exhalado, produciendo carbonato cálcico (CaCO_3).

Dado que esta reacción con el $\text{Ca}(\text{OH})_2$ no es rápida, se requiere la presencia de catalizadores para acelerarla. Los catalizadores añadidos son álcalis fuertes, como el hidróxido de potasio (KOH) y el hidróxido de sodio (NaOH). Además, se les añade agua, solidificantes como la sílice y humectantes (Tabla 11).

Tabla 11.- Composición de los absorbentes de CO_2 disponibles

Absorbente	Ca (OH) ₂	KOH	NaOH	CaCl ₂	LiOH	Li ₂ CO ₃	liCl	H ₂ O
CO ₂	%	%	%	%	%	%	%	%
Cal Sodada	80	1-3	2-3	-	-	-	-	13-19
Dragersorb 800+®	80-90	3,0	2,0	-	-	-	-	14
Spherasorb®	84,5	0,003	1,5	-	-	-	-	14
Medisorb®	75	0,003	1-2	-	-	-	-	16-20
Sofnolime®	75	0	3,0	-	-	-	-	12-19
Dragersorb Free®	74-82	0	1,5	3-5	-	-	-	14-18
Amsorb®	83,2	0	0	0,7	-	-	-	14,5
Superia®	79,5	0	0	*	-	-	-	17,5
Litholyme®	>75	-	-	-	-	-	< 3	12-19
Spiralith®	**	-	-	-	95	3	-	**

* Superia®. Además, contiene 1 % de MgCl_2 y 1 % de aluminosilicatos.

** Spiralith®. Ha suprimido de manera completa el $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y lo ha reemplazado por hidróxido de litio (LiOH), eliminando la necesidad de catalizadores. El agua en Spiralith® está ligada químicamente, por ello, no se deseca. El absorbente está encerrado en una matriz polimérica, y no tiene un indicador de color.⁸⁰

Fuente: Fabricantes:

Dragersorb 800+® y Dragersorb Free® (Drager, Lubeck, Alemania).

Spherasorb® (Intersurgical, Uden, Holanda).

Medisorb® y Superia® (Datex-Ohmeda, Hoevelaken, Holanda).

Sofnolime® (Molecular Products, Thaxted, UK).

Amsorb® (Armstrong, Coleraine, Irlanda del Norte).

Litholyme® (Allied Health Care, St Louis, MO, EE.UU.).

Spiralith® (Chem2000, Delft, Holanda).

Los absorbentes con hidróxido de potasio y sodio, así como la retirada del mercado “cal baritada” [$\text{Ca}(\text{OH})_2$ 74 %, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 11 %, KOH 4,6 %, NaOH 0 % y H_2O 14 %], comercializada como Baralyme® (Allied Healthcare Products, St. Louis, EE.UU.), además de transformar el CO_2 degradan bioquímicamente el sevoflurano (Figura 2).

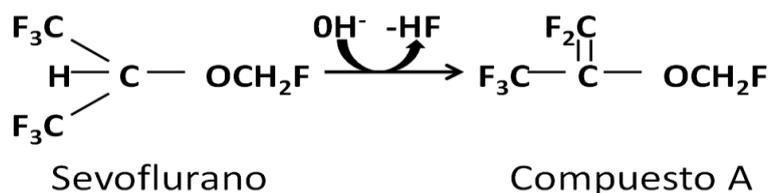


Figura 2.- Degradación del sevoflurano a Compuesto A por el álcali fuerte

El sevoflurano, fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-(Trifluorometil) etil éter, $[\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{CH}(\text{CF}_3)_2]$, dentro del circuito respiratorio, reacciona con los álcalis fuertes del absorbente y forma por dehidrofluoración, un haloalcano. El fluorometil-2,2difluoro-1-(trifluorometil) vinil éter, $[\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{C}(=\text{CF}_2)(\text{CF}_3)]$, conocido como compuesto A.

El Compuesto A es una nefrotoxina en ratas con una dosis letal 50 (DL_{50}), de 331 ± 7 ppm por 3 horas, 203 ± 4 ppm por 6 horas, y 127 ± 9 ppm por 12 horas.^{81,82}

La lesión renal se caracterizó por: necrosis tubular proximal en la porción externa de la médula, proteinuria, glucosuria, y aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN).⁸³

Los trabajos experimentales en ratas han mostrado indicadores de lesión renal. Sin embargo, los estudios en humanos, no han podido reproducir los mismos resultados; aunque, se haya recurrido intencionadamente a altas exposiciones de compuesto A.

Los estudios con voluntarios o pacientes expuestos al compuesto A, se han realizado de manera heterogénea, con diferentes absorbentes de CO_2 , FGF, concentraciones inspiradas, tiempos de exposición, estaciones de trabajo y dispositivos para inyectar el sevoflurano.

Se ha evaluado la función renal con pruebas clásicas como BUN, creatinina, depuración de creatinina y test de desmopresina para concentrar la orina. También, buscando lesión temprana, se han empleado pruebas más sensibles de alteración transitoria de la funcional renal: proteinuria para función glomerular, glucosuria y excreciones de alfa-Glutation-S-Transferasa (α -GST), N-acetil-b-glucosaminidasa (NAG), y beta-2-microglobulina para función tubular proximal, al igual que excreción de pi-Glutation-S-Transferasa (π -GST) para función tubular distal.

La **Tabla 12** muestra 15 de 20 estudios prospectivos que evaluaron la función renal y hepática, en pacientes y voluntarios, expuestos al compuesto A.

Tabla 12.- Alteraciones de la función renal y hepática por compuesto A en humanos

Estudio	Características	n	Cal	Agente	FGF	CAM	CAM-hora	Comp A insp (ppm)	AUC Comp A (ppm- h)	Píco Max Comp A (ppm)	BUN	Creatinina	Proteinuria	Enzimuria	Glucosuria	Hepáticas
Fukuda ⁸⁴	Colgajos libres >13 h	9	Sodada	Sevo	1.0	1.00	13.5	26.7	359.8	38.9	N	N	N	↑NS α-GST	↑NS	↑NS
		7		5.0	13.6		2.9	61.0	7.2							
		9		Isof	1.0		13.6	2.6	-	-						
Eger ⁸⁵	Voluntarios 8 h	10	Sodada 6 y Baritada 4	Sevo	2.0	1.50	12.0	41.0	328.0	50.0	N	N	↑↑S Albumina	↑↑S α-GST	↑↑S	↓S
		9		Desf				-	-	-			↑NS α-GST	N	N	
Bito ⁸⁶	C. Oncológica >12 h	50	Sodada	Sevo	1.0	0.83	10.2	21.0	314.9	24.6	N	N	N	N	N	↑NS
		50		Isof		0.90	12.1	-	-	-						
Obata ⁸⁷	C. Oncológica >16 h	10	Baritada	Sevo	1.0	0.83	13.9	26.6	277.0	28.5	N	N	↑NS	↑NS NAG	↑NS	N
		10		Isof			13.2	-	-	-						
		10		canicas			Sevo	6.0	14.9	-						-
Goldbert ⁸⁸	Voluntarios 8 h	11	Baritada	Sevo	2.0	1.50	12.0	31.4	253.0	38.3	N	N	↑S Albumina	↑S α-GST	N	N
		3		Sevo				5.0	16.2	131.0			22.4	N		
Ebert ⁸⁹	Voluntarios 8 h	13	Baritada	Sevo	2.0	1.50	12.0	37.0	216.0	34.0	NS	NS	NS	NS	N	N
Bito ⁹⁰	Inyección líquido 10 h	10	Sodada	Sevo	0.2	1.00	7.4	19.6	180.6	60.0	N	N	N	N	N	N
Eger ⁹¹	Voluntarios 4h vs 2 h	9	Baritada	Sevo	2.0	1.50	6.0	42.0	168.0	-	NS	NS	↑S Albumina	↑S α-GST	N	NS
		7		Sevo			3.0	40.0	80.0	-						
	7	Desf		-			-	-	-							
Kharasch ⁹²	Multicéntrico > 8h	28	Baritada	Sevo	0.8	1.01	9.2	25.0	165.0	28.0	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		27		Isof			9.1	-	-	-						
Ebert ⁹³	Voluntarios 4h	8	Baritada	Sevo	1.0	1.50	6.0	37.0	152.0	39.0	N	N	NS	N	N	N
Bito ⁹⁴	Gastrectomías 6h	16	Baritada	Sevo	0,8	1.00	5,9	20.0	122.2	28.8	NS	NS	N	↑NS NAG	N	N
		16			6,0		5,3	0,2	-	0,3						

Tabla 12.- Alteraciones de la función renal y hepática por compuesto A en humanos (continuación)

Estudio	Características	n	Cal	Agente	FGF	CAM	CAM-hora	Comp A insp (ppm)	AUC Comp A (ppm-h)	Pico Max Comp A (ppm)	BUN	Creatinina	Proteinuria	Enzimuria	Glucosuria	Hepáticas
Kharasch ⁹⁵	Multicéntrico 4h	36	Baritada	Sevo	1	0.97	3.6	27	79	60	NS	NS	NS	NS	NS	-
		37		Isof		0.77	3,0	-	-							
Groudine ⁹⁶	Multicéntrico 3h	98	Baritada	Sevo	0.8	0.81	2.9	27	79	67	↓NS	N	NS	N	NS	-
		90		Isof		0.84	3	-	-							
Frink ⁹⁷	Cal Baritada vs Cal Sodada	8	Baritada	Sevo	0.8	1.10	3.3	20.3	60.9	60,8	N	N	-	-	-	-
		8	Sodada					8.2	24.6							
Conzen ⁹⁸	Fallo Renal Creatinina ≥1.5	59	Baritada	Sevo	0.8	0.90	3.1	13.4	44	18.9	N	N	N	N	N	-
		57		Isof		1,00	3.8	-	-							

Valores expresados en Medias. **N**= Normal. **NS**= No Significativo. **S**= Significativo. (-) No Evaluado.

n = Número de pacientes. **Cal**= Tipo de Absorbente de CO₂. **FGF** = Flujo de Gas Fresco (L min⁻¹).

CAM-hora = Dosis total de halogenado, producto de la concentración alveolar mínima (**CAM**) del agente anestésico por el tiempo administrado.

AUC Comp A (ppm-h) = Área bajo la curva, producto del promedio de la concentración de compuesto A inspirada, por el tiempo anestésico.

Pico Max Comp A (ppm) = Concentración pico máxima inspirada de compuesto A.

BUN= Nitrógeno Ureico. **α-GST** = alfa-Glutation-S-Transferasa. **NAG**= N-acetil-b-glucosaminidasa.

En rojo se muestran las variables de los estudios que produjeron alteraciones funcionales renales y hepáticas transitorias significativas. En Negrilla, valores similares no significativos.

Fuente: autor, con datos de las referencias.

En la comparación de la **Tabla 12**, se excluyeron los estudios que emplearon profilaxis antibiótica con CEFOTIAM®, cefalosporina de amplio espectro, que produce disfunción tubular proximal.⁹⁹⁻¹⁰²

El tiempo de exposición al compuesto A de los 15 estudios, estuvo comprendido entre 2 a 17 horas. Los procedimientos realizados incluyeron reconstrucciones con colgajos libres, cirugía oncológica y cirugía mayor abdominal.

Con cada paciente se empleó cal sodada o baritada nueva. Algo no usual en la práctica clínica.

El FGF utilizado en los grupos de estudio tuvo un rango de 0,2 a 2,0 L min⁻¹.

En los estudios con pacientes las concentraciones de sevoflurano fluctuaron entre 0,77 a 1,10 CAM, correspondientes a concentraciones espiradas de 1,5 a 2,25 %.

En los estudios con voluntarios la concentración empleada fue más alta, 1,5 CAM, correspondiente a una concentración espirada del 3,0 %. Para alcanzar y mantener este valor, se requiere utilizar una concentración inspirada superior. Concentración 1,6 veces mayor en promedio a la utilizada en los estudios con pacientes.

Los estudios analizados, han sido ordenados de mayor a menor exposición al compuesto A, determinada por el Área bajo la curva (AUC) del compuesto A, expresada en ppm-hora. Sus valores se correlacionan muy bien con la dosis total de sevoflurano administrada, expresada por la CAM-hora, *Kharasch et al.*⁹⁵, $r^2 = 0,96$ $P < 0,001$ y *Fukuda et al.*⁸⁴, $r^2 = 0,873$ $P < 0,002$.

Fue necesario corregir la CAM y la CAM-hora del sevoflurano, de cinco estudios japoneses que utilizaron el valor 1,7 % como CAM.^{86,87,99-102} Se multiplicaron los valores publicados por el factor 0,83. Resultante del cociente de 1,7 % dividido en 2,05 %, valor de referencia de la CAM, para la mayoría de los investigadores occidentales.

La cantidad generada de compuesto A, durante la anestesia con sevoflurano está determinada por varios factores: FGF utilizado; CAM de sevoflurano empleada; cantidad del CO₂ producida por el paciente; características del absorbente de CO₂, como concentración de álcalis fuertes, cantidad, humedad y tiempo de uso; punto de entrada del FGF al circuito respiratorio.^{103,104}

En los tres primeros estudios, con exposición al compuesto A mayor a 300 ppm-h, solo *Eger et al.*⁸⁵ obtuvieron alteraciones funcionales renales altamente significativas pero transitorias, de la excreción urinaria de albumina, alfa-GST y glucosa, en ausencia de cambios significativos en el BUN y la creatinina sérica. Estos cambios no fueron evidenciados en los otros dos estudios, *Fukuda et al.*⁸⁴ y *Bito e Ikeda*⁸⁶, incluso con exposición al compuesto A más alta, 359 ppm-h en el estudio de *Fukuda et al.*⁸⁴

La presión arterial media fue más baja en el estudio de *Eger et al.*⁸⁵, por protocolo aceptaron mantener la presión arterial media en 50 mmHg y no utilizar agentes

vasopresores. Los otros dos estudios aceptaron una reducción máxima del 20 % de su valor basal.

Sin embargo, el uso de FBGF (1 L min⁻¹), cal sodada, concentraciones de sevoflurano más bajas (0,83 y 1,00 CAM vs 1.5 CAM) y procedimientos más prolongados (13,7 y 12,8 horas vs 8 horas, produjo alteraciones funcionales no significativas de menor magnitud. No se encontraron asociaciones, entre el AUC del compuesto A y las concentraciones plasmáticas máximas de α -GST (P < 0,344); aspartato-transferasa, AST (P < 0,450) y alanina-aminotransferasa, ALT (P < 0,641).⁸⁴

La CAM más alta, utilizada en el estudio de *Eger et al.*⁸⁵, comparada con la observada en los otros dos estudios, produjo una concentración inspirada promedio de compuesto A, 54 % y 95 % más alta. Igualmente, la concentración pico inspiratoria de Compuesto A, fue un 28.5 % y 108 % mayor.

Los siguientes tres estudios, *Obata et al.*⁸⁷, *Goldberg et al.*⁸⁸ y *Ebert et al.*⁸⁹, tuvieron una exposición promedio al compuesto A entre 200 a 300 ppm-h.

Solo el estudio *Goldberg et al.*⁸⁸ mostró alteraciones significativas de los biomarcadores de función renal en los pacientes con exposición al compuesto A, mayor a 240 ppm-h. Sin embargo, en el estudio de *Obata et al.*⁸⁷, la exposición al compuesto A fue mayor, a expensas de duplicar el tiempo anestésico, utilizar una CAM de sevoflurano 80 % menor y emplear la mitad del FGF. Las alteraciones no significativas de los biomarcadores se presentaron igualmente en los tres grupos. Las alteraciones hepáticas se evidenciaron en el grupo de sevoflurano con alto flujo, independientes de las concentraciones de compuesto A.

El estudio de *Goldberg et al.*⁸⁸ fue similar al de *Eger et al.*⁸⁵, pero empleó una presión arterial media mayor (72 \pm 7,2 mmHg vs 57 \pm 3 mmHg) con diferencia de medias significativa de 15 mmHg, IC95 % (9,7 a 20,3 mmHg). Por este motivo, al mejorar la perfusión tisular, la concentración inspirada y la dosis acumulada del compuesto A, como el incremento de los biomarcadores, fueron menores.

En los estudios con exposición promedio al compuesto A entre 100 a 200 ppm-h, solo el estudio de *Eger et al.*⁹¹ mostró alteraciones significativas de los biomarcadores de función renal. Asimismo, el uso de FGF de 2 L min⁻¹, cal baritada y una CAM de 1,5 durante tan solo 4 horas de exposición, produjo una concentración inspirada de Compuesto A mayor, media \pm DE, 42 \pm 2 ppm. *Ebert et al.*⁹³, replicaron el estudio de *Eger et al.*⁹¹, reduciendo el FGF de 2 a 1 L min⁻¹. Contrario a lo esperado, el uso de FBGF produjo una concentración promedio inspirada de compuesto A de 37 \pm 7,8 ppm, menor pero no significativa, además, no produjo alteraciones funcionales renales significativas.

Los estudios de *Bito et al.*⁹⁰, *Kharsch et al.*⁹² y *Bito et al.*⁹⁴ tampoco encontraron alteraciones significativas de los biomarcadores. Emplearon FGF y CAM menores, al

igual que tiempos de exposición más prolongados (6,9; 9,1 y 6,1 horas), respectivamente. *Bito et al.*⁹⁰, inyectaron el sevoflurano líquido en la rama inspiratoria, empleando circuito cerrado con 0,2 L min⁻¹, en anestésias prolongadas. De este modo, una menor concentración espirada de sevoflurano reaccionaba con la cal sodada y la exposición total al compuesto A estimada por el área bajo la curva, fue solo de 180 ppm-hora.

Por último, la segunda parte de la **Tabla 12** muestra los estudios con exposición menor a 100 ppm-h, *Kharasch et al.*⁹⁵, *Groudine et al.*⁹⁶, *Frink et al.*⁹⁷ y *Conzen et al.*⁹⁸ Todos con FBGF (0,8 - 1,0 Lmin⁻¹), concentraciones de 0,77 a 1,10 CAM y duración menor a 4 horas. Ninguno mostró alteraciones significativas, en los biomarcadores y las pruebas de función renal.

El estudio de *Conzen et al.*⁹⁸ se realizó en pacientes con fallo renal (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg dl⁻¹). Los autores concluyeron que, en pacientes con alteración de la función renal es segura la anestesia con sevoflurano empleando FBGF y duración moderada, incluso utilizando cal baritada.

*Mazze et al.*¹⁰⁵ y *Kharsch et al.*⁹², advirtieron que las pruebas de excreción de enzimas no han sido validadas para evaluar la función renal en pacientes quirúrgicos. Afirmaron: “[...] mientras el BUN, la creatinina sérica y la depuración de creatinina estén normales, otras alteraciones son insignificantes”. La presencia de enzimuria no ha sido validada en humanos como indicador de necrosis tubular. La albuminuria sin presencia de proteinuria de bajo peso molecular, es considerada indicador de cambios en la permeabilidad glomerular. En consecuencia, con estos resultados se desconoce la concentración segura de exposición al compuesto A en seres humanos. Este comportamiento en personas se ha explicado por el metabolismo diferente del sevoflurano en ratas. El mecanismo de la nefrotoxicidad del compuesto A se ha dirigido al papel de la vía de la beta-liasa, en la biotransformación del compuesto A, que conjuga la cisteína renal.¹⁰⁶ La diferencia destacada, es que la vía de la beta-liasa es 10 a 30 veces menos activa en seres humanos que en ratas.

Por ello, varias estrategias se han evaluado para reducir la formación de Compuesto A y, por consiguiente, disminuir el supuesto potencial de lesión. En la **Tabla 13** se resume la evidencia de los diferentes absorbentes de CO₂ y otras estrategias que permiten reducir la formación de compuesto A.

Tabla 13.- Compuesto A generado con diferentes absorbentes y FBGF

Estudio	Absorbente CO ₂	CAM-h	Comp A Insp (ppm)	Significación
Frink ⁹⁷	Cal baritada	3,3	20,3 (13,1 - 27,5)	12,1 (5,6 a 18,6) *
	Cal sodada		8,2 (5,9 - 10,5)	
Bito ¹⁰⁷	Cal baritada	10,7	27,9 (25,9 - 29,9)	8,8 (6,0 a 10,8) *
	Cal sodada	11,4	19,5 (17,7 - 21,3)	
Yamakage ¹⁰⁸	Cal sodada		35,4 (27,4- 43,4)	-
	Medisorb®	4,0	8,6 (7,2- 10,0)	26,8 (18,7 a 34,9) *
	Amsorb®		0,4 (0,2- 0,6)	35,0 (27,0 a 43,0) *
Kobayashi ¹⁰⁹	Cal sodada	2,4	23,5 (16,8- 30,2)	-
	Drägersorb Free®	2,7	2,4 (1,7- 3,1)	21,1 (14,4 a 27,8) *
	Amsorb®	2,7	3,1 (2,7- 3,5)	20,4 (13,7 a 27,1) *
Marini ¹¹⁰	Cal sodada		20,4 [14,7-24,1]	-
	Drägersorb Free®	3,1	0,5 [0,5- 0,6]	P < 0,002 *
	Amsorb®		0,1 [0,0- 0,2]	P < 0,002 *
Versichelen ¹¹¹	Sofnolime®	4,0	33,1 (26,6- 39,6)	10,4 (4,93 a 15,9) *
	Cal sodada		22,7 (20,1- 25,3)	
Reichle ¹¹²	Sofnolime®	1,6	19,6 (18,0- 21,2)	7,9 (5,2 a 10,6) *
	Cal sodada	1,5	11,7 (9,1- 14,3)	
Bouche ¹¹³	Sofnolime®	3,0	25,0 [17,0- 33,0]	P < 0,007 *
	Superia®	1,5	0,5 [0,1-0,9]	
Moriwaki ¹¹⁴	Cal sodada	2,8	16,0 (11,8 - 20,2)	-
	Cal sodada usada 6 h	2,5	4,0 (2,5- 5,5)	12,0 (7,8 a 16,3) *
	Cal sodada hidratada	2,6	1,4 (0,6- 2,2)	14,6 (10,4 a 18,8) *
Bito ¹¹⁵	Cal sodada	4,5	13,9 (12,0- 15,8)	12,0 (10,0 a 14,0) *
	Cal sodada hidratada		1,9 (1,5- 2,3)	

Variables cuantitativas expresadas en media (IC95 %) y mediana [IQR].

Significación, expresada como diferencias de medias (IC95%) o valor P < 0,05 *.

Cal baritada, KOH 4,6 % y NaOH 0%. Cal sodada, KOH 1-3 % y NaOH 2-3 %.

Medisorb® Cal sodada baja en potasio y sodio, KOH 0,003 % y NaOH 1,5 %.

Drägersorb Free® Cal sodada sin potasio y baja en sodio, KOH 0,0 % y NaOH 1,5 %.

Sofnolime® Cal sodada sin potasio y alta en sodio, KOH 0,0 % y NaOH 3,0 %.

Amsorb® y Superia® Ambas sin hidróxidos de potasio y sodio, KOH 0 % NaOH 0 %.

Cal sodada hidratada, se le adicionó previo a su uso un 10 % de su peso en agua destilada.

Cal sodada usada 6 h. Utilizada 6 horas con FGF 1,0 L min⁻¹ y flujo de CO₂ 200 mL min⁻¹.

Fuente: autor, con datos de las referencias.

Una de las primeras opciones fue preferir el uso de cal sodada sobre cal baritada. *Frink et al.*⁹⁷, empleando reservorios de cal de 2,0 L, evidenciaron que la concentración inspirada de compuesto A fue menor, significativamente, utilizando cal sodada. De igual forma, las concentraciones pico de compuesto A fueron más bajas y se redujeron después de cuatro horas con cal sodada y cinco horas con cal baritada. *Bito et al.*¹⁰⁷, obtuvieron resultados similares pero en anestias prolongadas.

Los estudios de *Yamakage et al.*¹⁰⁸, *Kobayasi et al.*¹⁰⁹, y *Marini et al.*¹¹⁰, compararon la producción de compuesto A con cal sodada, con la producida por tres absorbentes, cal sodada baja en hidróxido de potasio y sodio (Medisorb®), sin hidróxido de potasio y baja en hidróxido de sodio (Drägersorb Free®), además de cal sodada sin álcalis fuertes (Amsorb®). Tanto la reducción como la eliminación de los dos hidróxidos redujeron de manera significativa la producción de compuesto A. Para la cal baja en potasio y sodio (Medisorb®) la reducción fue de la cuarta parte y para la cal libre de álcalis fuertes (Amsorb®) fue una doceava parte o casi indetectable, menos de 1 ppm de compuesto A.

Sin embargo, el uso de cal sodada sin hidróxido de potasio, pero con contenido de hidróxido de sodio mayor a la cal sodada (Sofnolime®), produjo de modo significativo más compuesto A, que la cal sodada^{111,112} y la cal sodada libre de álcalis fuertes.¹¹³

Los absorbentes libres de álcalis fuertes, Amsorb® y Superia® produjeron niveles insignificantes de compuesto A, incluso con reducción extrema del FGF, FMGF (0,5 L min⁻¹). Al utilizar cloruro de calcio (CaCl₂), sulfato de calcio (CaSO₄) y cloruro de magnesio (MgCl₂), como catalizadores para acelerar la absorción del CO₂, contribuyeron a una disminución muy importante de la producción del compuesto A, comparada con la cal sodada convencional.^{110,113}

La estrategia más sencilla, para reducir de forma considerable la producción de compuesto A con FBGF, ha sido añadir a la cal sodada fresca 10 % de su peso en agua, 100 gramos de agua por 1000 gramos de absorbente.^{114,115} Esta maniobra incrementó el contenido de agua del 20 % al 25 %, además redujo la capacidad de absorción de 188,7 a 162,5 litros de CO₂ por kg de absorbente. La vida útil del kilogramo de cal sodada rehidratada se redujo un 12,4 %, de 25,8 horas a 22,6 horas.¹¹⁵ También, la utilización de cal sodada poco usada redujo hasta 4 veces la formación de compuesto A;¹¹⁴ considerando que la práctica habitual es utilizar la cal sodada hasta su agotamiento, evidenciado por la reinhalación de CO₂ en la capnografía. Al emplear cal sodada fresca, los niveles de exposición al compuesto A pueden ser minimizados en las primeras 6 horas, con la simple maniobra de rehidratar la cal.

Las estaciones de trabajo convencionales han reducido el tamaño del reservorio del absorbente de CO₂, con el objetivo de reducir el volumen interno del circuito respiratorio. *Yamakage et al.*¹¹⁷, empleando FBGF, cal sodada y 1 CAM de sevoflurano, demostraron que el uso de reservorios de absorbentes de 2,7 L (Excel™ 210 SE Datex-Ohmeda, Louisville, EE.UU) y 1,5 L (Cicero™ Dräger, Lübeck, Alemania) incrementaron la producción de compuesto A inspirado hasta 28 y 29 ppm a las dos horas de administración. Por el contrario, utilizando un reservorio más pequeño, 0,7 a 0,9 L, AS-3™ ADU (Datex-Ohmeda, Louisville, EE. UU), la producción de compuesto A fue

menor, 6 ppm ($P < 0,05$). Además, las concentraciones alcanzadas no cambiaron de modo significativo durante 4 horas.

Los tres estudios que encontraron alteraciones funcionales renales significativas, emplearon reservorios de más de 2L. *Eger et al.*^{85,91} llenaron tres cuartas partes de los dos reservorios, cada uno con capacidad para 1,35 L (Ohmeda@ 8000; Ohmeda, Madison, EE.UU). *Goldberg et al.*⁸⁸, utilizaron 2,7 L (Excel™ 210 Ohmeda, Chester, EE.UU).

En resumen, aunque la formación de compuesto A, durante la anestesia con sevoflurano en pacientes quirúrgicos, ha sido evaluada de forma amplia usando marcadores estándar (BUN, creatinina y depuración de creatinina), tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, se ha recurrido a bio-marcadores más sensibles para detectar alteraciones funcionales renales. Las elevaciones de estos marcadores fueron transitorias y no mostraron efectos clínicamente significativos; por otra parte, estas alteraciones no son atribuidas de manera exclusiva al compuesto A. Se han asociado también al uso de altos flujos, bajos flujos con isoflurano, administración concomitante de cefalosporinas y severidad del trauma quirúrgico.

Disponemos de varias estrategias, para reducir la producción de compuesto A con FBGF: reducir la concentración de sevoflurano o CAM empleada de sevoflurano, humidificar la cal sodada fresca, utilizar cal sodada poco usada, cal sodada baja o sin álcalis fuertes, reservorios de absorbente más pequeños y absorbentes basados en hidróxido de litio. Además, cabe recordar que la anestesia inhalatoria actual es balanceada con opioides y relajantes musculares, también es bimodal al asociarse con anestesia regional. Así, empleamos en la práctica diaria dosis Sub-CAM de sevoflurano (0,5 a 0,6 CAM), la mitad o un tercio, de las concentraciones empleadas en los estudios revisados con voluntarios.

1.1.3.3. Regulaciones para el sevoflurano

Aunque la entidad reguladora de los Estados Unidos, FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos)¹¹⁸, no recomienda la administración de sevoflurano con FBGF ($FGF \leq 1 \text{ L min}^{-1}$), no existe tal restricción en la mayoría de los países europeos, incluyendo a España, según ficha técnica del producto.¹¹⁹

La FDA argumenta: “[...] aunque los datos de estudios clínicos controlados a bajos flujos son limitados, los hallazgos obtenidos de estudios en pacientes y animales sugieren que existe un potencial de lesión renal que se presume es debido al Compuesto A”, añade “[...] estudios en animales y humanos demuestran que el sevoflurano administrado durante más de **2 CAM-hora y con FGF de < 2 L/min pueden estar asociados con proteinuria y glucosuria**”. Recomienda: “Aunque no se ha establecido un nivel de exposición al Compuesto A, al que se podría esperar que ocurra

una nefrotoxicidad clínica, es prudente considerar todos los factores que conducen a la exposición al Compuesto A en humanos, en especial la duración de la exposición, el FGF y la concentración de sevoflurano. Durante la anestesia con sevoflurano, el clínico debe ajustar la concentración inspirada y el FGF para minimizar la exposición al Compuesto A. Para minimizar la exposición al Compuesto A, la exposición al sevoflurano **no debe exceder 2 CAM-h a FGF de 1 a <2 L min⁻¹. No se recomienda FGF <1 L/min**".¹¹⁸

Estas restricciones en humanos al FGF < 1 L min⁻¹ y a la exposición no mayor a 2 CAM-h, fueron realizadas por la FDA con base en los tres estudios que encontraron alteraciones funcionales renales significativas, dos de *Eger et al.*^{85,91} y uno de *Goldberg et al.*⁸⁸ (Tabla 12).

Sin embargo, como se muestra la **Tabla 14**, resumen de **Tabla 12**, las alteraciones significativas en los biomarcadores de lesión renal se presentaron en voluntarios anestesiados con FGF de 2 L min⁻¹, utilizando concentraciones altas, 1,5 CAM durante 4 a 8 horas, equivalentes a una exposición al sevoflurano de 6 a 12 CAM-hora, cuando se utiliza 1 CAM. La CAM de 1,5, generó concentraciones inspiradas promedio de compuesto A de 31 a 42 ppm y una exposición promedio al compuesto A, de 168 a 328 ppm-hora.

Tabla 14.- Resumen de los estudios con alteraciones funcionales renales producidas por compuesto A

Característica	Alteraciones significativas	Alteraciones <u>no</u> significativas
Número de estudios	3	12
n	30	334
Tipo de sujetos	Voluntarios	Pacientes (306) Voluntarios (28)
FGF, L min ⁻¹ (n)	2,0 (30)	≤ 1,0 (306), 2,0 (28)
CAM sevoflurano (n)	1,5 (30)	≤ 1,0 (306), 1,5 (28)
Tiempo anestésico (horas)	4 a 8	2 a 17
CAM-hora	6 a 12	3 a 14
Compuesto A inspirado, ppm (n)	31,4 (11); ≥ 40 (19)	≤ 27,0 (306), ≥ 31,4 (15)
AUC Compuesto A (ppm-hora)	168 a 328	44 a 360
Tipo de absorbente (%)	Cal baritada (80 %)	Cal baritada (76 %)
Cantidad de cal utilizada (L)	2,0 a 2,7	2,0 a 2,7
Presión arterial media < 30 % del valor basal	Si (10)	No (334)

Fuente: autor.

Por el contrario, los otros 12 estudios sin alteraciones significativas de los biomarcadores de la **Tabla 12**, se realizaron en 306 pacientes y 28 voluntarios.

En 306 pacientes se utilizó $FGF \leq 1 \text{ L min}^{-1}$ y concentraciones $\leq 1,0 \text{ CAM}$. La duración de los procedimientos mostró un rango más amplio, 2 a 17 horas. Se produjo una exposición promedio al sevoflurano de 2,5 a 13,9 CAM-hora. Se generaron concentraciones inspiradas promedio de compuesto A menores a 30 ppm, con una exposición total promedio al compuesto A, de 44 a 360 ppm-hora.

Como se observa en la **Tabla 12**, la severidad de las alteraciones renales funcionales transitorias, estuvo asociada al uso primordial de concentraciones altas de sevoflurano, más que al FGF empleado.

Estas concentraciones altas, empleadas en solo 3 de 5 estudios, llevaron a una producción promedio de compuesto A inspirado $\geq 31,4 \text{ ppm}$. Las concentraciones de compuesto A, mayores a 40 ppm en solo 4 horas, produjeron alteraciones significativas. Con niveles de 31 ppm se requirieron 8 horas para mostrar el mismo efecto. Por el contrario, concentraciones de compuesto A promedio de 27 ppm mantenidas durante 13,5 horas como en el estudio de *Fukuda et al.*⁸⁴ no mostraron alteraciones significativas de los biomarcadores.

No obstante, las recomendaciones de la FDA¹¹⁸ no han considerado este importante efecto dependiente de la concentración promedio inspirada de compuesto A.

La ficha técnica del sevoflurano en España,¹¹⁹ en su revisión de diciembre del 2018, afirma: “No se conoce el nivel de Compuesto A, que produce toxicidad en humanos”. En cuanto al uso de FBGF, expresa: “Aunque la exposición al sevoflurano, con FBGF es limitada, no hay evidencia de insuficiencia renal inducida por el Compuesto A”.

Por consiguiente, la restricción del uso de FBGF por la FDA, ante las evidencias y las estrategias revisadas en esta tesis, debería ser modificada.

El uso de sevoflurano con FBGF en estaciones de trabajo con reservorios de cal sodada mayores a 1,5 litros, utilizando concentraciones altas, 1,5 CAM (3,0 % espirada), durante 4 horas, equivalente a una exposición de 6 CAM-hora, tendría el riesgo potencial de producir alteraciones funcionales renales transitorias. Para hacer seguro el uso de FBGF, se recomienda utilizar estaciones de trabajo con reservorio de absorbente de 0,7 a 0,9 litros, cal sodada libre o con contenidos bajos de álcalis fuertes, y dosis $\leq 1,0 \text{ CAM}$; en caso de usar cal sodada fresca, esta puede ser rehidratada. Por último, la presión arterial media intraoperatoria no debe oscilar más del 20 % de su valor preoperatorio.

1.1.3.4. Producción de monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO), es un gas incoloro, inodoro, insípido y no irritante, proveniente en su mayoría de la combustión incompleta de material orgánico, ejerce una serie de efectos biológicos, en diferentes tejidos y órganos. En el cerebro, el CO puede potencialmente causar neurotoxicidad o proporcionar neuroprotección

dependiendo del contexto, la duración y la concentración de la exposición. La toxicidad indirecta, es el efecto más reconocido del CO, debido, a la hipoxia tisular bien descrita, que resulta de la exposición a altas concentraciones.¹²⁰ No obstante, a concentraciones bajas, el CO actúa como una molécula de señalización que afecta diversas vías celulares de una forma compleja.¹²¹

En el transcurso de la anestesia general, la exposición al monóxido de carbono (CO), puede resultar de la degradación del anestésico volátil por los absorbentes de CO₂, al igual que por producción endógena de CO.¹²²

Durante mucho tiempo, se ha sabido que los agentes halogenados se descomponen en el circuito respiratorio y que el CO puede formarse por esta degradación, en presencia de absorbentes de CO₂.¹²³

El primer reporte de acumulación de CO en el circuito anestésico se describió en 1965, con niveles tan altos como 810 ppm.¹²⁴ Durante los noventa, más reportes implicaron al enflurano e isoflurano. Se describieron 31 casos de intoxicación intraoperatoria con CO, concentraciones de CO superiores a 1000 ppm y concentraciones de carboxihemoglobina (COHb) del 30 %. Con desflurano, también se describieron intoxicaciones con CO y se midieron concentraciones de COHb del 32 %.¹²⁵ Las intoxicaciones tuvieron en común el haberse presentado en el primer paciente del día lunes, esto se conoce como “síndrome del lunes por la mañana”.¹²⁶ Sucede cuando, desde el viernes anterior, la estación de trabajo se mantiene inadvertidamente con el FGF abierto, mayor a 5 L min⁻¹ por más de 48 horas. Lo anterior, produce el secado del absorbente de CO₂.

Los experimentos *in vitro* demostraron que la cal baritada con humedad menor al 4,8% y la cal sodada con humedad menor al 1,4 %, podría generar cantidades de pequeñas CO. Las cantidades de CO generadas a concentraciones anestésicas equivalentes, fueron en orden decreciente: desflurano ≥ enflurano > isoflurano ≥ halotano = sevoflurano. Los responsables de la degradación anestésica fueron los álcalis fuertes, hidróxido de potasio y de sodio, presentes en los absorbentes de CO₂ convencionales. La degradación fue mayor con cal baritada (4.6 % de KOH) que con cal sodada (2,5 % de KOH).

La producción de grandes cantidades de CO requiere la desecación total del absorbente. Holak *et al.*¹²⁷ encontraron *in vitro*, bajo condiciones extremas, alta generación de CO. Emplearon sevoflurano y cal baritada completamente deshidratada, desecándola durante una semana con FGF >15 L min⁻¹ de O₂. En el grupo control, con cal baritada normal, hidratada un 17 % a 19 % no se produjo CO. En el grupo con desecación parcial durante 66 horas, con un volumen minuto de 5 L min⁻¹ y FGF de 2 L min⁻¹, fue imposible alcanzar 1 CAM. Siendo necesario, incrementar el FGF a 4 L min⁻¹ y ajustar el dial del vaporizador a 5,7 %. El CO medido a la hora, media ± DE, fue 239 ±

103 ppm. Con la cal completamente deshidratada durante una semana, con volumen minuto de 5 L min⁻¹ y utilizando FGF de 4 L min⁻¹, fue necesario ajustar el dial del vaporizador al 6,0 %, para alcanzar 1 CAM. El CO medido a la hora, media ± DE, fue 542 ± 7 ppm. Al incrementar el volumen minuto a 10 L min⁻¹ y el FGF a 6 L min⁻¹, se requirió ajustar el vaporizador a 6,5 % pero a los 50 minutos se produjo una explosión con fuego en el reservorio de cal y la concentración medida de CO fue de 11.000 ppm.

Episodios similares de ignición de sevoflurano con cal baritada deshidratada, se han descrito en dos pacientes: un menor de 3 años sometido a broncoscopia con FGF de 5-6 L min⁻¹ y concentración espirada de 6-7 %. El segundo, un adulto fumador pesado, con síndrome de lunes por la mañana.¹²⁸ Afortunadamente, en el mismo año de los incidentes, 2004, el propio fabricante retiró la cal baritada del mercado. Investigaciones posteriores confirmaron la formación de hidrógeno como combustible de las explosiones.¹²⁹

El mecanismo principal de producción exógena de CO se ilustra en la **Figura 3**.

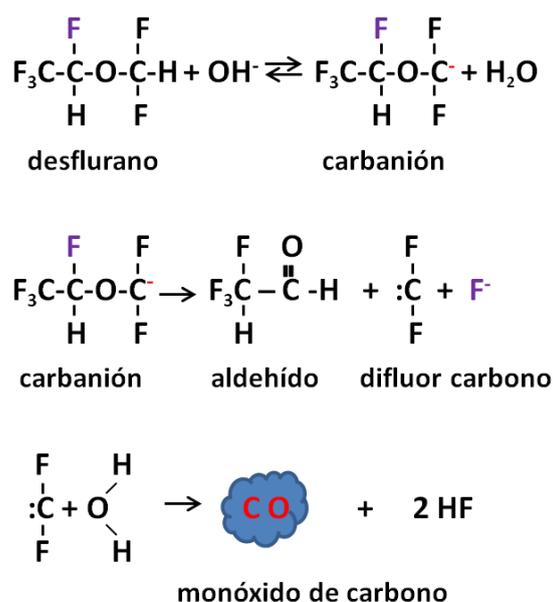


Figura 3.- Producción de monóxido de carbono en el circuito respiratorio

Los halogenados con estructura difluor metil-etil éter (desflurano, enflurano e isoflurano) reaccionan con el grupo hidroxilo del catalizador del absorbente de CO₂, sustrayendo un protón. Este se convierte prontamente en difluor metil-etil-éter-carbanión + agua. Este carbanión en presencia de suficiente agua del absorbente puede recuperar el protón y restaurar el halogenado. Si el absorbente está desecado, el carbanión puede perder el anión halogenado y transformarse en su aldehído y difluor carbono. Después el difluor carbono puede reaccionar con el catalizador (hidróxido) o el agua restante del absorbente y formar monóxido de carbono y fluoruro de hidrógeno. La formación de monóxido de carbono es inversamente proporcional al contenido de agua del absorbente de CO₂.

Fuente: modificado de *Baxter et al.*¹³⁰

Otros factores que influyeron en la producción de CO, fueron: uso de concentraciones anestésicas altas, empleo de mayor cantidad de absorbente, incremento de la

temperatura del absorbente y la producción de CO₂ por el paciente.¹³¹ Se demostró *in vitro*, que la rehidratación de la cal baritada redujo la formación de CO con desflurano, de 2500 ppm a 180 ppm.¹³²

La hemoglobina tiene una afinidad por el CO, unas 240 veces mayor que por el oxígeno. Los niveles elevados de COHb desplazan la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina hacia la izquierda, al igual que disminuyen la capacidad de entrega de oxígeno a nivel tisular. Así, la intoxicación por CO se expresa como resultado de la hipoxia celular, causa síntomas como náuseas, vómitos y letargo; síntomas ocultos durante el mantenimiento e inespecíficos de la educación anestésica. Por consiguiente, sin poder monitorizar la concentración espirada de CO, se debe tener un alto índice de sospecha de esta intoxicación y medir los niveles de COHb. Niveles de COHb superiores del 10 al 20 %, se relacionaron con signos clínicos de intoxicación por CO. La cantidad de COHb formada, dependerá de la concentración inspirada de CO y la duración de la exposición. La exposición medio ambiental a concentraciones de CO > 120 ppm durante 4 horas, puede ser asintomática sin generar hipoxia tisular. Concentraciones de CO superiores a 200 ppm, provocan toxicidad. Concentraciones >800 ppm, pueden generar niveles de COHb > 60 %, es posible que causen rápidamente la muerte (Tabla 15).

Tabla 15.- Niveles de exposición y efectos por monóxido de carbono

Niveles	CO (ppm)	COHb %	Efectos
VLA-ED [®]	20 -50	-	Ninguno.
VLA-EC [®]	100	-	Ninguno durante 4 horas.
VLA	600 - 700	-	Inespecíficos a la hora.
peligroso	800 - 1200	10-13	Inespecíficos a los 30 minutos.
VLA alerta	1500	13-20 35	Inespecíficos a los 10 minutos. Destreza manual afectada.
VLA tóxico	4000	40 >60	Confusión mental y falta de coordinación. Mortal a la hora.

CO, monóxido de carbono. COHb, carboxi-hemoglobina. VLA, Valor límite ambiental. VLA-ED[®], de exposición diaria (8 horas) o semanal (40 horas). VLA-EC[®], de exposición corta (15 min).

Fuentes: modificado del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH)¹³³ y el Instituto de Seguridad y Salud Ocupacional del Seguro Social Alemán⁷³.

*Coppens et al.*¹²³, hicieron varias recomendaciones para evitar el desecado del absorbente de CO₂: “[...]cerrar completamente el FGF al finalizar la anestesia, cambiar semanalmente el absorbente de CO₂ independiente del estado del indicador de color y remplazarlo siempre, si la estación de trabajo no se ha utilizado durante algún tiempo”. El lavado del circuito respiratorio con FGF alto antes de su uso, no

impedirá la exposición al CO. Si el flujo de gas no se ha cerrado durante la noche o el fin de semana, el absorbente debe ser reemplazado. Si se observa un exceso de calor en el reservorio de cal, o no se alcanza la concentración espirada deseada, el absorbente debe ser reemplazado. Se deben medir los niveles de COHb mediante gasometría, para detectar la exposición al CO en cirugías prolongadas y en pacientes con producción endógena incrementada. También, el uso de técnicas de anestesia con FBGF preserva la humedad en el circuito y, por consiguiente, el agua contenida en el absorbente de CO₂.

A las anteriores consideraciones, habrá que sumar la producción endógena de CO. El CO es producido de manera natural, durante el catabolismo del grupo hemo por la enzima hemo-oxigenasa, localizada en hígado, bazo, riñón, sistema nervioso central y sistema retículo endotelial.¹³⁴ Después de su formación, el CO es ligado a la hemoglobina como COHb y eliminado por vía pulmonar. La producción endógena de CO es aproximadamente 0,5 % de COHb, sus niveles son considerados normales hasta 3 % de COHb, en población urbana no fumadora.

En algunas condiciones clínicas, la producción endógena de CO puede estar incrementada en enfermedades con alto recambio del grupo hemo, como hemólisis de origen autoinmune y anemia de células falciformes. También, cuando aumenta la actividad de la enzima hemo-oxigenasa por incremento de la degradación del grupo hemo en: trauma, sepsis, choque y transfusión masiva de sangre homóloga. Una producción endógena considerable de CO asociada al uso de FBGF, podría acumular potencialmente CO en el circuito respiratorio. No obstante, el uso de 1 CAM de desflurano con FMGF (0,5 L min⁻¹) y cal sodada fresca durante 6 horas, generó concentraciones inspiradas de COHb inferiores a 1,5 %, en cirugía robótica laparoscópica prolongada.¹³⁵

1.1.3.5. Beneficios del monóxido de carbono

Sin embargo, el CO a dosis bajas o subtóxicas, funciona como una molécula de señalización molecular. La neurotoxicidad inducida en cerebros inmaduros por la anestesia, puede ser el resultado de la activación de la vía de la apoptosis mitocondrial asociada al estrés oxidativo.

La desregulación de la citocromo oxidasa, la oxidasa terminal de la cadena de transporte de electrones, puede dar lugar a la formación de especies reactivas de oxígeno.¹³⁶ Las dosis bajas de CO, se dirigen a la actividad de la peroxidasa del citocromo C y modula la actividad de la citocromo oxidasa en el cerebro en desarrollo durante la exposición a la anestesia. Dependiendo de la concentración de CO, la exposición combinada con un agente volátil, puede prevenir el estrés oxidativo

mediado por la anestesia en las mitocondrias del cerebro anterior e inhibir el citocromo C. Limitando de este modo, la generación de radicales libres y bloqueando la activación de la vía intrínseca de la apoptosis.¹²¹ En trabajos experimentales con ratones recién nacidos, las exposiciones a concentraciones bajas de CO, limitaron la apoptosis neuronal inducida por isoflurano, vía inhibición de la citocromo c peroxidasa, de una manera dependiente de la dosis y moduló el estrés oxidativo dentro de las mitocondrias del prosencéfalo.¹³⁷

A nivel experimental, la inhalación de dosis bajas de CO, 250 ppm durante 8 horas, producido endógenamente por el sistema hemo-oxigenasa, funcionó como un gas transmisor protector de tejidos. Además, el tratamiento con dosis bajas de CO ejerció efectos protectores contra lesiones por isquemia y reperfusión, disminuyendo la interacción leucocito-plaquetas y los niveles de potentes mediadores lipídicos proinflamatorios.¹³⁸

Estos efectos mediados por CO podrían tener implicaciones para mejorar la técnica de anestesia de FBGF en pacientes pediátricos, buscando prevenir el estrés oxidativo inducido por la anestesia.¹³⁹

Como tal, las dosis bajas de CO están siendo investigadas, como una nueva terapia en una variedad de procesos patológicos. Debido a que los pacientes suelen inspirar bajas concentraciones de CO durante el uso de FBGF, los efectos beneficiosos del CO pueden ser clínicamente relevantes en el perioperatorio, además es posible que tengan un potencial terapéutico.

Los nuevos absorbentes de CO₂, libres de álcalis fuertes, pueden generar aproximadamente la décima parte de CO que los absorbentes convencionales. Sin embargo, está descrito que los absorbentes que contienen calcio, incluso pueden producir CO cuando están desecados, situación no descrita con los absorbentes que contienen solo litio.¹²⁰

1.2. FARMACOCINÉTICA DEL SEVOFLURANO

1.2.1. Generalidades

El sevoflurano, con fórmula molecular, $C_4H_3F_7O$, fluorometil 2,2,2-trifluoro-1 (trifluorometil) etil éter, es un líquido claro, incoloro, volátil y no inflamable con un olor no pungente. Fue sintetizado a principios de los años setenta, pero debido a su síntesis onerosa y la preocupación inicial por los aparentes efectos nefrotóxicos, fue aprobado para uso clínico hasta comienzos de los noventa. La **Tabla 16** muestra un comparativo de las propiedades físico-químicas de los halogenados y el N_2O .

Tabla 16.- Propiedades físico-químicas de los anestésicos inhalatorios

Propiedad	Sevoflurano	Desflurano	Isoflurano	N_2O
Peso molecular	200,1	168,0	184,5	44
Densidad a 20°C (g mL ⁻¹) ^a	1,5203	1,4651	1,5019	-
Punto de ebullición (°C)	59	24	49	-88
Presión de vapor a 20°C (mm Hg)	157	669	238	38.770
CAM ^b , 40 años (%), a nivel del mar	1,8 - 2,1	6,0 - 6,6	1,17	104
Metabolitos (%)	2 - 5	0,02	0,2	-
Coefficientes de partición (λ)				
λ agua / gas ^c	0,37	0,225	0,55	0,47
λ aceite / gas ^c	47,0	18,5	89,6	1,4
λ aceite / agua ^c	127,0	79,5	168,0	3,0
λ sangre / gas ^c	0,65 ± 0,4	0,47 ± 0,5	1,40 ± 0,1	0,44 ± 0,2
λ cerebro / sangre ^d	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,1
λ corazón / sangre ^d	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,2	-
λ hígado / sangre ^d	1,9 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,8 ± 0,2	-
λ riñón / sangre ^d	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	-
λ músculo / sangre ^d	3,1 ± 1,1	2,0 ± 0,6	2,9 ± 1,1	1,2
λ grasa / sangre ^d	48 ± 6	27 ± 3	45 ± 6	2,3

^a Densidades según *Laster et al.*⁵⁵

^b CAM, concentración alveolar mínima.

^c Según *Levitt*.¹⁴⁰

^d Según *Yasuda et al.*¹⁴¹

Fuente: modificado de las referencias.

Como muestra la tabla anterior, el sevoflurano es estable a temperatura ambiente por su baja presión de vapor y alto punto de ebullición. Por lo tanto, en contraste con el desflurano, puede ser fácilmente inyectado con jeringa infusora en el circuito

respiratorio. Entre los dispositivos que permiten la inyección directa del sevoflurano líquido en el circuito respiratorio, tenemos la AnaConDa®, *Anesthetic Conserving Device* (Hudson RCI, Upplands Väsby, Suecia), utilizada desde hace 20 años para sedación inhalatoria en reanimación y cuidados intensivos¹⁴², así como el TCI sevoflurano© utilizado en esta tesis.

El sevoflurano, puede ser administrado en una estación de trabajo convencional prescindiendo del vaporizador externo. Para realizarlo, de manera segura y eficaz, es necesario conocer la farmacocinética de los agentes inhalatorios. Desde hace más de un siglo diferentes modelos farmacocinéticos han permitido comprender, la absorción (captación), la distribución, el metabolismo y la eliminación de los gases medicinales.

Dado que los halogenados utilizados en la actualidad se eliminan primordialmente por vía pulmonar y tienen un escaso metabolismo, describiremos en principio los procesos de absorción y distribución.

1.2.2. Absorción y distribución

La teoría de la absorción y distribución de los gases anestésicos, fue propuesta de forma magistral por *Ketty*¹⁴³, se fundamentó en la descripción de la farmacocinética de los gases inertes. Los halogenados actuales, en su mayoría no sufren cambios en su estructura química, durante el paso a través de los tejidos, por este motivo, estos fenómenos pueden ser explicados por leyes físicas. Según la ley de Henry, la cantidad de gas que se solubiliza en la sangre y en los tejidos está en relación directa con su presión parcial. La presión parcial de un gas expresa su fuerza termodinámica, que lo mueve dentro de un sistema. Es proporcional a su fracción molar, lo que equivale a una medida de su concentración. La transferencia del halogenado, desde el alvéolo hasta el sitio de acción neuronal, es gobernada por cambios de gradientes de su presión parcial. Desde entonces, se ha asumido que la presión parcial en el alvéolo se equilibra con la presión parcial en el capilar pulmonar.¹⁴⁴ En consecuencia, el gas al final de la espiración proporciona una muestra representativa de la concentración sanguínea. Además, se ha aceptado que la presión parcial del gas se equilibra entre la sangre y los tejidos durante su tránsito capilar.

Para describir la farmacocinética de los anestésicos volátiles existen tres aproximaciones aceptadas: modelos basados en la fisiología, modelos compartimentales mamilares y modelos empíricos.

Tradicionalmente, el estudio de la farmacocinética de los anestésicos volátiles se ha descrito utilizando modelos basados en conceptos fisiológicos. Empleando compartimentos relacionados con volúmenes de órganos o tejidos, con sus correspondientes flujos sanguíneos y coeficientes de partición o distribución del

halogenado en sangre y tejidos.¹⁴⁵ Los modelos con base en la fisiología son la conceptualización más objetiva de la cinética de los halogenados, ya que los parámetros se relacionan de forma directa con la fisiología, la anatomía y la bioquímica.

Los modelos compartimentales, se enuncian sobre la estructura de un número mínimo de compartimentos, habitualmente dos o tres, que se ajustan de manera apropiada a los datos observados. Por lo general, estos compartimentos no tienen equivalentes anatómicos.

Los modelos farmacocinéticos empíricos se estiman ajustando los datos experimentales, como concentraciones del fármaco a una ecuación exponencial. La función matemática, depende en gran parte de la calidad de los datos.

1.2.3. Modelos farmacocinéticos basados en la fisiología

Como lo mencionan *Kety*¹⁴³ y *Lowe*⁶⁰, “[...] fueron Züntz a finales del siglo XIX y von Schortter a principios del siglo XX, quienes describieron la absorción (captación), exponencial del nitrógeno en los pulmones y el cuerpo”. Debido a la menor solubilidad del nitrógeno en sangre, asumieron un equilibrio casi instantáneo entre las concentraciones alveolares y arteriales. *Mapleson*¹⁴⁶ y *Lowe*¹⁴⁷, retomaron estos conceptos para describir la farmacocinética de los halogenados.

Cuando el agente volátil se introduce a una presión parcial constante, los tejidos corporales no alcanzan de manera repentina la misma presión parcial. Cada agente, según sus propiedades y características de los tejidos, es captado a velocidades desiguales. Consecuentemente, los compartimentos tisulares se saturan con diferentes retrasos.

Por medio de la ventilación pulmonar, el gas inspirado es captado y diluido en la capacidad funcional residual, CFR. Rápidamente, llega a la membrana alveolar y por difusión entra en equilibrio con la sangre pulmonar, luego es distribuido de manera proporcional al flujo sanguíneo que recibe cada tejido. La sangre venosa de todos los tejidos retorna al pulmón con alguna fracción del gas inspirado, contribuyendo al proceso de equilibrio en el alvéolo.

Aunque la secuencia de eventos es obvia, se han propuesto varios modelos fisiológicos con diferente complejidad. La utilidad y la aplicabilidad de cualquier modelo, depende de forma inversa del número de simplificaciones introducidas.

1.2.4. Constante de tiempo de un compartimento

Cuando un anestésico es administrado a un órgano, a un flujo y una concentración constante, la captación tisular puede ser descrita como una función del tiempo. El término “constante de tiempo de intercambio” representado por la letra τ (τ), expresa el retraso con el que se satura o llena un compartimento. τ es directamente proporcional al volumen del compartimento, o tejido, V_i , al coeficiente de partición tejido/sangre, $\lambda_{T/S}$, e inversamente proporcional al flujo que lo perfunde, Q_i .

$$\tau = \frac{V_i \times \lambda_{T/S}}{Q_i}$$

Por ejemplo, calculemos la constante de tiempo (τ) de saturación del tejido cerebral para el sevoflurano en un paciente de 70 kg. Volumen cerebral, 2,1 % del peso corporal, coeficiente de partición tejido/sangre, $\lambda_{T/S}$, 1,7 y flujo sanguíneo cerebral, FSC ($0,56 \text{ L min}^{-1} \times \text{L tejido}$).¹⁴⁸

$$\tau_{\text{cerebral}} = \frac{\text{Vol Cerebral} \times \lambda_{T/S}}{\text{FSC}} \approx \frac{1,47 \text{ L} \times 1,7}{0,823 \text{ L min}^{-1}} \approx 3,04 \text{ min}$$

La saturación cerebral con sevoflurano será del 63,2 %, 86,5 % y 95 % en 1τ (3,04 min), 2τ (6,07 min) y 3τ (9,11 min) respectivamente (Figura 4).

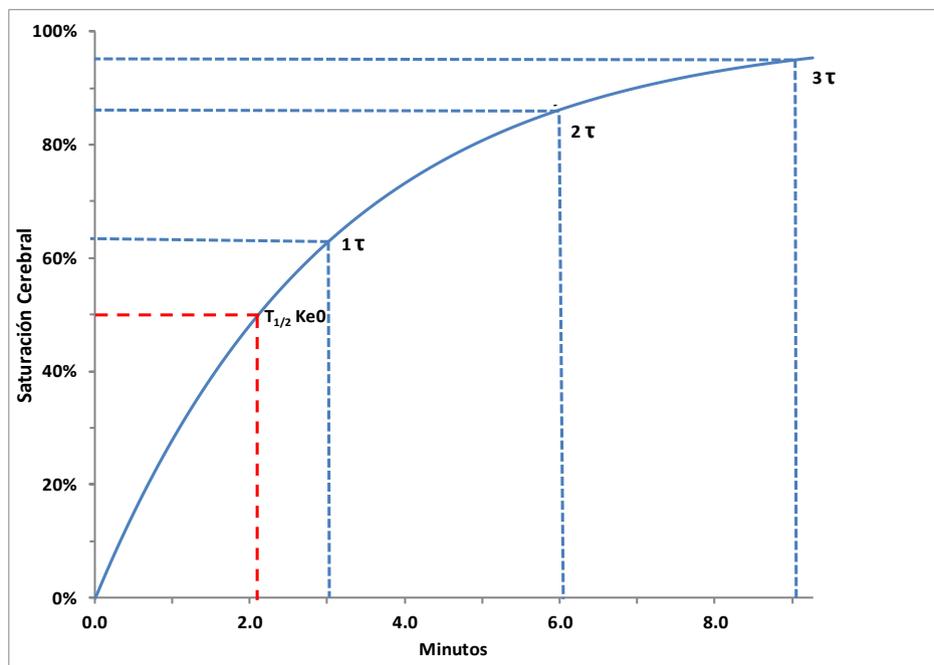


Figura 4.- Porcentaje de saturación cerebral con sevoflurano

Incremento de la saturación cerebral, como múltiplos de la constante tau (τ)= 3,04 min.

Tiempo de vida media de Ke0 , $t_{1/2}(\text{ke0})$.

El llenado sigue la expresión exponencial negativa:

$$\text{Conc}_{\text{cerebral}} = \text{Conc}_{\text{arterial}} \times (1 - e^{-(t/\tau)})$$

Fuente: autor.

1.2.5. Constante de equilibrio del sitio efecto

El sitio efecto hipnótico para los halogenados se halla en el tejido cerebral. Para *Lerou et al.*¹⁴⁹ la constante de velocidad de equilibrio del sitio efecto K_{e0} , es reciproca a la constante de tiempo τ del tejido cerebral.

$$K_{e0} = \frac{1}{\tau} \approx \frac{1}{3,04 \text{ min}} \approx 0,33 \text{ min}^{-1}$$

Una pequeña K_{e0} representa un mayor retraso entre la dosis anestésica y un efecto.

El tiempo de vida media de la K_{e0} , $t_{1/2}(k_{e0})$ es el tiempo necesario para que la concentración en el sitio del efecto alcance el 50 % de la concentración arterial, cuando esta se mantiene constante. La relación entre $t_{1/2}(k_{e0})$ y K_{e0} es:

$$t_{1/2}(k_{e0}) = \frac{\text{Ln}(2)}{K_{e0}} \approx \frac{0,693}{0,33 \text{ min}^{-1}} \approx 2,10 \text{ min}$$

Esta estimación de la $T_{1/2} K_{e0}$, se muestra en la **Figura 4**, es simple y definida por las leyes matemáticas de llenado y lavado del compartimento cerebral. Como la K_{e0} es el vínculo entre la farmacocinética y la farmacodinamia, existen diferentes estimaciones de su valor para diferentes efectos.

1.2.6. Velocidad o tasa de captación anestésica

El estudio de la captación anestésica ha tenido dos enfoques, diferenciados por el sitio donde se admite que ocurre la absorción. La diferencia fundamental ha sido considerar el llenado del compartimento alveolar, como componente de la captación corporal total. Si lo excluimos, consideraríamos a la capacidad funcional residual como una extensión del circuito respiratorio; por tanto, la absorción ocurriría a partir de la membrana alveolo capilar.¹⁵⁰

En el enfoque clásico, las determinaciones de la tasa o la velocidad de captación corporal total, han incluido el llenado de la capacidad funcional residual. Para estimar la absorción se han utilizado las concentraciones anestésicas medidas en la boquilla o la “pieza en y” del circuito respiratorio.

Como lo enunció *Mapleson*¹⁴⁶, la velocidad de captación corporal total del agente inhalatorio se expresa por:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \dot{V}_A (C_I - C_A)$$

Donde M es la cantidad de gas, \dot{V}_A es la ventilación alveolar, la cual ingresa al pulmón una concentración inspirada, C_I , y deja al final de la espiración una concentración alveolar C_A del agente.

La velocidad de captación de un compartimento o tejido i está dada por:

$$\frac{\partial M_i}{\partial t} = \dot{Q}_i \lambda_{s/g} (C_a - C_{vi})$$

Donde \dot{Q}_i es el flujo sanguíneo al compartimento i , C_a es la concentración con la cual la sangre arterial está en equilibrio y C_{vi} la concentración de la sangre venosa en equilibrio con el compartimento i .

La velocidad a la cual cada agente, satura la capacidad de almacenamiento de tejido depende de:

Concentración arterial (C_a) = concentración alveolar (C_A) \times $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ ($\lambda_{s/g}$).

Gasto cardíaco y su distribución a cada tejido (\dot{Q}_i).

Volumen del tejido (V_i) y la solubilidad del anestésico en cada tejido (λ_i).

Cuando la C_a alcanza el estado de equilibrio, la *velocidad de captación anestésica* de cada tejido \dot{U}_i , puede ser calculada utilizando la ecuación exponencial de captación:

$$\dot{U}_i = C_a \times \dot{Q}_i \times e^{-\frac{\dot{Q}_i}{V_i \times \lambda_i} \times t}$$

Sabiendo que el término $\frac{\dot{Q}_i}{V_i \times \lambda_i}$ es una constante, podemos enunciar la ecuación así:

$$\dot{U}_i = C_a \times \dot{Q}_i \times e^{-k \times t}$$

La constante de velocidad k , es inversa a la *constante de tiempo de intercambio* de un órgano, τ (tau). Pudiendo expresarse también como:

$$\dot{U}_i = C_a \times \dot{Q}_i \times e^{-t/\tau}$$

1.2.7. Captación total de halogenado

Según *Ketty*¹⁴³ la cantidad de gas acumulada en un compartimento o tejido, M_i se obtiene multiplicando el volumen del tejido, V_i por la concentración en el tejido, C_i :

$$M_i = V_i C_i = V_i \lambda_i C_a \times (1 - e^{-k_i t})$$

La cantidad total de gas en el cuerpo, M sería:

$$\begin{aligned} M &= C_a [V_1 \lambda_1 (1 - e^{-k_1 t}) + V_2 \lambda_2 (1 - e^{-k_2 t}) + \dots + V_n \lambda_n (1 - e^{-k_n t})] \\ &= M_{\infty 1} (1 - e^{-k_1 t}) + M_{\infty 2} (1 - e^{-k_2 t}) + \dots + M_{\infty n} (1 - e^{-k_n t}) \end{aligned}$$

Donde $M_{\infty i}$ es la cantidad de gas inerte en cada tejido, con saturación completa, $= C_a V_i \lambda_i$.

Como apreciamos, la captación total es la sumatoria de la absorción mono exponencial de n compartimentos. A partir de este enfoque se construyeron los primeros modelos¹⁴⁶, así como los programas de simulación que han explicado la captación de los halogenados.

*Davis y Mapleson*¹⁴⁵, además, consideraron que el volumen del gas M_i , disuelto en un compartimento i , incluye la sangre que perfunde el compartimento y está en equilibrio con la concentración del gas en el tejido.

Por consiguiente, el volumen del gas o el vapor M_i , disuelto en el compartimento i estaría dado por:

$$M_i = (V_i \lambda_{i/g} + Q_i \lambda_{s/g}) C_i$$

Donde V_i es el volumen de tejido en el compartimento, $\lambda_{i/g}$ coeficiente de partición tejido/gas, Q_i es el volumen de sangre que está en equilibrio con el tejido y C_i es la concentración del agente en la fase gaseosa, con la cual el tejido está en equilibrio. Al incluir el volumen sanguíneo que perfunde cada tejido, añadieron complejidad a su modelo. Para ello, realizaron estimaciones del volumen sanguíneo del tejido utilizando la densidad de capilares por gramo de tejido. Con base en sus evaluaciones de la perfusión, después agruparon los tejidos y los órganos en grupos: grupo de órganos bien perfundidos, pulmones y vísceras; grupo muscular; tejido graso y grupo de tejidos poco perfundidos como el tejido conectivo.

Mapleson¹⁵¹ también incorporó los “tiempos de circulación”, estos representan el retraso que tiene la sangre en llegar a los diferentes órganos. Estimó 18,7 segundos para corazón, cerebro, riñón y circulación arterial del hígado; 67 segundos para la circulación portal y 110 segundos para el músculo y la grasa. Estos tiempos fueron importantes para las estimaciones durante los primeros minutos de la inducción o educación, con agentes halogenados más solubles que ya no son empleados en la práctica clínica.

El volumen del agente contenido en el compartimento pulmonar fue definido por Kety¹⁴³ como:

$$M_A = C_A * V_{Distribución\ pulmonar}$$

$$M_A = C_A (Vol_A + Vol_p \lambda_{p/s} + \dot{Q}_p \lambda_{s/g})$$

Donde C_A , fracción anestésica de concentración alveolar; Vol_A , “volumen de gas alveolar medio inspiratorio” ($CFR + \frac{1}{2}$ Volumen corriente); Vol_p , volumen del parénquima pulmonar, en equilibrio con el gas en el alvéolo; $\lambda_{p/s}$, coeficiente de partición pulmón/gas y \dot{Q}_p el volumen de sangre pulmonar, en equilibrio con el gas en el alvéolo.

Con base en esta perspectiva, la mayoría de los modelos, han considerado saturar todo el gas alveolar, junto con la cantidad de gas que se disuelve en el parénquima pulmonar y la sangre arterial que entra en contacto con el gas alveolar.

Este volumen de distribución, es conocido en la actualidad como “Volumen Efectivo Pulmonar”, $V_{Efec\ Pul}$.¹⁵²

$$V_{Efec\ Pul} = CFR + \frac{1}{2}V_t + Vol_p \lambda_{p/s} + V_{art} \lambda_{s/g}$$

En esta ecuación, el volumen de sangre arterial, V_{art} ha remplazado el \dot{Q}_p .

El volumen del tejido pulmonar, V_p y el volumen de sangre arterial en el compartimento pulmonar, V_{art} , son cerca de 0,5 L y 1,0 L, respectivamente.

Las diferencias entre los modelos incluyen: el número de compartimentos, la distribución del flujo sanguíneo y los coeficientes de partición empleados. Además, utilizan reducciones del gasto cardíaco, e incrementos del corto circuito sanguíneo pulmonar, ocasionados por la anestesia general.

Por ejemplo, *Lerou et al.*¹⁵³, en su modelo predictivo, ajustan la CFR a la edad, la talla, y el género, adicionan una reducción del 35 % de la CFR por la posición en decúbito del paciente anestesiado. A su vez, utilizan las correcciones de gases secos a temperatura ambiente (ATDS), a gases saturados por vapor de agua y a temperatura corporal (BTPS).

1.2.8. Modelo de la raíz cuadrada del tiempo

En 1954, *Severinghaus* describió como la captación de N_2O es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.¹⁵⁴ De manera similar en 1972, *Lowe*¹⁴⁷ propuso su modelo de captación y distribución para metoxiflurano en circuito cerrado. Más adelante, *Lowe y Ernst*⁶⁰, emplearon un modelo de 10 compartimentos tisulares con sus correspondientes flujos sanguíneos y coeficientes de partición, para estimar, entre otros, la captación corporal total de halotano, enflurano e isoflurano. Simplificaron la captación total, al evidenciar como esta disminuye inversamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de administración. Además, propusieron la dosificación del anestésico líquido inyectado, como bolos en la rama espiratoria del circuito anestésico.

La dosis inicial debería saturar el circuito respiratorio y la capacidad funcional residual con la concentración alveolar calculada. Estimaron la dosis de purga, DP del volumen del sistema circuito- pulmón, así:

$$DP_{ml\ vapor} = Conc_{alv\ calculada} \times (Vol\ circuito_{(30\ a\ 60\ dL)} + CFR_{(0,3\ dL * Peso)})$$

Esta dosis, se expresa como mililitros de vapor, en consecuencia, debe ser dividida entre los mililitros de vapor, que genera un mililitro del líquido anestésico (Tabla 4).

La dosis-unidad, DU , o dosis arterial, son los mililitros de vapor anestésico captados por el paciente durante el primer minuto. Para su estimación, se integró la velocidad de captación durante el primer minuto. Resultando la dosis acumulada en ese tiempo:

$$\int_0^t (Conc_{Alv} \times \lambda_{s/g} \times \dot{Q}_c \times t^{-1/2}) dt = 2 \times Conc_{Alv} \times \lambda_{s/g} \times \dot{Q}_c \times t^{1/2} + C$$

El gasto cardíaco, fue estimado por alometría con base al número de Brody¹⁵⁵ :

$$\dot{Q}_c = 2\ Peso^{3/4} (dL\ min^{-1})$$

Para el minuto 1, la ecuación se simplificó a:

$$DU = 2 \times Conc_{Alv} \times \lambda_{s/g} \times \dot{Q}_c$$

Esta dosis-unidad se administra en bolos al minuto 0, 1, 4, 9, 16, 25 [...], hasta la segunda hora o minuto 121. La dosis de purga, DP, se administra junto con la dosis unidad inicial.

La **Figura 5** ilustra una simulación con este modelo, conocido también como anestesia cuantitativa.

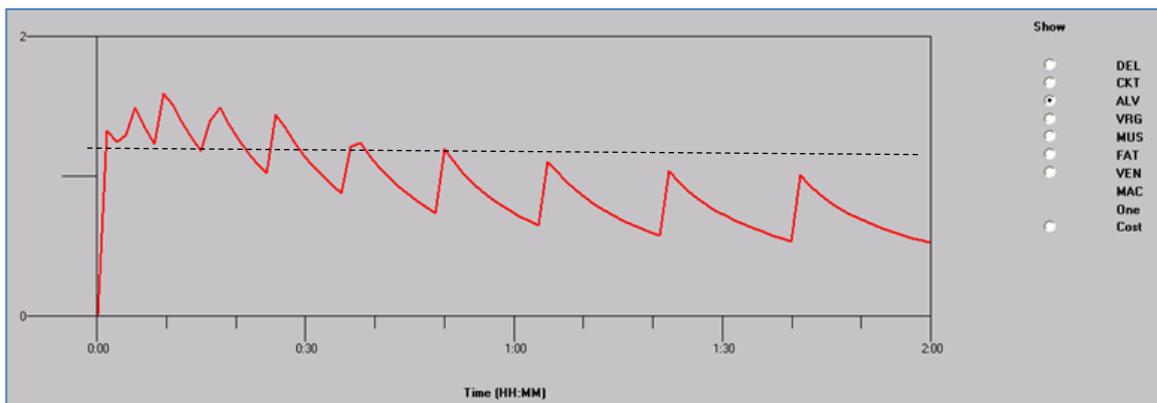


Figura 5.- Simulación de anestesia cuantitativa

Paciente de 75 kg, volumen del circuito 8,0 L y CFR 2,5 L. Concentración alveolar objetivo de sevoflurano 1,3 CAM (2,67 %), línea punteada. Dosis de Purga de 0,88 mL. Dosis Unidad de 1,03 mL. Se aprecia el efecto de picos y valles por la administración de bolos, en la concentración alveolar (línea roja).

Hay sobredosificación en los primeros 20 minutos. Desde el minuto 40 hay infradosificación, no se alcanza la concentración alveolar objetivo.

Fuente: simulación realizada con el programa Gas Man®.⁵⁶

La imprecisión del modelo hizo obligatoria la monitorización de la concentración espirada del halogenado. La compensación de la infradosificación, se ha suplido anticipando el siguiente bolo. Se ha demostrado la inexactitud de este modelo tanto para isoflurano¹⁵⁶ como sevoflurano.^{157, 12}

1.2.9. Modelos fisiológicos de captación y distribución

Con las ecuaciones descritas de velocidad de captación y captación acumulada, se han desarrollado los modelos y programas farmacocinéticos basados en la fisiología. Los compartimentos tisulares, estimados en la mayoría de ellos, reflejan la composición corporal del paciente no obeso o con peso ideal. La **Tabla 17**, muestra los compartimentos utilizados por varios modelos, expresados como porcentaje del peso o volumen corporal total.

Tabla 17.- Compartimentos tisulares según modelo fisiológico de captación

Compartimento	PkQuest © ^a % Vol	PkQuest © ^a % Peso	Kennedy ^b % Vol	Lowe ^c % Vol	Gas Man® ^d % Vol
Venoso	6,1	6,4	–	7,0	1,7
Arterial	1,7	1,8	–	–	–
Pulmonar	0,8	0,8	8,6	0,8	–
Cardíaco	0,5	0,5	0,4	0,4	–
Cerebral	2,0	2,1	2,0	2,1	11,3
Renal	0,4	0,5	0,5	0,4	–
Hepático	2,6	2,7	–	–	–
Portal	2,1	2,2	5,6	5,7	–
Muscular	37,2	38,9	43,2	42,6	57,4
Cutáneo	3,7	3,9	–	–	–
Tendinoso	4,3	4,5	–	–	–
“Otros”	8,0	8,3	10,2	26,0	–
Óseo	5,7	6,0	–	–	–
Adiposo 1	12,4	10,7	–	–	–
Adiposo 2	12,4	10,7	18,3	15,0	25,2
Total	100,0	100,0	86,0	100,0	95,6

^a Según el programa PKQuest©¹⁴⁰, simulación para un varón de 40 años, 70 kg y 170 cm.

^b Según *Kennedy et al.*¹⁵², el compartimento pulmonar incluye el volumen venoso y arterial.

^c Según *Lowe et al.*⁶⁰, compartimentos utilizados en el modelo de captación de la raíz cuadrada del tiempo.

^d Según el programa Gas Man®⁵⁶, simulación realizada para un varón de 40 años, 70 kg y 170 cm.

Fuente: autor.

El programa PKQuest©¹⁴⁰ es una aplicación farmacocinética basada en modelos fisiológicos, incorpora estimaciones del porcentaje de grasa corporal basadas en datos reales, ajustados por edad, género, IMC y raza.^{158, 159}

El modelo de *Lowe et al.*⁶⁰, se publicó simulando un paciente varón de 100 kg, con un porcentaje de grasa corporal del 15 %.

El programa de simulación Gas Man®⁵⁶, agrupa los compartimentos en: grupo de tejidos ricamente vascularizados (conformado por las vísceras), músculo, grupo de

tejidos pobremente vascularizados (tejido conectivo y óseo), tejido adiposo y compartimento venoso.

La **Tabla 18** muestra el porcentaje de flujo sanguíneo que perfunde cada compartimento según el modelo utilizado.

Tabla 18.- Distribución porcentual del gasto cardíaco según modelo fisiológico

Compartimento	PkQuest © ^a	Kennedy ^b	Lowe ^c	Gas Man® ^d
Sanguíneo	–	–	100,0	–
Pulmonar	95,6	83,8	100,0	100,0
Cardíaco	4,6	3,7	4,8	
Cerebral	13,7	12,3	15,9	
Renal	21,6	21,4	25,4	76,0
Hepático	7,9			
Portal	19,6	24,3	30,2	
Muscular	10,2	10,5	12,7	18,0
Cutáneo	4,5			
Tendinoso	0,5	6,9	6,4	–
“Otros”	1,9			
Adiposo 1	9,2			
Adiposo 2	1,8	4,7	4,8	6,0
Cortocircuito	4,4	16,0	–	–
Total	100,0	99,8	100,0	100,0

^a Según el programa PkQuest©¹⁴⁰, simulación para un varón de 40 años, 70 kg y 170 cm.

^b Según *Kennedy et al.*¹⁵², gasto cardíaco = 0,2x Peso^{0,75} (L min⁻¹), reducción del 20 % por efecto anestésico.

^c Según *Lowe et al.*⁶⁰, la perfusión del compartimento pulmonar solo incluye el parénquima.

^d Según el programa Gas Man®⁵⁶, Simulación realizada para un varón de 40 años, 70 kg y 170 cm.

Fuente: autor.

Como muestra la **Tabla 18**, los modelos fisiológicos PkQuest©¹⁴⁰, así como el perteneciente a *Kennedy et al.*¹⁵², incluyen reducciones del gasto cardíaco por cortocircuito pulmonar, a diferencia de los descritos por *Lowe* y el programa Gas Man®.

Debido a que la perfusión del tejido adiposo no es homogénea, PkQuest©¹⁴⁰ divide la grasa en dos compartimentos con diferente perfusión, siendo 5 veces mayor la del compartimento “Adiposo 1”. De esta manera, el programa puede ajustar los datos farmacocinéticos publicados de solutos altamente liposolubles, entre otros, los anestésicos halogenados.¹⁶⁰

Los coeficientes de partición para el sevoflurano, utilizados por los modelos farmacocinéticos basados en la fisiología, se muestran en la **Tabla 19**.

Tabla 19.- Coeficientes de partición del sevoflurano según modelo de captación

Coeficiente de partición (λ)	PkQuest © ^a	Kennedy ^b	Yasuda ^c	Gas Man® ^d
λ sangre / gas	0,62	0,69	0,69	0,65
λ pulmón /sangre	1,60	1,50	1,50	
λ corazón / sangre	1,60	1,70	1,80	
λ cerebro / sangre	1,92	1,70	1,70	1,69
λ riñón / sangre	1,60	1,20	1,20	
λ hígado / sangre	2,05	0,80	1,90	
λ porta / sangre	1,78	0,80	1,90	
λ músculo / sangre	1,59	3,10	3,10	3,69
λ piel/ sangre	1,54			
λ tendón /sangre	1,63	1,50	6,35	
λ "Otros" /sangre	1,63			
λ grasa / sangre	64,40	48,00	48,00	53,30

^a Coeficientes estimados por el programa PkQuest©¹⁴⁰.

^b Coeficientes utilizados por Kennedy *et al.*¹⁵²

^c Coeficientes según Yasuda *et al.*¹⁴¹, utilizados con el modelo del Lowe y Ernst.

^d Coeficientes utilizados por el programa Gas Man®⁵⁴.

Fuente: autor.

A mayor coeficiente de partición de un gas en un tejido, es necesario más tiempo para saturar y eliminar el halogenado de ese compartimento. Las primeras determinaciones de los coeficientes de partición, se realizaron en tejidos extraídos post mortem.¹⁴¹ El programa PkQuest©¹⁴⁰ estima los coeficientes de partición tejido/sangre, utilizando el cociente entre la fracción lipídica del tejido y la fracción lipídica de la sangre.

El coeficiente de partición sangre/gas, $\lambda_{s/g}$, puede sufrir variaciones por varios factores, uno de ellos es la temperatura corporal. Lockwood *et al.*¹⁶¹ estudiaron la variación experimental del $\lambda_{s/g}$ con temperaturas entre 28°C y 39°C. Por cada grado de reducción de la temperatura, el $\lambda_{s/g}$ se incrementó un 5,4 % IC95% (4,5 a 6,2 %). Posteriormente, Zhou *et al.*¹⁶² evaluaron las variaciones de los coeficientes de partición tejido/gas, con la temperatura, allí encontraron incrementos similares al del $\lambda_{s/g}$ con la hipotermia.

Recientemente, Esper *et al.*¹⁶³ determinaron el coeficiente de partición sangre/gas de los halogenados en condiciones clínicas de 120 pacientes. El valor del $\lambda_{s/g}$ expresado como media \pm DE, fue 0,74 \pm 0,06 para el sevoflurano y 0,57 \pm 0,04 para el desflurano. Valores superiores 12,1 % y 7,6 %, a los publicados anteriormente.¹⁴¹

Con las ecuaciones y tablas descritas, se puede simular y graficar cada uno de los modelos fisiológicos de captación y distribución. La Figura 6 muestra la simulación de la tasa de captación o la velocidad de infusión de sevoflurano líquido, necesaria para mantener una concentración espirada constante de 1,3 CAM (2,67 %) de sevoflurano.

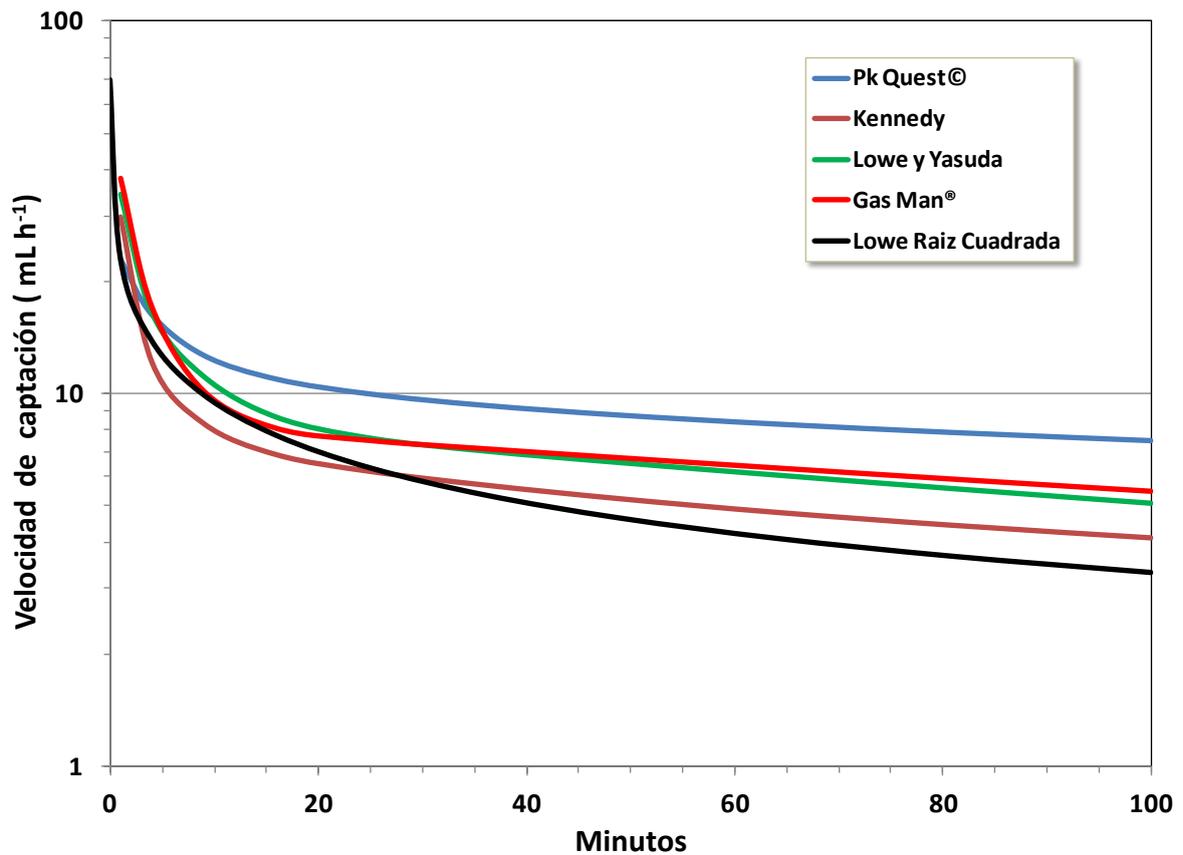


Figura 6.- Comparación de velocidad de captación de sevoflurano con modelos fisiológicos

Se estimó la velocidad de inyección de sevoflurano líquido en el circuito respiratorio, en un varón de 40 años, peso 100 kg y estatura 170 cm. Velocidad de infusión calculada con los volúmenes, los flujos sanguíneos y las solubilidades de las Tabla 17 a 19, y el modelo de la raíz cuadrada. En las simulaciones se eliminó la purga del circuito respiratorio y las fugas del analizador de gases. El valor del cortocircuito derecha a izquierda fue igual en todos los modelos.

Fuente: autor.

El modelo “Lowe y Yasuda”, corresponde a los volúmenes y los flujos descritos por *Lowe et al.*⁶⁰, al igual que a las solubilidades del sevoflurano publicadas por *Yasuda et al.*¹⁴¹

Se puede apreciar que, utilizando los datos del programa PkQuest©¹⁴⁰, la velocidad de captación fue mayor, al utilizar coeficientes de partición tisular más altos.

El modelo de la raíz cuadrada, administra menos sevoflurano que los otros cuatro modelos a partir del minuto 30.

1.2.10. Modelos compartimentales mamilares

Como hemos apreciado en el ítem anterior, el modelado de la absorción y la distribución del sevoflurano basado en la fisiología es complejo. Una forma de reproducir las variaciones de la concentración del fármaco a través del cuerpo, es utilizando modelos matemáticos compartimentales. El más utilizado en farmacología es el modelo multicompartmental mamilar, en el cual existe un compartimento central. Desde el compartimento central, el fármaco es distribuido a los compartimentos periféricos y es eliminado (**Figura 7**).

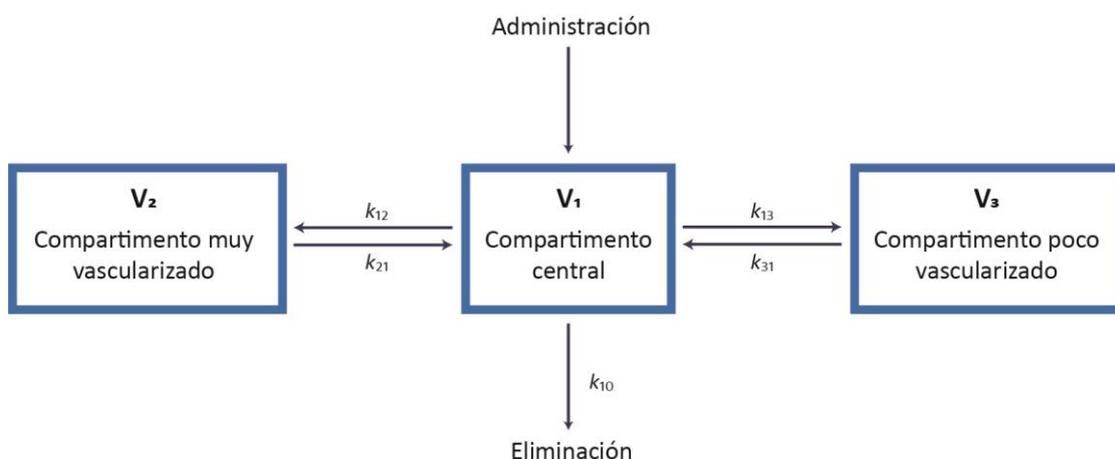


Figura 7.- Modelo tricompartmental mamilar

Para estimar los parámetros del modelo, volúmenes de distribución (V_1 , V_2 y V_3), y micro constantes de transferencia (k_{10} , k_{12} , k_{21} , k_{13} y k_{31}), se requiere análisis de regresión no lineal.

Fuente: autor.

Los modelos compartimentales descritos para el sevoflurano se han realizado en poblaciones con diferentes rangos de edad, utilizando voluntarios o pacientes, en general no obesos. La administración del sevoflurano se ha efectuado con diferentes FGF, con vaporizador o con el dispositivo *AnaConDa*® (permite la inyección de sevoflurano líquido con ventilación mecánica y sin reinhalación de CO_2). Los tiempos de administración han sido desde 20 minutos hasta 48 horas, mientras que el periodo de registro de concentraciones desde unos pocos minutos hasta casi una semana.

Para la estimación de la cantidad o la masa de sevoflurano administrado, se han utilizado concentraciones plasmáticas, así como del gas inspirado o espirado; o la relación de la fracción alveolar sobre la fracción inspirada, F_A / F_I . Por tanto, se han requerido mediciones con cromatografía de gases o, simplemente, registro del analizador de gases de la estación de trabajo.

La **Tabla 20** muestra un comparativo de las características de los modelos compartimentales más conocidos para el sevoflurano.

Tabla 20.- Modelos compartimentales para sevoflurano

Características	Yasuda ^a	Wissing ^b	Hendrickx ^c	Enlund ^d	Cortínez ^e
Demográficas					
n (masculino %)	7 (100)	16 (75)	Simulación	38 (53)	50 (44)
Edad (años)	23 ± 3	36 (21-61)	–	63 [31 -81]	34 (3 -71)
Peso (kg)	72 ± 9	70 ± 11	62 (40-100)	75 [56 -125]	60 (14 -99)
Talla (cm)	182 ± 7	173 ± 10	170	170[151 -191]	155 (92 -185)
IMC (kg m ⁻²)	21,7	23.7 ± 2.1	24,2	26[20-38]	–
Metodología					
FGF (L min ⁻¹)	6	1	8	>5	5
Concentración (%)	1	(2,0-2,5)	2	(0,5 - 8,0)	Ajustada al BIS
Duración (min)	30	115 ± 57	115	249 [68-429]	20
Parámetros					
V ₁ (L)	2,011	7,4200	3,296	8,880	0,445
K ₁₀ (min ⁻¹)	1,780	0,123	0,318	0,115	1,079
K ₁₂ (min ⁻¹)	0,709	0,117	0,110	0,137	0,529
K ₂₁ (min ⁻¹)	0,194	0,007	0,235	0,007	0,594
K ₁₃ (min ⁻¹)	0,223	–	0,068	–	0,689
K ₃₁ (min ⁻¹)	0,023	–	0,009	–	0,174
K ₁₄ (min ⁻¹)	0,125	–	–	–	–
K ₄₁ (min ⁻¹)	0,003	–	–	–	–
K ₁₅ (min ⁻¹)	0,031	–	–	–	–
K ₅₁ (min ⁻¹)	0,001	–	–	–	–

Valores expresados como media ± DE, media (rango) o mediana [rango].

^a Yasuda *et al.*¹⁶⁴, la captación del halogenado se dedujo utilizando la relación fracción alveolar sobre fracción inspirada, (F_A/F_I), la ventilación alveolar y el tiempo anestésico.

^b Wissing *et al.*^{165,166}, emplearon la diferencia entre concentraciones inspirada y espirada. El volumen alveolar, se estimó del volumen corriente menos el volumen del espacio muerto.

^c Hendrickx *et al.*¹⁶⁷, utilizaron simulaciones con el programa Gas Man[®].⁵⁶ La captación fue calculada con el área bajo la curva del producto de la concentración inspirada por el tiempo anestésico.

^d Enlund *et al.*¹⁶⁸, estimaron un modelo bicompartimental para el dispositivo AnaConDa[®].

^e Cortínez *et al.*¹⁶⁹, calcularon la captación anestésica utilizando la concentración inspirada, y volumen minuto ajustado por alometría. Vol_{Min Ajustado} = Vol_{Min Estándar} × (Peso_{Real} / 70)^{3/4}. Vol_{Min Estándar} = 6,4 L min⁻¹ para 70 kg.

Fuente: autor, con datos y cálculos de las micro constantes no publicadas, a partir de parámetros de las referencias.

De manera similar a la infusión controlada por objetivo (TCI), de fármacos endovenosos¹⁷⁰, la velocidad de captación de sevoflurano se puede estimar. Para ello, utilizamos el volumen del compartimento central, V₁, y las micro constantes de transferencia, k de la **Tabla 20**.

El V₁, se normalizó a 70 kg, luego por alometría se estimó para 100 kg de peso real. De este modo, se logró simular para la misma concentración objetivo, la velocidad de infusión de sevoflurano con cada modelo.

El cálculo se fundamenta en la administración de un bolo instantáneo, que satura el compartimento central, más una infusión variable que considera la eliminación y la transferencia a los compartimentos periféricos.

$$\text{Bolo} = \text{Conc}_{\text{Objetivo}} \times V_1 \times \delta(t)$$

La infusión necesaria para mantener la concentración objetivo estable en el compartimento central, se rige por la “Función de Disposición de la Unidad”¹⁷¹, udf_1 , *Unit Disposition Function*, donde n es el número de compartimentos.

$$udf_1(t) = \text{Conc}_{\text{Objetivo}} \times V_1 \times [K_{10} + \sum_{i=2}^n (K_{1i} \times e^{-k_{i1} \times t})]$$

La **Figura 8**, muestra la simulación de la velocidad de captación de sevoflurano con los modelos mamilares de la **Tabla 20**.

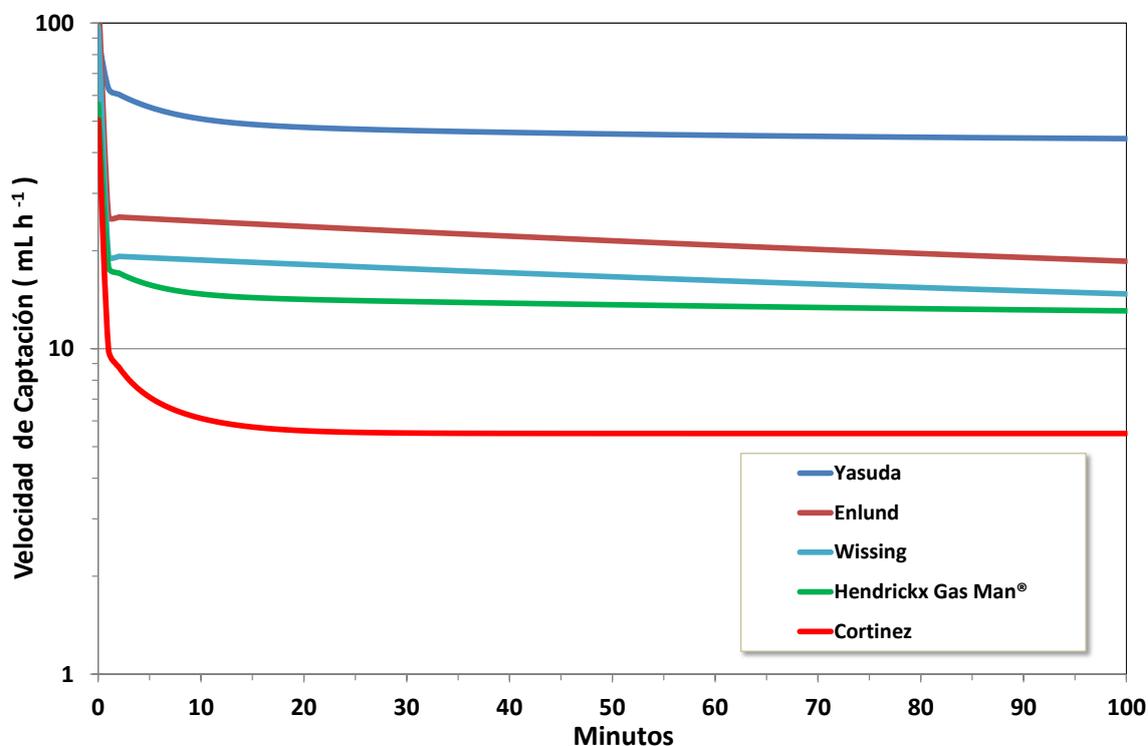


Figura 8.- Comparación de la velocidad de captación de sevoflurano con modelos mamilares

Se estimó la velocidad de inyección de sevoflurano líquido en el compartimento central, necesaria para mantener una concentración espirada constante de 1,3 CAM (2,67 %) de sevoflurano, en un varón de 40 años, peso 100 kg y estatura 170 cm. V_1 y micro constantes, K de la tabla 20.

Fuente: autor.

Como muestra la **Figura 8**, el uso de los modelos compartimentales mamilares para la simulación de la captación de sevoflurano, muestra gran variabilidad. Las velocidades de captación, son ocho veces mayores utilizando los parámetros de *Yasuda et al.*¹⁶⁴, comparadas con las obtenidas con el modelo de *Cortínez et al.*¹⁶⁹ Solo el modelo de Cortínez, tiene un comportamiento similar a los modelos fisiológicos de la **Figura 6**.

Además, los parámetros de este modelo, fueron obtenidos de una muestra más representativa como se observa en la **Tabla 20**.

1.2.11. Modelos exponenciales empíricos

Como mencionamos, los modelos farmacocinéticos empíricos se calculan mediante el ajuste de curvas de datos de concentraciones, a una ecuación exponencial. La aplicabilidad de esta ecuación, se corresponderá si se utiliza con características similares del estudio como: población, estación de trabajo y FGF empleado. La **Tabla 21**, resume los dos modelos empíricos más conocidos en la literatura para el sevoflurano. Estos modelos permitieron estimar la velocidad de captación y dosis acumulada de sevoflurano.

Tabla 21.- Modelos de captación empíricos para sevoflurano

Características	Vagts ^a	Hendrickx ^b
Demográficas		
n (masculino %)	23 (100 %)	34 (42 %)
Edad (años)	41 ± 15	54 ± 17
Peso (kg)	76 ± 1,7	67 ± 8,5
Talla (cm)	170 ± 12	167 ± 9,2
IMC (kg m ⁻²)	26,3	24,0
Metodología		
FGF (L min ⁻¹)	< 0,3	< 0,3
Concentración (%)	2,4	2,6
Duración (min)	60 a 120	60
Procedimientos	Cirugía espinal	Cirugía abdominal y trauma
Estación de trabajo	Blease Manley 4	ADU AS/3 Datex-Engstrom
Administración sevoflurano	Controlada por ordenador	Inyección manual
Vaporización en el circuito	Reservorio metálico	Puerto metálico
Fuga del analizador de gases	Incluida en el modelo	Excluida del modelo
Dosis de purga del circuito	Excluida del modelo	Incluida en el modelo

Valores expresados como media ± DE.

^a Vagts et al.¹⁷². Ecuación de velocidad de captación tri-exponencial.

^b Hendrickx et al.¹⁵⁷. Ecuación de captación acumulada bi-exponencial.

Fuente: autor.

*Vagts et al.*¹⁷², ajustaron la velocidad de captación de sevoflurano líquido, \dot{U}_t (mL min⁻¹), con la siguiente ecuación tri-exponencial:

$$\dot{U}_t(\text{mL min}^{-1}) = 0,59 \cdot e^{-0,32 \times t} + 0,039 \cdot e^{-0,036 \times t} + 0,105 \cdot e^{-0,0034 \times t}$$

*Hendrickx et al.*¹⁵⁷, a diferencia de *Vagts*, ajustaron sus datos a una ecuación bi-exponencial de captación acumulada (Q) o dosis total de sevoflurano líquido administrado.

$$Q \text{ (mL)} = 0 + 1,62 \cdot (1 - e^{-2,3 t}) + 18,1 \cdot (1 - e^{-0,0089 t})$$

Esta ecuación, excluyó de los cálculos las fugas del circuito e incluyó una dosis fija de 1,3 mL de sevoflurano, para la purga del circuito y una CFR de 2 litros. El coeficiente de variación de la dosis acumulada fue del 14 al 17 %.

Para obtener la ecuación de la velocidad de captación del modelo de Hendricks, fue necesario derivar la ecuación de captación acumulada a:

$$\dot{U}_t \text{ (mL min}^{-1}\text{)} = 3,72 \cdot e^{-0,23 \times t} + 0,1609 \cdot e^{-0,0089 \times t}$$

La **Figura 9** muestra la simulación de la velocidad de captación de los dos modelos exponenciales empíricos de la **Tabla 21** ajustados por superficie corporal.

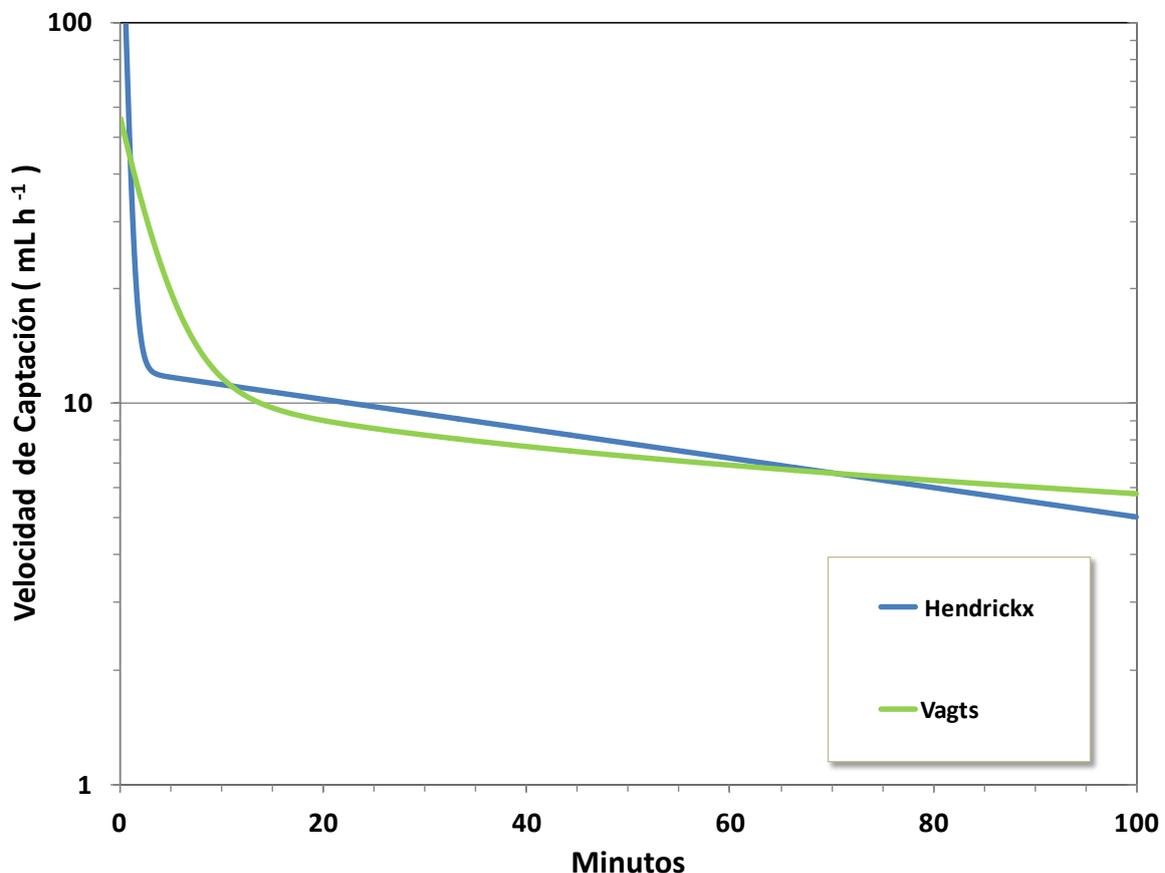


Figura 9.- Velocidad de captación de sevoflurano con modelos exponenciales empíricos

Se estimó la velocidad de inyección de sevoflurano líquido en el circuito respiratorio, necesaria para mantener una concentración espirada constante de 1,3 CAM (2,67 %) de sevoflurano, en un varón de 40 años, peso 100 kg y estatura 170 cm.

Fuente: autor.

La **Figura 10** muestra la simulación de la captación acumulada (Q) o dosis total de sevoflurano líquido administrado con los dos modelos exponenciales de la **Figura 9**, ajustados por superficie corporal.

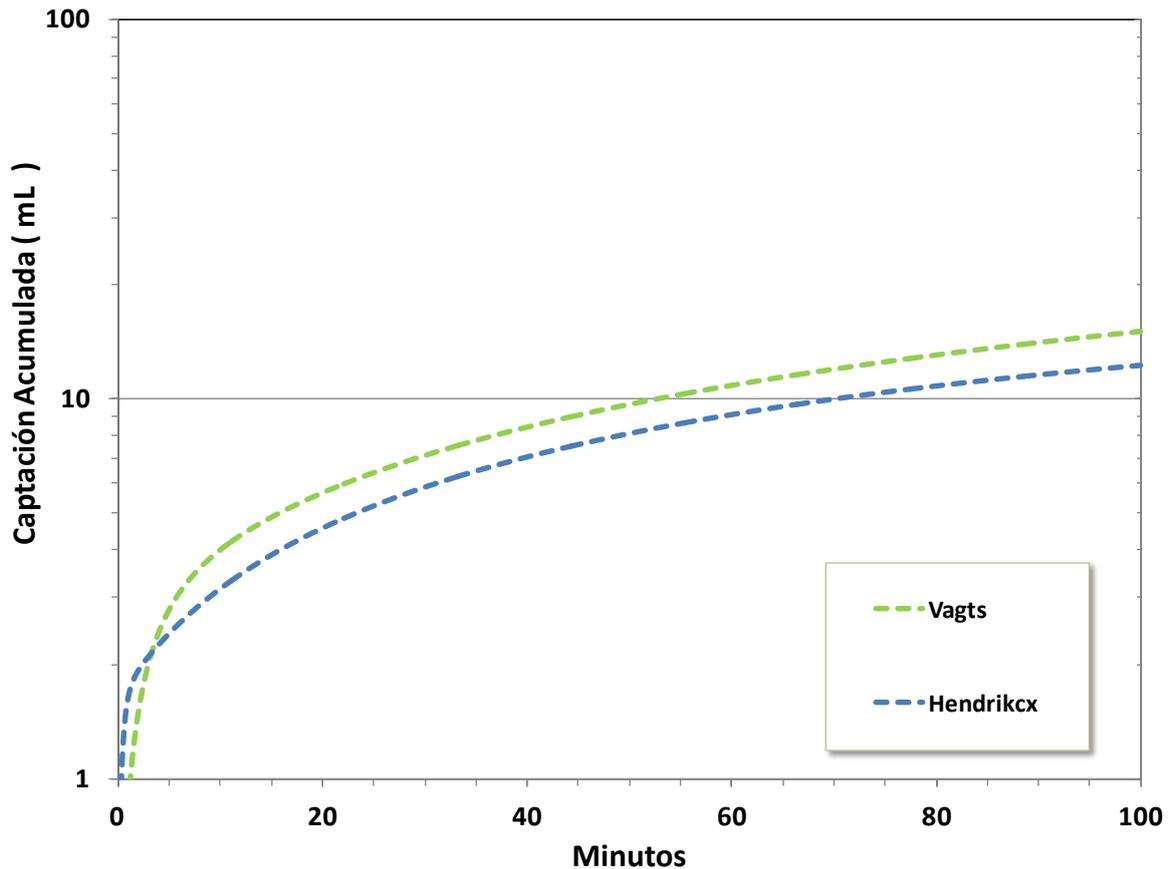


Figura 10.- Captación acumulada de sevoflurano con modelos exponenciales empíricos

Se estimó la dosis acumulada de sevoflurano líquido en el sistema circuito respiratorio-paciente, necesaria para mantener una concentración espirada constante de 1,3 CAM (2,67 %) de sevoflurano, en un varón de 40 años, peso 100 kg y estatura 170 cm.

La dosis acumulada de sevoflurano líquido fue de 7,0 mL, 10,8 mL y 14,7 mL a los 30, 60 y 90 minutos con el modelo tri-exponencial de Vagts (línea verde) y de 5,9 mL, 9,1 mL y 11,6 mL a los 30, 60 y 90 minutos con el modelo bi-exponencial de Hendricks (línea azul).

Fuente: autor.

En la anterior simulación, vemos como la administración de sevoflurano en circuito cerrado según el modelo de Vagts, administró más sevoflurano que el modelo derivado de Hendrickx. Parte de la diferencia encontrada podría corresponder a la inclusión de las pérdidas por el analizador de gases, en la ecuación de Vagts, como muestra la **Tabla 21**.

1.2.12. Mecanismo de acción de los anestésicos halogenados

El mecanismo de acción de los anestésicos volátiles, sigue siendo tema de investigación hasta la fecha. Esto es a causa de la comprensión incompleta de los mecanismos de la consciencia, la percepción, la memoria y el sueño. Por consiguiente, nos conduce a una interpretación compleja de los mecanismos moleculares de los anestésicos generales. Sus efectos no pueden ser explicados por un solo sitio de acción molecular. LA CAM de inmovilidad involucra efectos en la médula espinal, mientras que la CAM de hipnosis y la CAM de amnesia, implican acciones supraespinales.¹⁷³

El receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA) es el receptor más importante del sistema nervioso central, está encargado de mediar la respuesta inhibitoria rápida. Los anestésicos volátiles potencian los canales iónicos controlados por ligando, activados por el GABA y la glicina. Este mecanismo aumenta la entrada de iones cloruro, produciendo hiperpolarización de las neuronas y disminuye la excitabilidad neuronal post sináptica.

Los receptores inhibidores de glicina se encuentran principalmente en las neuronas motoras espinales. A su vez, los anestésicos halogenados bloquean la transmisión postsináptica excitatoria, que se encuentra en los receptores nicotínicos cerebrales, responsables de varias funciones, incluida la formación de la memoria. Es posible, que la modulación de los receptores nicotínicos cerebrales por los halogenados, contribuya a la analgesia, también, reducen la liberación de glutamato neuro transmisor excitatorio. Los anestésicos volátiles activan directamente los canales iónicos activados por voltaje como el canal de sodio, el canal de calcio y los canales de potasio, al igual que algunos canales acoplados por segundo mensajero.¹⁷⁴

Todavía no existe, una teoría integral de la anestesia inhalatoria, que describa la secuencia de eventos que suceden desde la interacción entre una molécula anestésica y sus dianas, hasta su efecto en el cambio neurológico percibido.

1.3. DISPOSITIVOS TCI “INFUSIÓN CONTROLADA POR OBJETIVO” PARA HALOGENADOS

1.3.1. Generalidades

Con el fin de simplificar las técnicas de reducción del FGF se han desarrollado varias estrategias, una de ellas son los sistemas de control o controladores. Un controlador es un sistema dinámico que utiliza variables de entrada como: atributos del paciente, especificaciones de la estación de trabajo, farmacocinética del fármaco y concentración objetivo deseada. Mediante algoritmos, el dispositivo regula y mantiene constante la variable de salida, llamada variable objetivo o variable control. La variable control más utilizada para la administración de halogenados, es la concentración espirada. Esta se mantiene entre los límites definidos, ya sea por retroalimentación manual, realizada por el anestesiólogo (controlador de lazo abierto), o de manera automática, realizada por el software (controlador de lazo cerrado).¹²

La **Figura 11**, muestra el diagrama del controlador de lazo abierto TCI sevoflurano®.

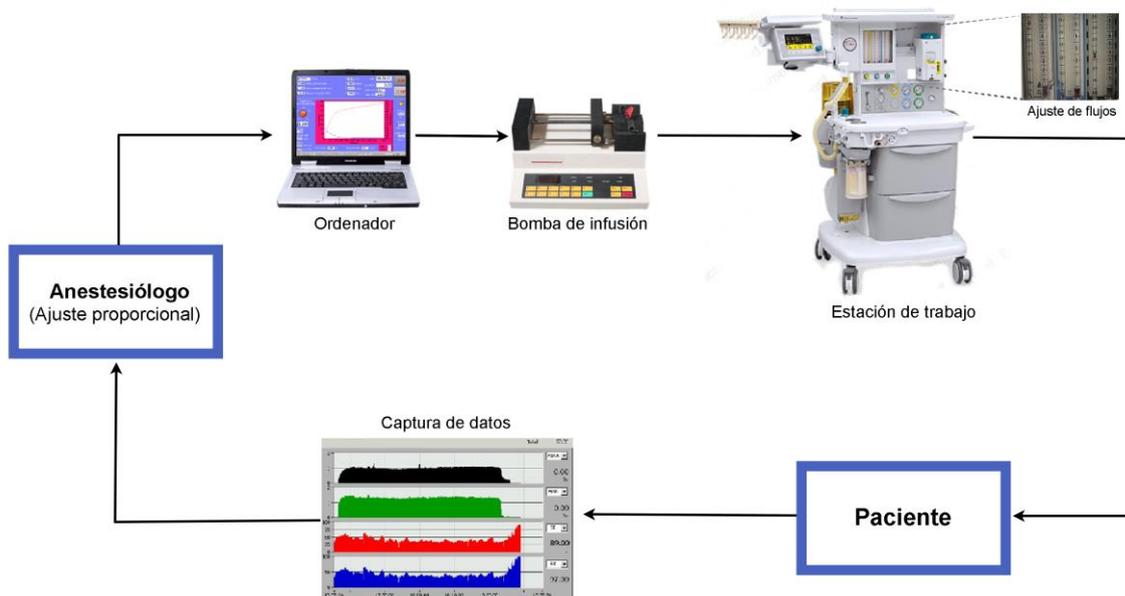


Figura 11.- Diagrama del controlador de lazo abierto TCI sevoflurano®

El microprocesador mediante el algoritmo, procesa las variables de entrada (características de la estación de trabajo, paciente y concentración espirada objetivo), se comunica con el actuador (bomba de infusión o jeringa infusora). La jeringa inyecta el sevoflurano líquido en la estación de trabajo y esta, a su vez, el vapor anestésico al paciente. La concentración espirada, medida por el analizador de gases, es la variable de salida o controlada. El anestesiólogo, es el encargado de la evaluación y ajuste de la concentración objetivo (lazo abierto). Fuente: autor.

Los dispositivos TCI (*Target-Controlled Infusion*), son controladores de lazo abierto, conocidos como infusiones controladas por objetivo. Se desarrollaron desde 1979 para la administración de fármacos endovenosos. El primer dispositivo comercializado para la administración de propofol, fue el diprifusor™ en 1996. Estos dispositivos han sido utilizados hasta la fecha con diferentes fármacos, en millones de pacientes y su seguridad ha sido demostrada.¹⁷⁵

1.3.2. Controladores para anestésicos inhalados

La inyección del líquido volátil en el circuito respiratorio, se ha realizado durante más de 70 años. El primer dispositivo automatizado que facilitó la administración de anestesia inhalatoria o endovenosa, fue llamado “Servo-Anestesia”, estuvo desarrollado por *Mayo et al.*¹⁷⁶ Este grupo de investigadores observaron la correlación entre el potencial eléctrico del EEG y la profundidad anestésica. Según la energía de las ondas cerebrales registrada en cuero cabelludo, administraron pulsos de éter en un vaporizador colocado en la rama inspiratoria del circuito respiratorio o tiopental endovenoso. Además, utilizaron un integrador electrónico (relé), que controlaba una jeringa infusora; esto fue un anticipo al control en lazo cerrado, retroalimentado por un indicador de la profundidad anestésica. Por último, lograron realizar más de 50 cirugías en 1951, sin ningún efecto adverso.¹⁷⁷

El desarrollo de modelos de captación y distribución de halogenados, basados en la fisiología, permitió diseñar dispositivos y aplicaciones informáticas, que simplificaron la administración de anestesia con FBGF. A continuación, se mencionarán los más importantes.

En 1972, *Zwart et al.*¹⁷⁸ basados en el modelo fisiológico de *Mapleson*¹⁴⁶, describieron una aplicación informática y analógica, para la captación y la distribución de halotano. El programa estimaba, la concentración del halotano en los compartimentos arterial, cardíaco y cerebral. Además, permitió elaborar curvas que mostraban la interacción del gasto cardíaco y el cortocircuito pulmonar en la concentración alveolar.

En 1978, *Goldberg et al.*¹⁷⁹, evaluaron el modelo de *Lowe*⁶⁰ con seis compartimentos en 20 pacientes electivos, utilizando circuito respiratorio cerrado. El objetivo fue mantener constante la concentración arterial de halotano. Para validar el modelo, determinaron concentraciones arteriales de halotano durante dos horas. El dispositivo mostró una infradosificación promedio de 6,2 %, considerada aceptable. Por otro lado, la concentración anestésica se modificó poco con las variaciones del cortocircuito pulmonar y el espacio muerto; contrario a lo observado, con técnicas de no reinhalación.

En 1980, *Spain et al.*¹⁸⁰ describieron un programa para el control analógico de una jeringa infusora Harvard Apparatus™. Este dispositivo permitió inyectar en forma

continua y automática, el halotano y el enflurano en el circuito, según el modelo de Lowe⁶⁰. De esta manera eliminaron las fluctuaciones de la concentración alveolar con la técnica de bolos intermitentes. El dispositivo fue evaluado en el quirófano, y no mostró interferencias del electrocauterio ni del equipo de rayos X.

En 1983, *Westenskow et al.*¹⁸¹, diseñaron un controlador para la administración de enflurano en circuito cerrado. La entrada de vapor anestésico al circuito se controló variando el flujo de oxígeno, a través de un vaporizador de caldera de cobre (vernitol®). El dispositivo fue evaluado en 23 pacientes, con rangos de edad de 3 a 18 años, peso de 13,8 a 68 kg y estatura de 78 a 175 cm. El coeficiente de variación de la captación de enflurano, durante la primera hora fue mayor al 28 %. La variabilidad se disminuyó al normalizar la captación anestésica a la superficie corporal.

En 1984, *Chilcoat et al.*¹⁸², utilizando el modelo de *Mapleson*¹⁴⁶ desarrollaron un dispositivo experimental, para el control de la concentración cerebral de halotano. Emplearon como variables, la masa corporal y las mediciones periódicas no invasivas de la ventilación alveolar y el gasto cardíaco. La retroalimentación empleada fue la presión parcial arterial de halotano. El dial del vaporizador fue controlado por un brazo electromecánico, que regulaba de manera automática la concentración inspirada. El sistema se evaluó en ocho perros, siendo la desviación estándar de la relación entre la presión parcial arterial medida y calculada del halogenado, inferior al 10 %.

En 1984, *Lampert et al.*¹⁸³, administraron isoflurano de forma automática, utilizando el modelo de Lowe⁶⁰. Para ello, Utilizaron un ordenador portátil Sharp™ y un circuito analógico, que controlaba la jeringa infusora. Las dosis del minuto 1, 4 y 9, se administraron en forma continua, durante el mismo intervalo de tiempo, con la finalidad de evitar los cambios hemodinámicos, producidos por la administración de los bolos iniciales.

En 1986, *Westenskow et al.*¹⁸⁴ diseñaron una estación de trabajo optimizada para la administración de FMGF. Utilizaron el modelo de captación de *Zwart et al.*¹⁷⁸, además, implementaron un controlador de lazo cerrado que inyectaba pulsos de halotano de 0,03 µL en la rama inspiratoria del circuito respiratorio. El controlador utilizado fue del tipo *proporcional-integrado*, PI, con ajuste proporcional del error entre la concentración medida y programada que evitaba la oscilación del sistema, así como un componente integral del error acumulado, que otorgaba corrección lenta y constante del sistema.¹⁸⁵

En 1987, *Neidhardt et al.*¹⁸⁶, elaboraron un controlador de lazo abierto, que transformaba la dosis unidad del modelo de la raíz cuadrada, en una infusión continua y variable minuto a minuto. El dispositivo proporcionaba información sobre: tiempo de

inyección, velocidad de infusión del anestésico inyectado expresado en mL min^{-1} , y cantidad acumulada de anestésico líquido inyectado.

En 1989, *Loeb et al.*¹⁸⁷, construyeron una estación de trabajo automatizada controlada por un ordenador Macintosh®, conocida como “Estación de trabajo de anestesia de Utah”. Este equipo controlaba de manera electrónica los flujos, logrando mantener constantes las concentraciones de oxígeno, óxido nitroso y halogenado. El control de lazo cerrado para la administración del agente volátil, se realizaba sobre un vaporizador tipo vernitrol®, desarrollado por *Westenskow et al.*¹⁸¹

En 1991, *Lerou et al.*¹⁸⁸ desarrollaron un programa para la simulación y la administración de anestesia en circuito semicerrado y cerrado. Utilizaron un modelo de 14 compartimentos y, a diferencia de sus predecesores, no asumieron constantes las concentraciones alveolar y arterial de halogenado. Además, consideraron los tiempos circulatorios propuestos por *Mapleson*.¹⁵¹, el modelo tuvo cuatro versiones expuestas a continuación.

la versión A, sin cortocircuito periférico, y la versión B, con cortocircuito periférico del 16 %, correspondiente a la perfusión de la piel. La validación del modelo se realizó en 50 pacientes, se utilizaron bolos de isoflurano líquido de $0,01 \text{ mL kg}^{-1}$. Por su parte, la versión A, mostró significativamente menor infradosificación, por lo cual se desestimó utilizar el modelo B con cortocircuito periférico.¹⁸⁹ En 1993 el mismo grupo de investigadores evaluaron la versión C, para enflurano.¹⁹⁰, dicha versión incluyó la eliminación no pulmonar del halogenado, estimada a partir del flujo sanguíneo hepático.

Al comparar la versión C con la A, se logró reducir el sesgo del modelo permitiendo una infradosificación promedio de 0,8 %, $P < 0,03$. La dispersión fue similar con ambos modelos, $P < 0,58$, confirmando la variabilidad de la farmacocinética del enflurano entre sujetos. En 1995, *Vermeulen et al.*¹⁹¹ desarrollaron la versión D del modelo, que incorporó la eliminación no lineal hepática, según la cinética de Michaelis-Menten. En el mismo estudio, evaluaron una versión A' y D' con coeficientes de partición de halotano ajustadas a la edad. Las dosis de halotano líquido utilizadas fueron: $0,015 \text{ mL kg}^{-1}$ de bolo inicial, seguidas de bolos de $0,01 \text{ mL kg}^{-1}$, según respuesta del paciente y las concentraciones medidas. La versión D' mostró el mejor desempeño, con una infra dosificación promedio de $0,5 \pm 15,9 \%$ y una dispersión de $13,2 \pm 3,5 \%$.

En 1993, el grupo de *Loockwood et al.*¹⁹², diseñó un dispositivo para anestesia con circuito cerrado, constituido por un sistema respiratorio de “ida y vuelta” (*to-and-fro*). Estaba conformado por la conexión en serie de cuatro tubuladuras corrugadas de 1,5 m, conectadas a la pieza en “y” del ventilador. El gran volumen interno del sistema evitaba la mezcla del gas del circuito respiratorio, con el gas de conducción del ventilador. El extremo proximal de las tubuladuras en serie se conectaba a un

reservorio pequeño con cal sodada humedecida y al paciente. El absorbedor de CO₂ estaba conectado a dos puertos: uno metálico que permitía la inyección de isoflurano líquido, en el reservorio de cal; y otro que permitía el retorno del muestreo del analizador de gases.

Un ordenador tipo IBM, controlaba una jeringa infusora Braum Perfusor Secura™, la cual se conectaba al puerto metálico del absorbedor de CO₂ mediante una extensión de nailon. El algoritmo utilizado estimó la dosis requerida para mantener la concentración de isoflurano en 1 %, durante el primer minuto. La estimación se realizó en 60 pacientes y se ajustó al peso y la edad. Las dosis de los minutos siguientes se ajustaron a la raíz cuadrada del tiempo. El error entre la concentración objetivo y la concentración espirada registrada por el analizador de gases, se compensaba por ajuste proporcional.

El dispositivo fue validado con isoflurano en 15 pacientes ginecológicas.¹⁹³ Luego se modificó para ser utilizado con enflurano incorporando un circuito circular y una cámara de vaporización de cobre en la rama inspiratoria. La validación se realizó en 38 pacientes sometidos a fusión o descompresión de columna lumbar.¹⁹⁴, el modelo empírico ajustado mostró una captación tri-exponencial negativa, mayor a la estimada por el modelo de la raíz cuadrada de *Lowe y Ernst*.⁶⁰

Esta segunda versión del dispositivo también fue utilizada para administrar desflurano¹⁹⁵, y sevoflurano.¹⁷² El modelo empírico obtenido para sevoflurano, fue descrito en la **Tabla 21**. Posteriormente, *Pal et al.*¹⁹⁶ utilizaron el controlador para evaluar la captación de isoflurano en cirugías prolongadas de 10 horas. Lograron demostrar que la captación de halogenado no era constante, como lo propuso *Lin*.¹⁵⁰, por el contrario, la captación mostró un ajuste tri-exponencial negativo, compatible con el modelo fisiológico de captación y distribución limitado por perfusión de los anestésicos inhalatorios.

Además, de los controladores descritos basados en modelos, la inyección del halogenado se ha realizado en forma automatizada sin recurrir a modelos de captación.

En 1983, *Ross et al.*¹⁹⁷ diseñaron un controlador de lazo cerrado que controlaba una jeringa infusora. Cada pulso del motor de la jeringa inyectaba 8,2 µL de halotano o isoflurano en la rama inspiratoria del circuito. Con la medición del error, entre la concentración objetivo y la concentración espirada al final de la espiración, se regulaba de manera automática el número de pulsos necesarios para mantener la concentración espirada constante. El objetivo fue mantener una diferencia de 0,1 %, entre las concentraciones programada y espirada. El prototipo del controlador de *Ross et al.*¹⁹⁷, fue utilizado en 1987 en el desarrollo del *ventilador de Rotterdam* y

posteriormente, en la estación de trabajo Physioflex® (Physio B.V. Haarlem, Holanda), con control en lazo cerrado e inyección automatizada de gases y halogenados.¹⁹⁸

Este sistema electrónico de administración de anestesia permitió la realización automatizada de la anestesia cuantitativa. En la Physioflex®, la mezcla de gases se movilizaba unidireccionalmente en un circuito sin válvulas, mediante la ayuda de una turbina a 70 L min⁻¹. La administración de oxígeno y halogenado se realizaba mediante la administración electrónica de pequeñas cantidades de gas o halogenado líquido, que mantenían constantes las concentraciones programadas de oxígeno inspirado y halogenado espirado. La Physioflex® fue retirada del mercado por su alto costo de adquisición.¹⁹⁹

En la actualidad, las estaciones de trabajo Zeus® (Dräger, Lubeck, Alemania), Flow-i® (Getinge-Maquet, Solna, Suecia) y Aisys Carestation® (GE, Madison, WI, EE. UU), ofrecen anestesia con FMGF, controlado por objetivo.

La estación de trabajo Zeus®, comercializada en el 2003, es la descendiente directa de la Physioflex®. En el “modo automático de captación”, utiliza un circuito cerrado en su totalidad, los gases circulan impulsados por una turbina a 50 L min⁻¹, aproximadamente. Los halógenos se inyectan en forma de vapor concentrado, independiente del FGF, también, controla de forma automática la fracción inspirada de O₂ (FiO₂).²⁰⁰

La estación de trabajo Flow-i® (Getinge-Maquet, Solna, Suecia) también utiliza un vaporizador de inyección y puede reducir el FGF a 0,3 L min⁻¹.⁴⁷

La Aisys Carestation® con módulo ET control, tiene un ventilador de concertina ascendente, dicho módulo administra el halogenado controlando de manera automática el FGF y el vaporizador electrónico de casete Aladin®. Cuando alcanza la concentración espirada programada, el FGF puede reducirse al FGF programado, siendo 0,5 L min⁻¹ el valor mínimo aceptado de FGF. A diferencia de la estación de trabajo Zeus®, controla la concentración espirada de O₂, FeO₂.⁴⁶

1.3.3. “Anestesia Cuantitativa Continua Asistida por Computador©”

La primera versión del TCI de sevoflurano, fue desarrollada y registrada por *Candia y Acosta*^{12,13}. El objetivo fue simplificar la administración de bolos y omitir el uso del cronómetro de la anestesia cuantitativa. Utilizaba un controlador de lazo abierto, conformado por un ordenador tipo IBM, que controlaba por el puerto serie RS-232 una jeringa infusora (Harvard Apparatus, South Natick Massachusetts). Mediante una interfaz gráfica desarrollada con Qbasic® el halogenado era inyectado en el circuito respiratorio, en forma continua y variable segundo a segundo. El algoritmo utilizado fue el modelo de la raíz cuadrada del tiempo de *Lowe et al.*⁶⁰ La retroalimentación, se realizaba con ajuste proporcional en forma manual por el anestesiólogo, según la concentración espirada medida por el analizador de gases y el comportamiento hemodinámico del paciente.

La **Figura 12**, muestra la administración continua y variable segundo a segundo.

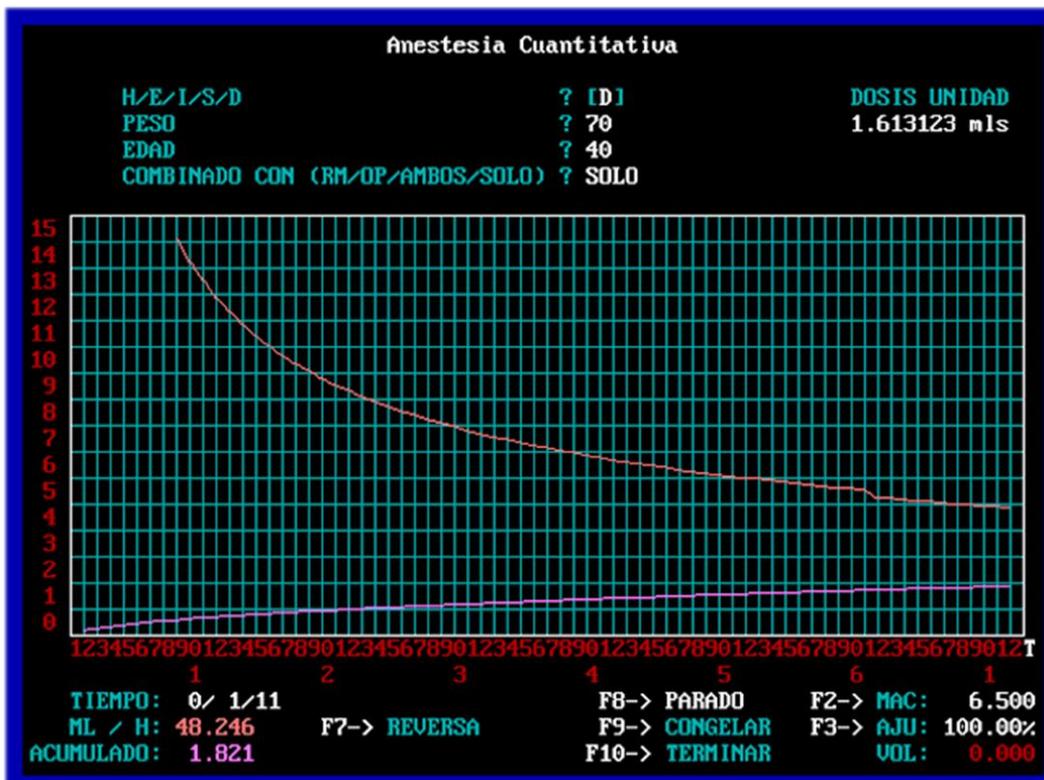


Figura 12 Pantalla del programa “Anestesia Cuantitativa Continua Asistida por Computador”

Modo simulación, para un paciente de 40 años, 70 kg. Anestesia con desflurano, dosis 1 CAM (6,5 %), mantenimiento sin opioides ni relajantes musculares. La línea roja representa la velocidad de infusión en mL h⁻¹. La línea lila la dosis acumulada de desflurano líquido en mL. A los 71 segundos, el controlador administraría 1,82 mL de desflurano líquido, al sistema circuito-paciente. Fuente: autor.

Candia et al.¹² evaluaron retrospectivamente el desempeño de la “anestesia cuantitativa continua asistida por computador” con sevoflurano y FMGF($\leq 0,5 \text{ L min}^{-1}$). Se compararon las concentraciones objetivo y espiradas de sevoflurano, durante la primera hora, en 38 pacientes electivos (Figura 13).

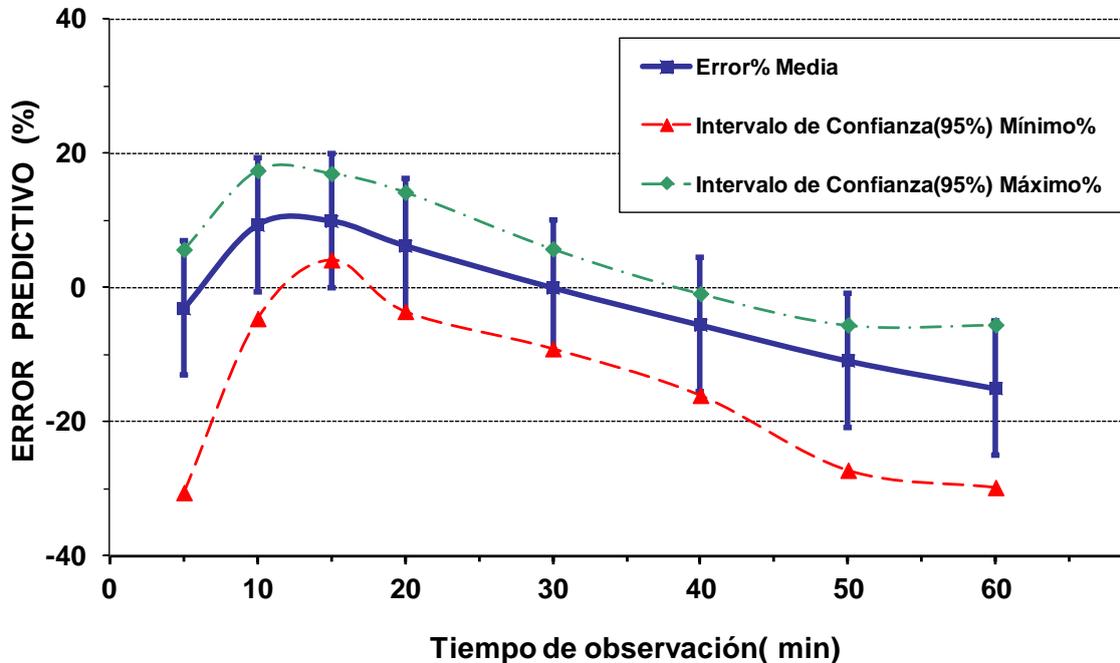


Figura 13.- Error predictivo de la anestesia cuantitativa continua

Evaluación del error predictivo en 38 pacientes. *Error Predictivo % (EP %)* *: línea continua azul, media \pm barras de error del 10 %. Intervalos de confianza 95 %: límite superior (línea discontinua verde), límite inferior (línea discontinua roja).

**Error Predictivo % (PE %)* = $[(\text{Conc}_{\text{Espirada}} - \text{Conc}_{\text{Objetivo}}) / \text{Conc}_{\text{Objetivo}}] \%$. Según Varvel.²⁰¹

Conc: Concentración.

Fuente: autor, modificado con permiso de la Revista Colombiana de Anestesiología.¹²

Como muestra la **Figura 13**, hubo una sobredosificación del 10 % entre el minuto 10 a 15 de la infusión, a partir del minuto 40 se evidenció una infradosificación creciente mayor al 5 %.

La infradosificación del modelo de la raíz cuadrada se compensó de forma parcial manteniendo constante la velocidad de infusión de sevoflurano (**Figura 14**). Además, planteó la necesidad de evaluar otros modelos de captación, implementados en las versiones posteriores del controlador.

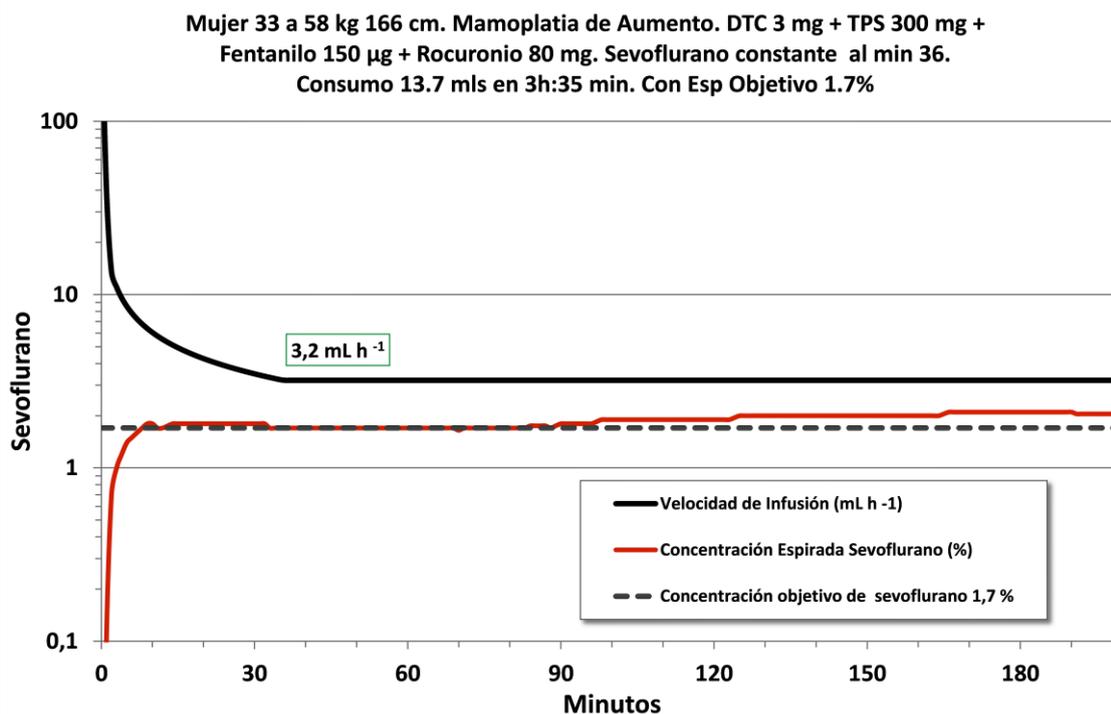


Figura 14.- Compensación del error predictivo de la anestesia cuantitativa continua

Paciente realizado con el software “Anestesia Cuantitativa Continua Asistida por Computador”. Estación de trabajo (Excel 210, Ohmeda) con FMGF. Concentración objetivo de sevoflurano 1,7 % (línea discontinua). A partir del minuto 36, se mantiene constante la velocidad de infusión de sevoflurano a 3,2 mL h⁻¹. Desde el minuto 3 hasta el minuto 98, la *Mediana del Error Predictivo % (MDPE %)* *, fue 0,0 %. Sin embargo, desde el minuto 98 hasta el minuto 210, la MDPE % fue 17,6 %.

$$\text{Error Predictivo \% (PE \%)} = [(\text{Conc}_{\text{Espirada}} - \text{Conc}_{\text{Objetivo}}) / \text{Conc}_{\text{Objetivo}}] \%$$

**Mediana del Error Predictivo % (MDPE%)*. Mediana de los PE%, estima el sesgo o signo del error del controlador, (+) sobredosificación y (-) infradosificación.²⁰¹

DTC, dextro-tubocurarina. TPS, tiopental sódico. Min, minuto. Con esp, concentración espirada

Fuente: autor, modificado con permiso de la Revista Colombiana de Anestesiología.¹²

Como muestra la **Figura 14**, el uso del modelo de la raíz cuadrada, con un controlador de lazo abierto, simplificó la inyección del sevoflurano líquido en el circuito respiratorio. En esta paciente, el uso de infusión a velocidad constante redujo la infradosificación del dispositivo hasta el minuto 98; sin embargo, a partir de ese momento hasta el final, la concentración espirada de sevoflurano incrementó en promedio a 2 %. El TCI mostró una sobredosificación del 17,6 % en ese intervalo de tiempo, sugirió que la captación de sevoflurano no fue constante. Por tanto, para el uso clínico del TCI es obligatoria la monitorización continua de la concentración espirada, necesaria para realizar los ajustes proporcionales de la concentración objetivo por parte del anestesiólogo.

1.3.4. “TCI Anestesia Inhalatoria© versión 2.0”

La segunda versión del controlador fue desarrollada desde 1998 al 2003, por los mismos investigadores¹³ y posteriormente registrada.²⁰² Se utilizó el ambiente de programación Windows® y se desarrolló en Visual-Basic 6.1®. A diferencia de la primera versión, utilizó modelos exponenciales de captación específicos, publicados para isoflurano¹⁹⁶, sevoflurano¹⁵⁷ y desflurano¹⁹⁵. El *TCI Anestesia Inhalatoria*© se compone de 3 ventanas: comunicación con la jeringa, datos del paciente y técnica anestésica, y control de la jeringa durante la infusión. Las tres ventanas mostradas no corresponden al mismo caso.

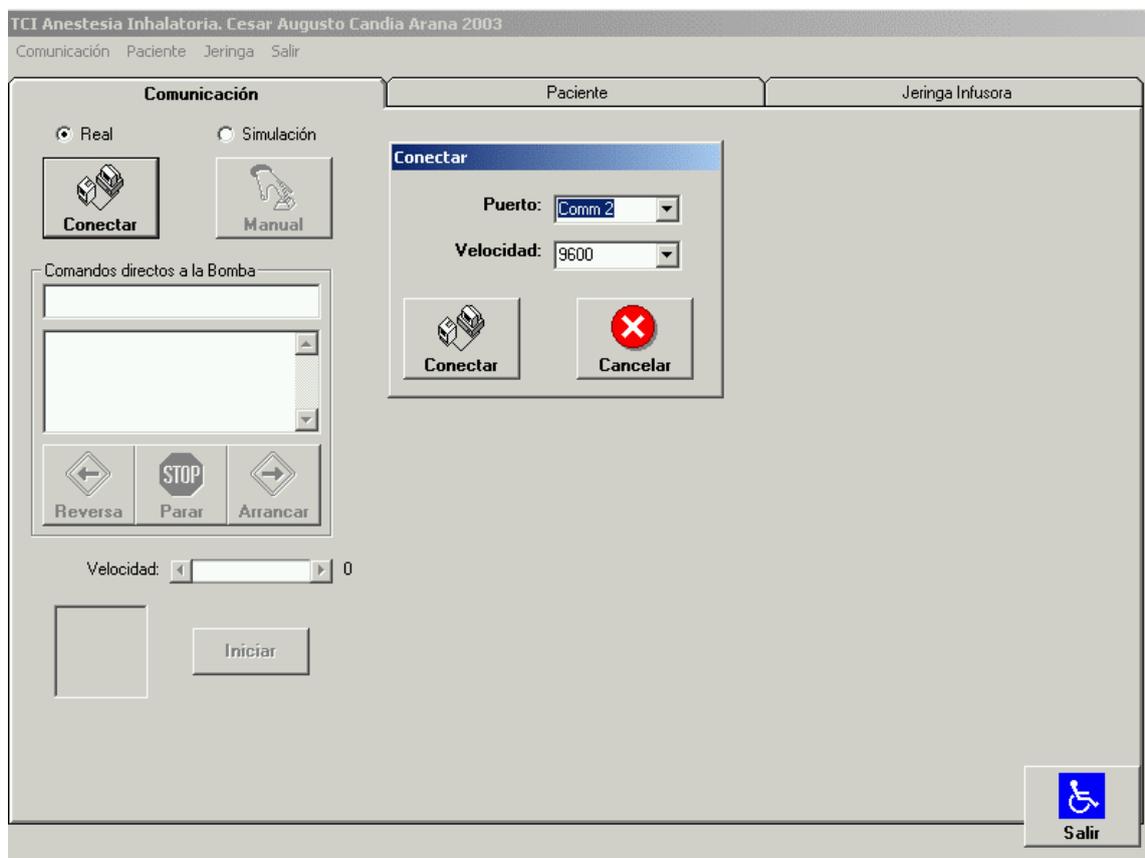


Figura 15.- Ventana “Comunicación” del programa TCI Anestesia inhalatoria©

Como muestra la **Figura 15**, al seleccionar el modo **real** se elige el **puerto** serie RS232 (Comm2) y su **velocidad** de comunicación con la jeringa infusora (300, 1200, 2400 y 9600 bits por segundo). En el apartado **Comandos Directos a la Bomba**, se ingresa el diámetro interno de la jeringa empleada. Por otro lado, en la ventana inferior podemos leer directamente las respuestas enviadas por la jeringa infusora cada 500 milisegundos: velocidad de Infusión y volumen acumulado administrado. Si la comunicación se ha establecido con la jeringa infusora, es posible continuar con la segunda ventana.

Figura 16.- Ventana “Paciente” del programa TCI Anestesia inhalatoria©

La **Figura 16** muestra la ventana **Paciente**, guarda los datos del caso: identificación, edad, peso y talla; calcula la superficie corporal según *Mosteller*²⁰³, registra los **antecedentes** de importancia, **intervención** quirúrgica, **premedicación** e **inducción** endovenosa. En los menús desplegables **Anestésico** y **Combinado con**, se elige el agente halogenado y la técnica balanceada; la cual permite reducir la CAM del halogenado.

En el espacio **Observaciones**, se pueden registrar los eventos posteriores al inicio del controlador, durante el mantenimiento anestésico, o al finalizar el caso. El apartado **Archivo**, permite guardar todos los datos de la infusión, para su análisis y presentación gráfica.

La tercera ventana **Jeringa infusora**, permite el control de la infusión. Mediante el algoritmo propio, **Control de Error**, corrige el error producido por la jeringa infusora al redondear la velocidad de infusión. La velocidad de infusión es calculada con doble precisión por el TCI; no obstante, es redondeada por el microprocesador de la jeringa infusora y no coincide de forma exacta con la velocidad teórica. Además, la diferencia entre el acumulado teórico y el volumen administrado es corregida cada segundo. Este algoritmo permite, que la inexactitud de 1-2 % mencionada en las especificaciones del fabricante, pueda ser reducida a un valor insignificante como lo muestra la **Figura 17**.

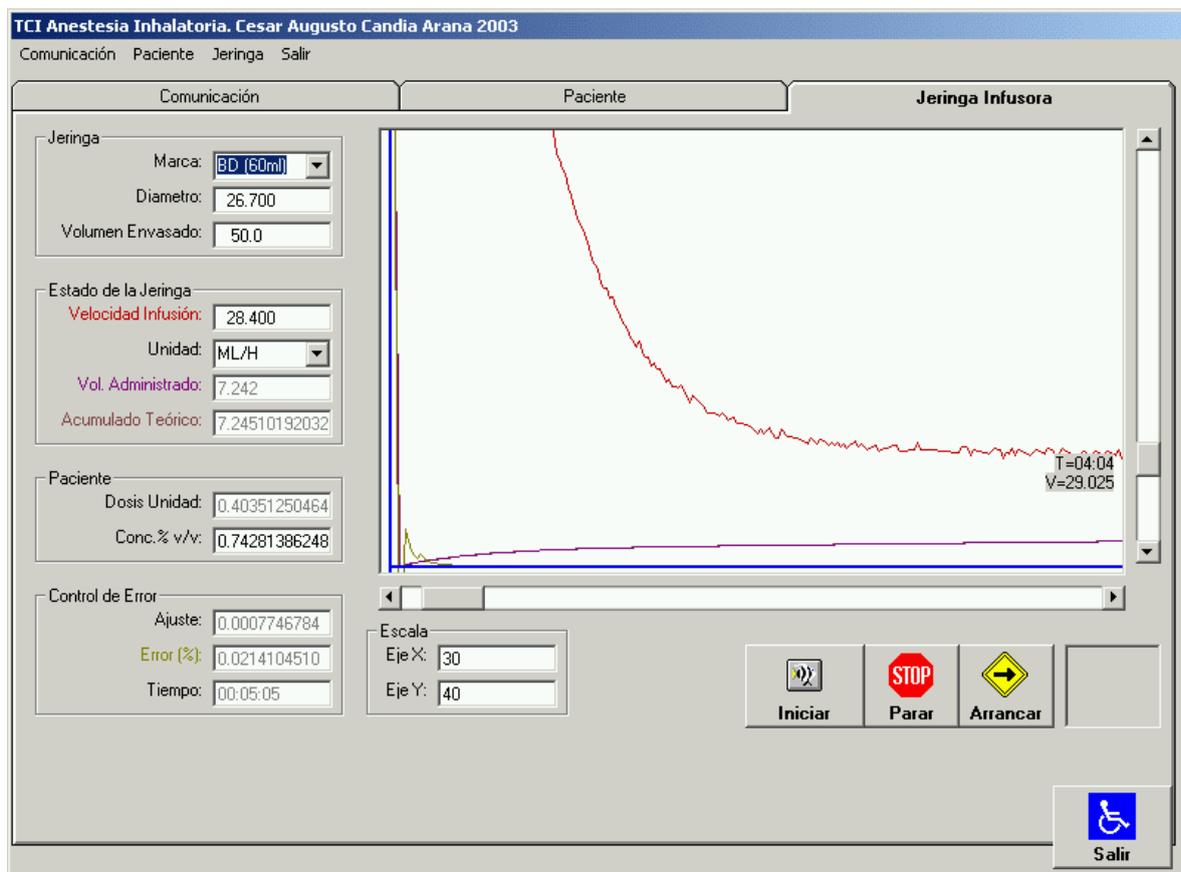


Figura 17.- Ventana “Jeringa infusora” del programa TCI Anestesia inhalatoria©

Como se observa la Figura 17, en el ítem **Jeringa** se puede elegir el tipo de jeringa por **Marca**, o ingresar el **Diámetro** interno de la jeringa utilizada y el **Volumen Envasado**.

En **Estado de la Jeringa** se muestra: **Velocidad de Infusión**, **Unidad** en mL h⁻¹, **Volumen Administrado** leído cada 500 milisegundos, y **Acumulado Teórico** calculado por el TCI cada segundo.

En el ítem **Paciente**, se muestra: **Dosis Unidad** calculada para la “Anestesia Cuantitativa” según modelo de la raíz cuadrada⁶⁰ como parámetro de comparación con las dosis administradas por el TCI Anestesia Inhalatoria©. En “**Conc % v/v**” se nos indica la concentración objetivo espirada calculada, ajustada a la edad del paciente y al empleo de los coadyuvantes seleccionados en la segunda ventana.

En el ítem **Control de error** se muestra: el valor del **Ajuste** del algoritmo cada segundo; la inexactitud del volumen administrado, expresado como porcentaje de error “**Error (%)**” cada segundo, y el **Tiempo** transcurrido desde el inicio de la infusión.

Cuatro íconos principales permiten: **Iniciar**, la infusión; **Parar (STOP)**, detener o pausar la infusión; **Arrancar**, reiniciar la infusión, **Salir**, finalizar la aplicación.

1.3.5. Cámara refrigerada para infusión de desflurano con jeringa infusora

El punto de ebullición del desflurano al nivel del mar, es 22,8°C y su presión de vapor saturado a 20°C es 664 mmHg. Para mantenerlo líquido en una jeringa es necesario refrigerar el halogenado y la jeringa, por debajo de 4°C, así se reduce su presión de vapor. Los estudios de captación de desflurano con FMGF han utilizado bolsas de hielo sobre la jeringa infusora^{204,195}, este procedimiento es dispendioso y poco seguro. Además, la humedad de las bolsas deteriora la jeringa infusora por ser un dispositivo electrónico.

En el año 2001, *Candia y Nieto*²⁰⁵ desarrollaron un modelo de utilidad llamado “Cámara Refrigerada para Jeringa Infusora”, este módulo permitió el enfriamiento rápido y constante del desflurano, sin formación de escarcha. La **Figura 18**, muestra el dispositivo que posteriormente fue conocido como “crioinfusor”.²⁰⁶

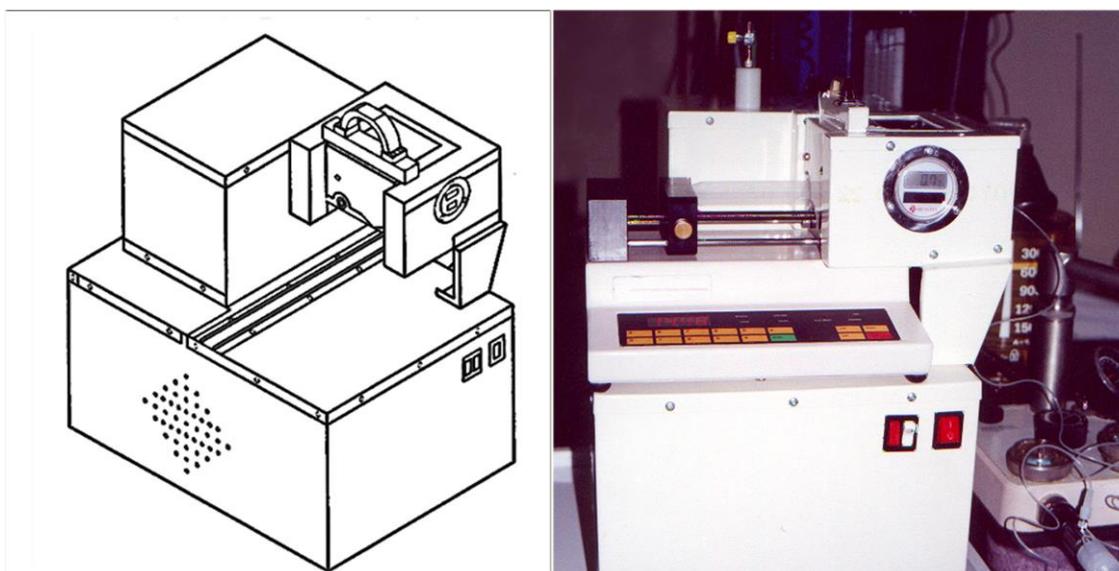


Figura 18.- Cámara refrigerada para infusión de desflurano con jeringa infusora

Fuente: autores.^{205,206}

En el dibujo a la izquierda, se aprecia en perspectiva la cámara refrigerada, diseñada para la jeringa infusora *Harvard Apparatus 22* (South Natick, Massachusetts). Dispone de una compuerta que permite el cierre hermético, evitando fugas de frío y un cristal superior para visualizar la formación de burbujas. En la foto a la derecha se aprecia la jeringa infusora acoplada a la cámara refrigerada. Además, se observa en la pantalla del termómetro digital de la cámara refrigerada, la temperatura de funcionamiento 0,7 °C. En la esquina inferior derecha, se visualiza la extensión de nailon que inyecta el desflurano líquido al circuito respiratorio.

1.3.6.TCI sevoflurano© versión 3.0

La tercera versión del controlador, TCI sevoflurano© fue desarrollada por *Candia y Roca*²⁰⁷. Utilizaron Labview 6.1® (National Instruments, Austin, EE. UU.), software para control en tiempo real con entorno de programación totalmente gráfico. La primera divulgación se realizó en el Congreso de la Sociedad Europea de Anestesia del 2008.^{14,208} El desempeño clínico, predictivo y la correlación farmacocinética de las concentraciones objetivo y espiradas fueron publicadas en el 2014.¹⁵

El TCI sevoflurano© se configuró para las estaciones de trabajo *Avance/5®* y *Aespire-View®* (GE-Healthcare, Madison, EE. UU.), considera edad, género, peso, talla y superficie corporal del paciente. Durante el primer minuto, administra la dosis de sevoflurano necesaria para saturar el volumen del circuito respiratorio y el volumen efectivo pulmonar¹⁵², con la concentración objetivo programada ajustada a la edad,²⁰⁹ además, compensa la fuga del analizador de gases. La velocidad de infusión del sevoflurano, se derivó del modelo bi-exponencial de captación publicado por *Hendrickx et al.*¹⁵⁷ (**Figura 10**). A su vez, el controlador estima otros parámetros: CFR, consumo de oxígeno, volumen corriente, volumen minuto y gasto cardíaco, según *Lerou et al.*¹⁵³

El TCI sevoflurano© se compone de dos ventanas, en la primera se advierte sobre las condiciones, bajo las cuales debe ser empleado (**Figura 19**).

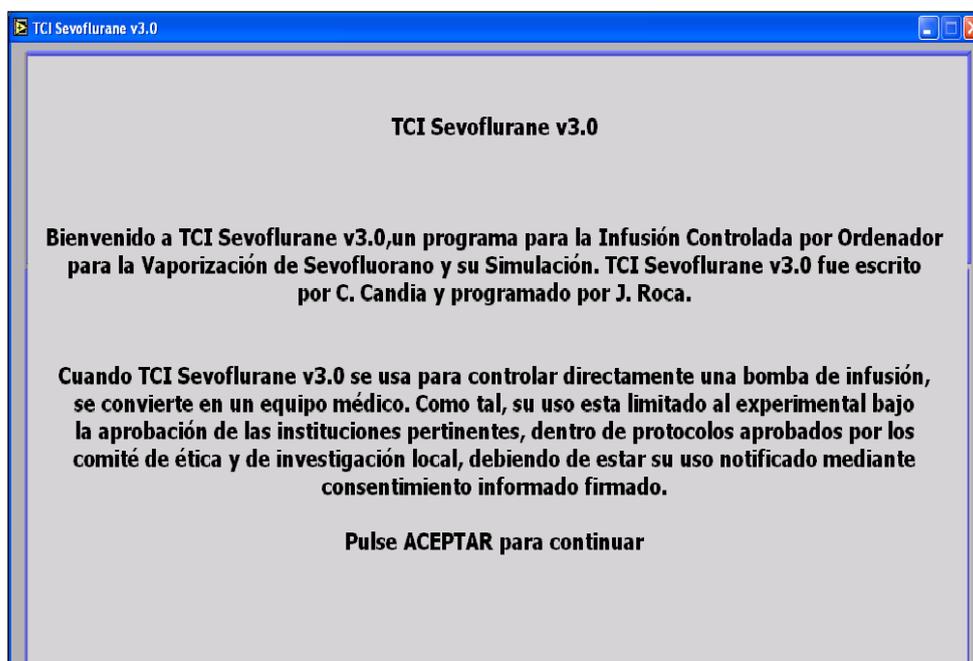


Figura 19.- Primera ventana del programa TCI sevoflurano©

El uso del software con la jeringa infusora Harvard Apparatus 22, lo transforman en un dispositivo médico. Según regulaciones sanitarias, para su uso clínico debe ser acompañado de un protocolo de investigación específico, el cual deberá ser aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital, donde será utilizado y con el consentimiento escrito del paciente.²⁰⁷

La segunda ventana, es propiamente el controlador de lazo abierto (Figura 20).

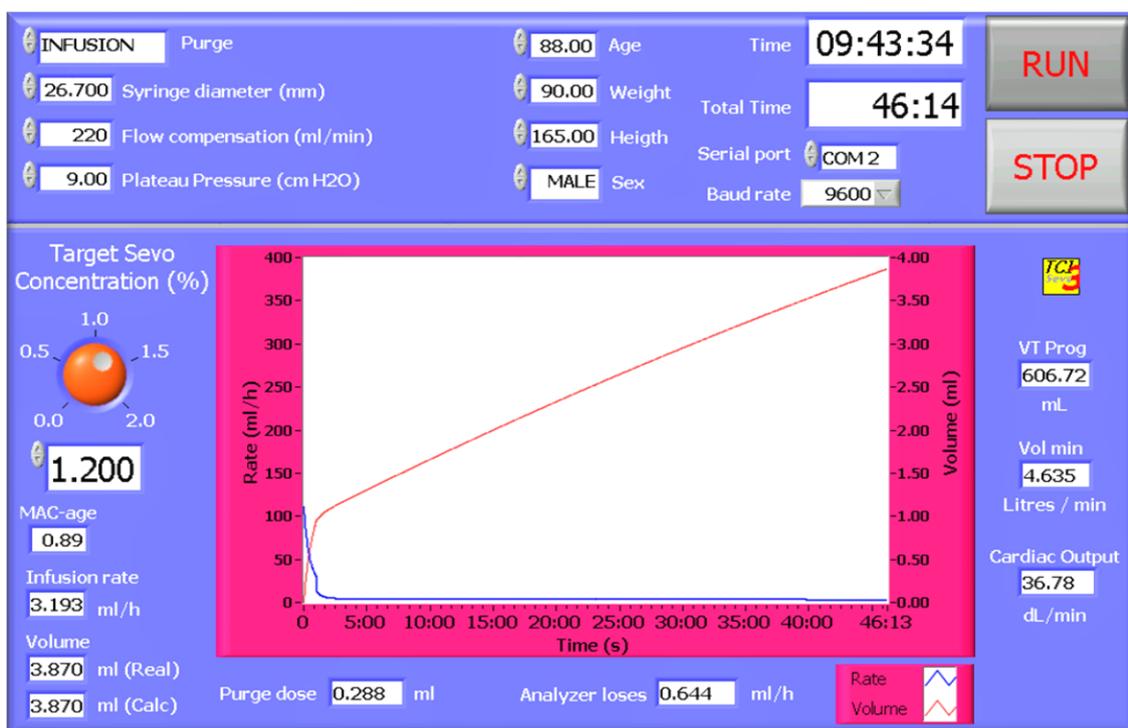


Figura 20.- Segunda ventana del programa TCI sevoflurano®

En la parte superior izquierda de la pantalla encontramos los siguientes ítems: **Purga**: permite inyectar la dosis de purga del circuito respiratorio en tres modos: infusión en un minuto, bolo en 5 segundos o sin purga del circuito. **Diámetro de Jeringa** (mm): diámetro interno de una jeringa BD de 50 ml. **Compensación de Flujo** (ml/min): permite compensar la fuga del analizador de gases, si no es retornada al circuito respiratorio. **Presión Plateau** (cm H₂O): ayuda a programar la ventilación adecuada, por el uso de FMGF. Los ítems del centro, son para ingresar las características de paciente: **Edad, Peso, Altura y Género**. Los ítems de la derecha: **Hora** del sistema. **Tiempo total** de administración de sevoflurano. **Puerto Serie**: selecciona el puerto para la comunicación con la jeringa Infusora. **Velocidad**: selecciona la velocidad de comunicación, desde 1200 a 9600 bits por segundo. **Marcha**: inicia la inyección del sevoflurano al sistema. **Paro**: detiene la infusión y cierra el TCI.

En la porción inferior izquierda, encontramos los siguientes ítems: **Concentración Objetivo de Sevo (%)**: conformada por tres partes, la primera el **Dial** o botón para seleccionar la concentración desde 0 a 2 %; la segunda por una ventana donde se puede ingresar directamente la concentración programada y la tercera **CAM ajustada a la edad**, muestra la concentración (%) empleada por el TCI. **Velocidad de Infusión** (ml/h): con la cual la jeringa infusora inyecta el sevoflurano líquido, en la rama inspiratoria del circuito respiratorio. Infusión variable segundo a segundo, controlada por el TCI. **Volumen**: muestra el volumen administrado por la jeringa (**ml Real**) y el volumen teórico calculado por el TCI (**ml Calc**).

En la parte inferior central: **Gráfica**, en tres ejes: **Velocidad de infusión** (ml/h), **Tiempo** transcurrido (mm:ss), y **Volumen** (ml) de sevoflurano líquido administrado. **Dosis de Purga** (ml): ajusta la dosis de purga del modelo exponencial en el primer minuto, y las **Pérdidas por el analizador de gases** (ml/h) estimadas.

En la porción inferior derecha visualizamos: el **V_T Prog** (mL): volumen corriente, **Vol Min** (L/m): volumen minuto y **Gasto cardíaco** (dL/min) estimados por el algoritmo del TCI.²⁰⁷ Fuente: autores.

El desempeño predictivo del TCI sevoflurano se puede comparar con el desempeño de los TCI para agentes endovenosos, siendo los TCI para propofol y remifentanilo, los más estudiados. *Masui et al.*²¹⁰, encontraron que el desempeño de un dispositivo TCI es aceptable, cuando el sesgo (MDPE %), se encuentra entre -20 % y 20 % y la inexactitud (MDAPE %) es menor al 30 %.

La Tabla 22, muestra el desempeño predictivo del TCI sevoflurano, estratificado por obesidad, en 35 pacientes de dos publicaciones anteriores.^{14,15} Desempeño predictivo (*sesgo, inexactitud y oscilación*) según *Varvel et al.*²⁰¹

Tabla 22.- Desempeño predictivo TCI sevoflurano© estratificado por obesidad

Parámetro Desempeño	Obesos n = 16	No obesos n = 19	P	Diferencia de medias (IC 95 %)
Sesgo MDPE %	-9,75 ± 14,17	-8,06 ± 10,64	0,691	-1,68 (-10,22 a 6,86)
Inexactitud MDAPE %	16,32 ± 9,71	12,10 ± 8,04	0,169	4,22 (-1,89 a 10,32)
Oscilación %	7,38 ± 4,02	7,28, ± 5,00	0,946	0,10 (-3,05 a 3,27)

PE %, Error Predictivo = [(concentración espirada- concentración objetivo) / concentración objetivo] %.

MDPE %, mediana de los PE %, es el signo del error o sesgo: (+) sobredosificación, (-) infradosificación.

MDAPE %, mediana del valor absoluto de los PE %, estima la inexactitud del dispositivo.

Oscilación, mediana del valor absoluto de la diferencia de cada PE% con el MDPE % del sujeto. Mide la inestabilidad o variabilidad de la predicción en cada paciente.²⁰¹

Significación estadística, P < 0,05 *.

Fuente: autor.

Se puede observar que el TCI sevoflurano© mostró en promedio una infradosificación o sesgo negativo, menor al 20 %, en ambos grupos de pacientes. Pero con mayor variabilidad en los pacientes obesos. La inexactitud promedio del TCI, fue mayor un 4 % en la población obesa, pero inferior al 30 %. La oscilación promedio de las mediciones en cada sujeto fue menor al 13 % en ambos grupos.

La **Figura 21**, muestra una foto del TCI sevoflurano V3.0 en funcionamiento.



Figura 21.- Foto del dispositivo TCI sevoflurano© V 3.0

Sobre la estación de trabajo *Aespire view* (GE Healthcare, Madison, EE. UU.) de derecha a izquierda se aprecia: ordenador portátil, con el software TCI sevoflurano en ejecución y sobrepuesta la pantalla de la aplicación de captura de datos del monitor, *S/5™ Collect4* (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia), cable de comunicación serie, entre el portátil y la jeringa infusora *Harvard Apparatus 22* (South Natick, Massachusetts), con una jeringa plástica de 20 mL que contiene el sevoflurano, conectada con una extensión de nailon con conexión luer-lock (MFX1954- ALARIS®, Höchberg, Alemania) a un *puerto metálico*²¹¹ modificado con conexión luer-lock y colocado en la rama inspiratoria del circuito.

Fuente: autores.

El momento de la foto, corresponde al tiempo (minutos: segundos) 38:40 de administración sevoflurano con FBGF, a una velocidad de 4,75 mL h⁻¹. Concentración objetivo de sevoflurano 1,2 %. En el monitor entre otros valores se destaca la concentración espirada de sevoflurano 1,1 %, correspondiente con un *Error Predictivo* de -8,3 %.

Además, apreciamos las tendencias de la presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación capilar de oxígeno, CO₂ espirado, monitorización de la relajación muscular y profundidad anestésica.

1.4. CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS EN EL PACIENTE OBESO

1.4.1. Generalidades

Según la OMS, “[...] la obesidad y el sobrepeso son definidos como la acumulación anormal o excesiva de grasa corporal, que puede ser peligrosa para la salud. La causa fundamental del sobrepeso y obesidad es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y gastadas”.²¹²

La obesidad se reconoce como una enfermedad crónica, ya que es una disfunción fisiológica, de etiología genética, endocrina y ambiental²¹³. Es considerada una de las grandes epidemias del siglo XXI y es la segunda causa prevenible de muerte después del tabaquismo.²¹⁴

El indicador comúnmente utilizado para reconocer la obesidad general en los adultos es el índice de masa corporal (IMC), que es la relación entre el peso corporal (kg) y el cuadrado de la talla (m²), siendo sus unidades kg m⁻².

La obesidad abdominal o central es definida por el incremento del **perímetro de la cintura** (mujeres >88 cm y varones >102 cm). Es el rasgo más frecuente del síndrome metabólico, asociado a mayor riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares.²¹⁵

Con el IMC y el perímetro abdominal, se ha estimado el estado nutricional de la población y sus riesgos asociados (**Tabla 23**).

Tabla 23. Estado nutricional y riesgo de enfermedad según IMC y perímetro abdominal.

Clasificación	IMC (kg m ⁻²)	Riesgo de enfermedad según perímetro abdominal	
		Normal	Aumentado
Peso insuficiente	< 18,5	Bajo, pero riesgos de otras patologías	
Peso normal	18,5 - 24,9	Menor	Incrementado
Sobrepeso	25,0 - 29,9	Incrementado	Alto
Obesidad de tipo I	30,0 - 34,9	Alto	Muy alto
Obesidad de tipo II	35,0 - 39,9	Muy alto	
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0 - 49,9	Extremadamente alto	
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50,0	Excesivamente alto	

IMC: índice de Masa Corporal. Riesgo de enfermedad: metabólica y cardiovascular.

Perímetro abdominal: normal (mujeres ≤88 cm y varones ≤102 cm), aumentado (mujeres >88 cm y varones >102 cm).

Fuente: modificado de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹⁶ y Purnell.²¹⁷

1.4.2. Fisiopatología de la obesidad

El aumento sostenido de la adiposidad, produce varias alteraciones anatómicas y fisiológicas, en diferentes órganos y sistemas, por tanto, incrementa el riesgo perioperatorio y dificulta el manejo anestésico.

La grasa corporal es almacenada en una variedad de sitios anatómicos que difieren en características metabólicas y fisiológicas. El tejido adiposo subcutáneo, está conformado en su mayoría por adipocitos blancos, debido a los triglicéridos almacenados. Los adipocitos del tejido subcutáneo, producen principalmente leptina y adiponectina. La formación de leptina es proporcional a los niveles de triglicéridos y su efecto es anorexígeno, cabe destacar que en la obesidad se genera una resistencia a la leptina. La adiponectina tiene actividad antiinflamatoria, antidiabética, aumenta el metabolismo de los ácidos grasos libres y la formación de óxido nítrico. Los niveles de adiponectina disminuyen incrementando el riesgo cardiovascular en la obesidad.

El tejido adiposo visceral (grasa omental y mesentérica), es un depósito más pequeño que el tejido adiposo subcutáneo. La secreción excesiva de adipocinas proinflamatorias producidas por los adipocitos y los macrófagos del tejido adiposo visceral, conducen a una respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado o estado proinflamatorio crónico. Esta condición, desarrolla varias de las alteraciones del síndrome metabólico: altos niveles de triglicéridos y colesterol, bajos niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL), intolerancia a la glucosa e hipertensión. La persistencia del síndrome metabólico puede desarrollar diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria y cerebrovascular.²¹⁴

Cardiovascular: una persona con sobrecarga ponderal tiene mayor masa grasa y magra que una persona sin sobrepeso u obesidad, el aumento ponderal hace necesario incrementar el oxígeno y los nutrientes para el exceso de tejido. En las fases iniciales de la obesidad, el incremento ponderal puede conducir a cambios y adaptaciones neurohormonales significativas en el sistema cardiovascular. Entre estas alteraciones, se produce activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incremento de adipocinas, citoquinas proinflamatorias y activación del sistema nervioso simpático. La activación simpática, contribuye a la elevación de: frecuencia cardíaca, reabsorción tubular de sodio, volumen sanguíneo circulante, volumen ventricular de fin diástole (precarga), gasto cardíaco y presión arterial.

El gasto cardíaco aumenta en 100 mL min^{-1} , aproximadamente por cada kilogramo de aumento de peso del tejido adiposo.²¹⁸ Las citocinas inflamatorias circulantes en la obesidad, deterioran y fibrosan la pared arterial, incrementando la hipertensión. Tanto la hipervolemia como la hipertensión producen incremento de la precarga y la postcarga, además, pueden generar hipertrofia ventricular izquierda mixta, excéntrica

y concéntrica. Estas alteraciones podrían conducir a disfunción diastólica, sistólica, y después insuficiencia cardíaca.

La disfunción diastólica y el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, provocan una disminución de la capacidad de perfundir la masa miocárdica en el paciente con hipertrofia ventricular, esto puede conducir, a un aumento de la isquemia. La disfunción diastólica puede ser asintomática en pacientes con obesidad tipo IV; pero es posible desenmascarse con una sobrecarga de volumen en la inducción anestésica. Lo anterior, causa edema pulmonar e insuficiencia cardíaca en forma abrupta. Por tanto, es recomendado descartar la disfunción diastólica con ecocardiograma en estos pacientes.²¹⁹

El síndrome metabólico y la obesidad se asocian con alteraciones importantes de la regulación de la resistencia arteriolar, dando como resultado un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno de los tejidos miocárdico, renal, cerebral y muscular. En la circulación coronaria, esta alteración se ha evidenciado como reducción en la respuesta vasodilatadora coronaria a estímulos metabólicos y farmacológicos; destacando que una reducción de la reserva de flujo coronario es un poderoso predictor de eventos cardiovasculares adversos mayores.²²⁰

La obesidad aumenta el riesgo de dilatación de la aurícula izquierda y está presente en el 50 % de los pacientes con obesidad tipo II, incrementando el riesgo de fibrilación auricular ²¹⁹.

Respiratorio: la respiración de los pacientes obesos es rápida y superficial, la mayoría refieren disnea de esfuerzo al subir escaleras. Igualmente, tienen mayor incidencia de ventilación difícil con máscara facial y mayor desaturación de oxígeno durante el periodo de apnea de la intubación orotraqueal. La obesidad, “[...] es un factor de riesgo, empeora morbilidades como asma, apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación por obesidad e hipertensión pulmonar”. También, “[...] agrava el pronóstico del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)”.²²¹ Además, la susceptibilidad y la severidad de las infecciones respiratorias, son mayores en los pacientes obesos que en los no obesos.

La ventilación difícil con máscara, es una situación en la que un anestesiólogo no asistido, no puede mantener la saturación de oxígeno >90 %, usando oxígeno al 100 % y ventilación con presión positiva. *Cattano et al.*²²² han encontrado un 14 % de ventilación difícil con máscara en una muestra de quinientos cincuenta obesos quirúrgicos. Identificaron tres factores predictivos independientes: edad ≥ 49 años, circunferencia del cuello ≥ 43 cm y cuello corto. En este estudio la apnea obstructiva del sueño, el género masculino y la ausencia de dientes no fueron significativos. En contraste, en población quirúrgica general, *Langeron et al.*²²³ describieron un 5 % de

ventilación difícil con máscara en mil quinientos pacientes. Los predictores encontrados fueron: presencia de barba, edad ≥ 55 años, IMC ≥ 26 kg m⁻², falta de dientes e historia de ronquidos.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un factor de riesgo tanto para dificultad de ventilación con máscara facial, como para intubación traqueal. Teniendo en cuenta la alta presión de cierre de la vía aérea faríngea en pacientes con SAOS, no es de extrañar el fuerte vínculo entre el SAOS y la ventilación difícil con máscara.²²⁴

En la obesidad, la mecánica pulmonar está alterada. El efecto principal es la reducción de la distensibilidad pulmonar y torácica, que favorecen la aparición de sibilancias, disnea y ortopnea. El patrón respiratorio también se ve alterado, ya que el movimiento del diafragma y la caja torácica están restringidos por los depósitos de grasa en el mediastino y la cavidad abdominal. Lo anterior resulta en una importante reducción de la capacidad funcional residual (CFR) y en el volumen de reserva espiratorio (VRE). Sin embargo, tiene muy poco efecto sobre el volumen residual (VR) y la capacidad pulmonar total (CPT), que incluso se conservan en la obesidad severa.

La reducción de CFR, es proporcional a la severidad de la obesidad, siendo de un 10 % en pacientes con sobrepeso, hasta un 33 % en obesidad mórbida. El volumen corriente, suele ser más bajo en los obesos, pero es compensado con un ligero incremento en la frecuencia respiratoria. La compensación resultante es un volumen minuto incrementado para las demandas metabólicas. La relación VR/CPT, indicador de atrapamiento aéreo, es normal o está ligeramente aumentada. El volumen espiratorio forzado en el primer Segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF) se reducen un poco. La relación FEV₁/CVF no se modifica a menos que el IMC sea > 62 kg m⁻².

Los efectos mecánicos de la obesidad producen estrechamiento y cierre de las vías respiratorias, con aumento de las resistencias de la vía aérea, similares a los observados en la hiperreactividad; esta situación produce retención de gases y falta de homogeneidad en la ventilación. El atrapamiento aéreo y el cierre de la vía aérea, podría inferirse de una elevación de la relación VR/CPT. Otros indicadores de cierre de las vías aéreas como el VR y la capacidad de cierre, pueden estar normales en los obesos. Sin embargo, el cierre de las vías respiratorias puede ocurrir en reposo, cuando la CFR se reduce a niveles iguales o inferiores, a la capacidad de cierre, facilitado posiblemente por compresión de los pulmones. Es posible que el cierre de las vías respiratorias: dificulte el suministro de medicación inhalada, incremente la hipoxia y desaturación arterial, y genere disnea en las exacerbaciones de la EPOC. Por tanto, los pacientes asmáticos obesos tienen un riesgo cinco veces mayor de hospitalización durante una crisis asmática, que los asmáticos delgados.

La distribución de la ventilación se altera en la obesidad, resultando un desequilibrio ventilación-perfusión. Los pacientes obesos, con disminución severa del VRE en

posición sentada y vertical, distribuyen la ventilación a zonas superiores del pulmón, mal perfundidas. En contraste, las zonas inferiores están mejor perfundidas y mal ventiladas, en especial, si la CFR se aproxima a los niveles del VR. Esto disminuye la presión arterial del oxígeno (P_{aO_2}), atribuible a un cortocircuito pulmonar leve a moderado inducido por la obesidad.

Otras alteraciones: con el aumento de la adiposidad, los liposomas de los hepatocitos pueden aumentar de tamaño (esteatosis), formando grandes vacuolas. Estos cambios están presentes en varias patologías como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis y cirrosis. La acumulación de lípidos intermedios como las ceramidas, en otros tejidos no adiposos pueden provocar lipotoxicidad con disfunción celular y apoptosis. La producción elevada de “factor 1 de crecimiento similar a la insulina” junto con otras moléculas, se asocia con el desarrollo de algunos tipos de cáncer. Algunos pacientes desarrollan hiperactividad del sistema nervioso simpático, la cual se cronifica y puede explicar varios procesos fisiopatológicos como: hipertensión arterial sistémica, cardiopatía hipertensiva, enfermedad renal crónica y enfermedad cerebro vascular.²¹³

El exceso de adiposidad también genera una sobrecarga mecánica en las articulaciones, facilitando el desarrollo de osteoartritis. Además, el incremento de la presión intraabdominal, puede explicar en estos pacientes los riesgos elevados de enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago.

La obesidad mórbida está presente cuando el paciente tiene obesidad tipo III u obesidad tipo II más comorbilidades importantes.²²⁵

En resumen, el incremento del IMC se asocia con varias comorbilidades (**Tabla 24**).

Tabla 24.- Cambios fisiológicos y comorbilidades asociadas a la obesidad

Sistema	Morbilidades
Cardiovascular	Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, arritmias, cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva.
Respiratorio	Enfermedad pulmonar restrictiva, apnea del sueño, asma, embolismo e hipertensión pulmonar.
Nervioso	Enfermedad cerebrovascular, y depresión.
Renal	Insuficiencia renal y preeclampsia.
Endocrino	Síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo.
Gastrointestinal	Hernia de hiato, reflujo gastroesofágico, colelitiasis e infiltración grasa del hígado.
Hematológico	Policitemia, e hipercoagulabilidad.
Otros	Vía aérea difícil, trombosis venosa profunda, osteoartritis, glaucoma primario de ángulo abierto; carcinoma de mama, colon, endometrio, renal y esófago.

Fuente: modificado de Matei et al.²¹⁸

Según Aranceta et al.²²⁶ “[...] en el año 2015 en España, el cálculo en adultos de prevalencia de sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 30$) y obesidad ($\text{IMC} \geq 30$), fue de 39,3 % y 21,6 % respectivamente. La prevalencia de obesidad fue mayor en varones (22,8 %) que en mujeres (20,25 %)”;

mientras que la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los adultos es del 60,9 %. Esta tasa es mayor en hombres que en mujeres, 69,3 % y 52,6 %, respectivamente. Lo anterior significa que dos de cada tres hombres y la mitad de las mujeres tienen sobrecarga ponderal. Por tanto, el anestesiólogo debe conocer todas las implicaciones que el exceso de adiposidad tiene en anatomía, fisiología y farmacología de este gran porcentaje de nuestra población.

Como el IMC es un estimador sencillo y económico, se debe usar para evaluar la prevalencia de obesidad y los riesgos asociados en la población.

1.4.3. Evaluación de la grasa corporal

El IMC no tiene en cuenta la composición corporal, no puede distinguir el sobrepeso por masa muscular o por adiposidad en un individuo musculoso. Además, para un mismo valor de IMC, el porcentaje de grasa corporal cambia con la edad y es diferente según el género y el origen étnico.²²⁷

Por eso, es necesario considerar en la evaluación individual del paciente obeso los indicadores del grado de adiposidad o del porcentaje de grasa corporal (**Figura 22**).

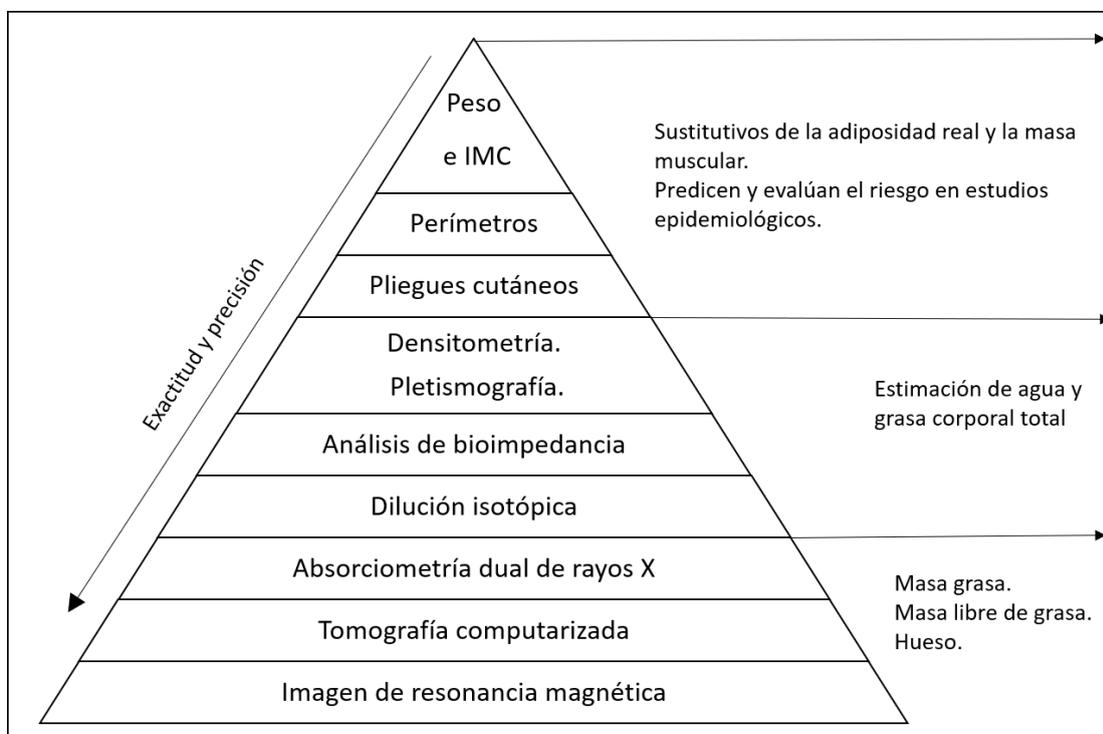


Figura 22.- Métodos de evaluación de la composición corporal

Se muestran los métodos empleados para valorar la adiposidad y la composición corporal, según su Exactitud y precisión.

Fuente: modificado de De Lorenzo et al.²²⁸

En el primer grupo de estimadores de la obesidad, además del IMC y el perímetro de la cintura, se han considerado los siguientes elementos:

Índice cintura cadera (C-C) = perímetro de la cintura (cm)/ perímetro de la cadera (cm). Se define obesidad con valor $>0,90$ para varones y $>0,8$ para mujeres.²²⁶

Índice cintura talla (C-T) = perímetro de la cintura (cm)/talla (cm). Se considera obesidad general un valor $>0,53$ en varones y $>0,54$ en mujeres y obesidad abdominal o visceral un valor $>0,59$ en ambos géneros. Estos límites se estimaron con un porcentaje de grasa corporal total (% GC) mayor al 25 % en varones y 35 % en mujeres, medido por absorciometría dual de rayos X.²²⁹

Medida de pliegues cutáneos: la medición del pliegue cutáneo se fundamenta en la teoría de la proporcionalidad de la grasa corporal total y la cantidad de grasa subcutánea de algunas zonas anatómicas; sin embargo, su confiabilidad es dependiente de la experiencia del examinador. De igual forma, la medición del pliegue cutáneo no es posible en algunos pacientes muy obesos, debido al tamaño inapropiado de los calibradores.²³⁰

El segundo grupo de técnicas de evaluación de la composición corporal, estiman el agua corporal total y el porcentaje o la masa de grasa corporal, sin distinguir su distribución (**Figura 22**).

Densitometría: conocida como pesaje hidrostático o bajo agua, se basa en el principio de Arquímedes. La diferencia del peso corporal en el aire y el agua, permite calcular su densidad. Utiliza un modelo de dos compartimentos, diferentes densidades para la masa grasa y la masa libre de grasa. Corrigiendo el volumen de aire pulmonar se puede estimar el porcentaje de grasa corporal total.

Pletismografía por desplazamiento de aire: al colocar el cuerpo en una cámara cerrada, el volumen del cuerpo desplaza el aire e incrementa la presión en la cámara. La pletismografía como la densitometría, utiliza el mismo modelo de dos compartimentos. El coeficiente de variación de este método repetido en el mismo día es de 1,7 a 4,5 %.²²⁷

Análisis de impedancia bioeléctrica: aplica la conducción eléctrica de los fluidos corporales que contienen electrolitos. Permite estimar el agua corporal total y la masa magra corporal. El modelo considera el cuerpo como cinco cilindros, cuatro extremidades y un cilindro central. Tiene varias fuentes de error, la principal asumir la hidratación tisular constante. Otros sesgos pueden ser: longitud de las extremidades, actividad física reciente, temperatura y composición química de la sangre.²³¹

Dilución isotópica: los isótopos son formas diferentes de un elemento químico, pero con diferente número de neutrones en el núcleo. Se prefiere para el análisis el uso de isótopos estables como el deuterio, el cual no es radioactivo. Al administrar una dosis conocida de deuterio y esperar su estado de equilibrio en el cuerpo; la dilución del

isótopo permite estimar el volumen de agua corporal total. Conociendo la densidad y el volumen corporal por densitometría, se estima el porcentaje total de grasa corporal.

En el último grupo de técnicas, se encuentran las que permiten evaluar la distribución regional de la composición corporal y conocer el componente mineral óseo.

Absorciometría dual de rayos X: es una técnica de imagen que emplea rayos X con dos energías diferentes. Al usar dos niveles de energía, las imágenes se pueden separar según sus componentes. Es la técnica de primera elección para medir la densidad mineral ósea. La estimación de la masa magra, la grasa corporal total y regional, es muy precisa. El coeficiente de variación de este método cuando se repite, es de 1,0-2,0 % para la grasa corporal y 0,5- 2 % para la masa magra.²²⁷

Tomografía computarizada: con las imágenes tridimensionales se puede determinar con precisión la grasa del tejido muscular esquelético y del hígado. Dado que expone al sujeto a dosis altas de radiación, su uso se limita en investigación a unos cuantos cortes axiales del cuerpo para estimar el volumen de grasa.²²⁷

Resonancia magnética: es el único método de no radiación, que permite cuantificar el tejido adiposo total, subcutáneo, intramuscular, visceral y de la médula ósea. Permite cuantificar los componentes de la masa libre de grasa, músculo esquelético y masa específica de cada órgano. Entre sus limitaciones, destaca el alto costo del software para el procesamiento de las imágenes²³¹, así como la dificultad técnica en pacientes con IMC altos, los cuales por su volumen no se les puede realizar la técnica.²³²

1.4.4. Ecuaciones para estimar la grasa corporal

En nuestro entorno clínico, donde no es posible por los costes utilizar una técnica de medición de referencia, es válido utilizar métodos sencillos y confiables como las ecuaciones de estimación de la composición corporal.

*Deurenberg et al.*²³³ utilizaron la densitometría y validaron su estimación con una muestra de 1229 sujetos. 521 varones y 708 mujeres, con rango de edad (7 - 83 años) e IMC (13,9 - 40,9 kg m⁻²). En adultos, la ecuación de predicción del porcentaje de grasa corporal fue:

$$\% GC = 1,2 \times IMC + 0,23 \times Edad - 10,8 \times Género - 5,4$$

Siendo, % GC= porcentaje de grasa corporal. IMC= índice de masa corporal. Edad = años. Género= (varones= 1, mujeres = 0). El error estándar de la estimación del % GC fue 4,1 %. *Lean et al.*²³⁴ emplearon también la densitometría en 63 hombres y 84 mujeres con rango de edad (16,8 - 65,4 años) e IMC (18,3 a 41,2 kg m⁻²). Encontraron el mejor ajuste del % GC, utilizando el perímetro de la cintura ajustado a la edad.

$$\% GC(\text{varones}) = 0,567 \times \text{cintura}(\text{cm}) + 0,101 \times \text{Edad}(\text{años}) - 31,8$$

$$\% GC(\text{mujeres}) = 0,439 \times \text{cintura}(\text{cm}) + 0,221 \times \text{Edad}(\text{años}) - 9,4$$

Los autores validaron estas ecuaciones en 146 varones y 238 mujeres, con rangos de edad (18 - 83 años) y de IMC (17,4 - 40,9 kg m⁻²). El uso de los pliegues cutáneos, no mejoró la predicción.

Levitt *et al.*^{158,159} analizaron las mediciones de grasa corporal de 1356 sujetos con rangos de edad (18 a 97 años), IMC (17 a 50) en varones y (17 a 65) en mujeres. Las técnicas empleadas fueron la dilución isotópica con tritio (isótopo de hidrógeno) y la densitometría. Así, el modelo utilizado fue de 3 compartimentos (agua corporal total, densidad corporal y grasa corporal). De los ajustes de los datos, derivó una descripción cuantitativa de la composición corporal ósea, adiposa y muscular de los sujetos. Las ecuaciones de estimación del porcentaje de grasa corporal, en población caucásica, afroamericana e hispana para ambos géneros, fueron:

$$\% GC = f_1 - f_1(IMC_0/IMC) + c \text{ Edad}$$

$$\text{Varones: } f_1 = 0,496; IMC_0 = 18,73; c = 0,00172$$

$$\text{Mujeres: } f_1 = 0,642; IMC_0 = 14,37; c = 0,00132$$

La regresión mostró la relación entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal con la edad y el género. Hay un incremento mayor del porcentaje de grasa corporal con la edad en los varones que en las mujeres. El error estándar de la estimación fue de 5,36 % para varones y 4,71 % para mujeres. Esta ecuación es empleada por el software de farmacocinética basada en la fisiología, PkQuest¹⁴⁰, descrito en esta tesis como uno de los modelos fisiológicos de captación y distribución del sevoflurano.

1.4.5. Pesos escalares utilizados en la obesidad

En la práctica diaria, el análisis de la composición corporal es costoso y dispendioso, además, las ecuaciones para estimación de la grasa corporal se utilizan poco. Por tanto, la mayoría de las publicaciones han recurrido a los estimadores del tamaño corporal, o pesos escalares para ajustar la dosificación de fármacos en los pacientes obesos.²³⁵

Los estimadores del tamaño corporal, que se utilizan son: peso ideal, peso ajustado o corregido, peso magro, superficie corporal y peso estimado por alometría. Se usan para prevenir la sobre dosificación de los medicamentos en los pacientes obesos. Estos pesos escalares tienen sus beneficios y limitaciones.²³⁶

La lista de los pesos escalares es extensa, algunos de ellos tienen estimaciones diferentes según el investigador. Los usos iniciales de algunos de estos pesos escalares, fueron diferentes a los actuales, a continuación, mencionaremos los estimadores más empleados en anestesia.

1.4.5.1. Peso ideal

La primera estimación del peso ideal, fue realizada en 1871 por el médico francés Paul Broca, los individuos objeto de estudio eran soldados.²³⁷

$$\text{Peso ideal}_{\text{varón}}(\text{kg}) = \text{talla}_{\text{cm}} - 100.$$

$$\text{Peso ideal}_{\text{mujer}}(\text{kg}) = \text{talla}_{\text{cm}} - 105$$

Posteriormente entre 1895 y 1908, las compañías de seguros realizaron las primeras tablas de supervivencia con los datos de estatura, peso y edad. Es así, cómo introdujeron el término “peso deseado o ideal”, basados en la esperanza de vida o la mortalidad más baja observada con estas tablas.²³⁸ La concordancia general, entre las diversas tablas de altura y peso permitió el desarrollo de ecuaciones de regresión para estimar el peso ideal. De esta manera al inicio, se determinó si una persona era obesa cuando su peso real superaba un 20 % su peso ideal.

En 1974 McCarron y Devine.²³⁹, publicaron su ajuste de la dosis de gentamicina a la depuración de creatinina, para ello estimaron el peso muscular o magro. Estas ecuaciones, posteriormente se popularizaron como “peso ideal según Devine”.

$$\text{Peso ideal}_{\text{varón}}(\text{kg}) = 50,0 \text{ kg} + 0,91 * (\text{talla}_{\text{cm}} - 152,4)$$

$$\text{Peso ideal}_{\text{mujer}}(\text{kg}) = 45,5 \text{ kg} + 0,91 * (\text{talla}_{\text{cm}} - 152,4)$$

El peso ideal en Europa se ha definido modificando la ecuación propuesta por Broca para cada género.²⁴⁰

$$\text{Peso ideal}_{\text{varón}}(\text{kg}) = \text{talla}_{\text{cm}} - 102.$$

$$\text{Peso ideal}_{\text{mujer}}(\text{kg}) = \text{talla}_{\text{cm}} - 106$$

La comparación de las estimaciones del peso ideal según Devine y Broca modificado, se muestran en la **Figura 23**.

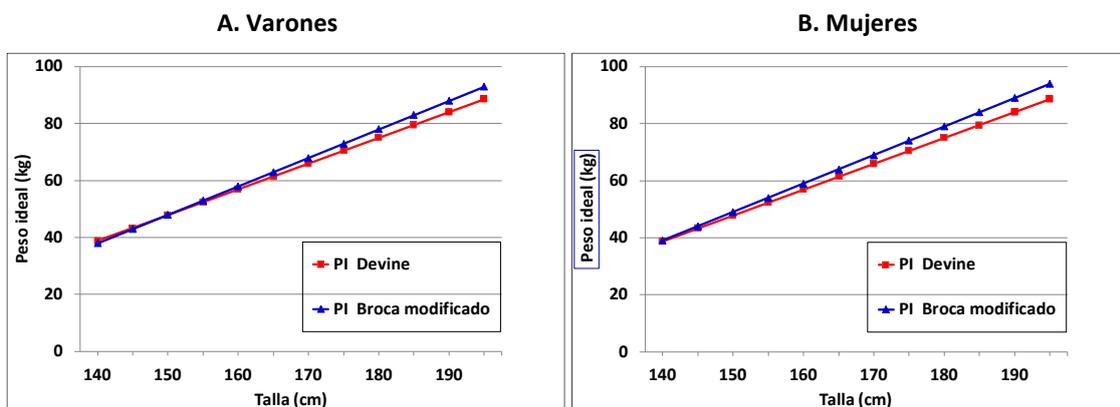


Figura 23.- Comparación por género de estimaciones del peso ideal

Como se aprecia en las dos gráficas, la estimación con la ecuación de Broca modificada es ligeramente mayor a la estimada con la ecuación de Devine, siendo la diferencia mayor en mujeres. Para tallas entre 150 y 195 cm, la diferencia es de 0,4 % a 5,0 % en varones (A) y de 1,2 % a 5,8 % en mujeres (B). Fuente: autor.

El peso ideal, es el estimador de tamaño corporal más utilizado en el entorno perioperatorio, por su simplicidad de cálculo. Permite ajustar la dosificación de fármacos, como benzodiazepinas, opioides, antibióticos, inotrópicos y anticoagulantes. También, se utiliza para el ajuste del volumen corriente y la fluidoterapia intraoperatoria. Sin embargo, como peso escalar de dosificación, el peso ideal no es un estimador óptimo, ya que todos los pacientes con igual estatura y género recibirían la misma dosis, independientemente de su composición corporal, pudiendo incurrir en infra dosificación en los pacientes obesos.^{241,242}

1.4.5.2. Peso ajustado o corregido

El concepto de peso corporal ajustado, *Adjusted Body Weight* (ABW %), intenta superar la limitación del peso ideal agregándole una proporción de la diferencia entre peso real y peso ideal, para fines de dosificación. El porcentaje utilizado, es conocido como factor de dosificación del fármaco.

$$\text{Peso ajustado 40 \%} = \text{Peso ideal} + 40 \% (\text{Peso real} - \text{Peso ideal})$$

Algunos investigadores intercambian el término “ajustado” por “corregido”, el peso ajustado 40 %, ABW40 % o peso corregido 40 %, ha sido utilizado para la administración de propofol en perfusión manual y TCI en pacientes obesos.^{243,244} También se ha propuesto para la dosificación de sugammadex en pacientes con obesidad mórbida.²⁴⁵

1.4.5.3. Peso magro

El *peso magro* o *Lean Body Weight* (LBW), es un estimador del tamaño corporal carente de casi todo el tejido adiposo. Está relacionado con el concepto de “masa libre de grasa” o *Free Fat Mass* (FFM), conformada por órganos vitales, músculo, hueso y líquido extracelular.²³⁰ Además, el peso magro incluye, lípidos del SNC, médula ósea y membranas celulares. Estos lípidos adicionales representan solo un 3 a 5 % del peso real. En la práctica clínica la “masa libre de grasa” es equivalente al peso magro.²⁴⁶ El peso magro se correlaciona con el gasto cardíaco, mejora la predicción de la filtración glomerular y el aclaramiento de los fármacos.^{247,248}

En la actualidad, la estimación aceptada del peso magro fue realizada por *Janmahasatian et al.*²⁴⁶, se analizaron 373 pacientes procedentes de estudios de absorciometría dual de rayos X y análisis de bioimpedancia. Población con amplio rango de edad (18 - 82 años), peso (40,7 - 216,5 kg) e IMC (17,1 - 69,9 kg m⁻²).

Las variables del modelo incluyeron género, estatura y peso corporal. El coeficiente de determinación del modelo en el grupo de estudio fue bueno, R² = 0,75 y 0,76 en hombres y mujeres, respectivamente.

La Figura 24, muestra los nomogramas utilizados para la estimación del peso magro.

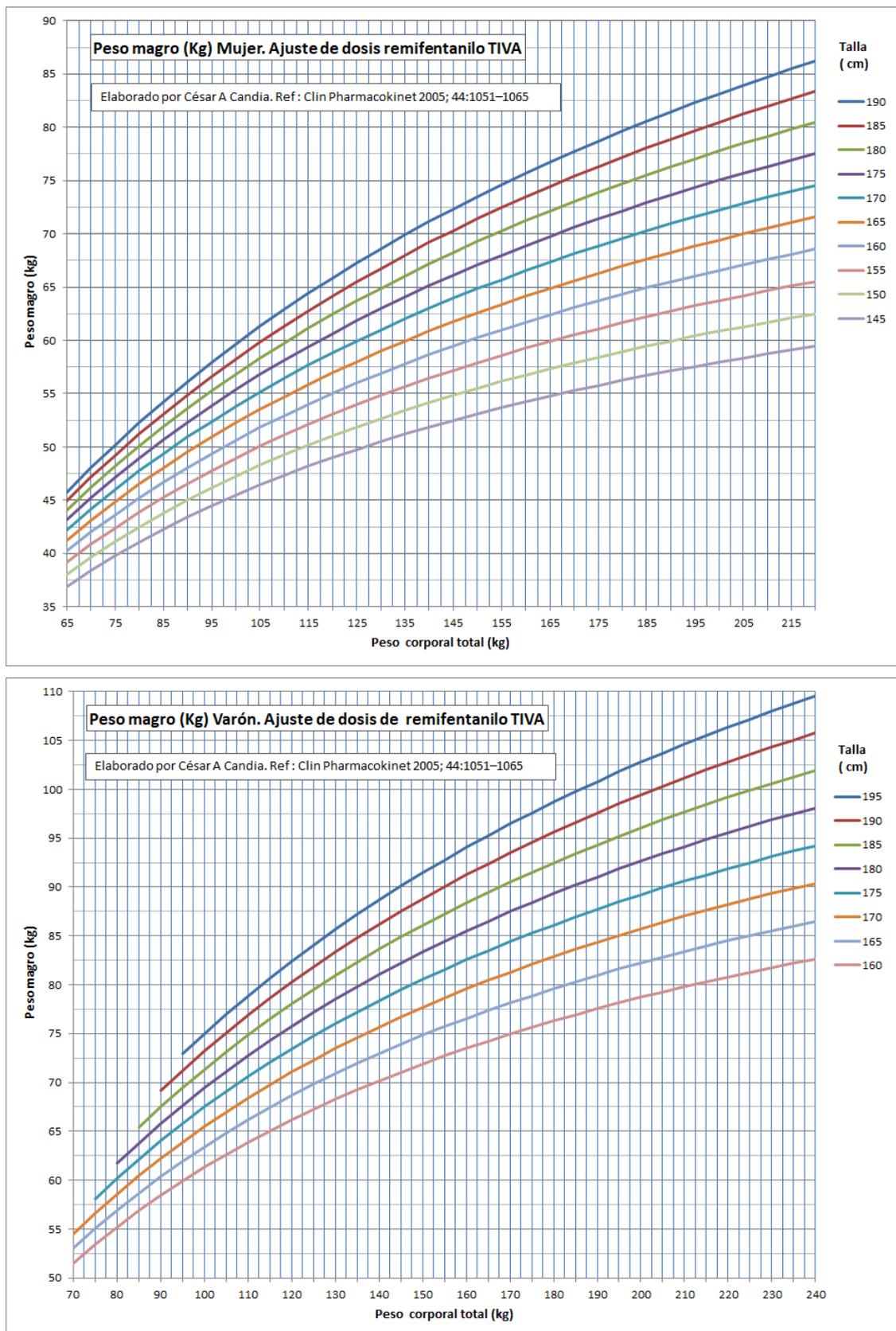


Figura 24.- Nomogramas para la estimación del peso magro

Figura superior: $Peso\ magro_{mujer} = 9270 \times Peso\ real / (8280 + 244 \times IMC)$

Figura inferior: $Peso\ magro_{varón} = 9270 \times Peso\ real / (6680 + 216 \times IMC)$

Ecuaciones según Janmahasatian et al.²⁴⁶

1.4.5.4. Superficie corporal

EL uso de la superficie corporal, SC, como parámetro para ajustar la administración de fármacos no es novedoso en medicina. Varias especialidades como neonatología, oncología, manejo del paciente quemado y cirugía de trasplante hepático la usan de forma sistemática. Algunos antibióticos, antifúngicos y antivirales requieren dosificación basada en la SC. Considerando que estos fármacos se acumulan en el líquido extracelular, la SC estima el gasto cardíaco, los volúmenes de líquido extracelular y el agua corporal total, con mayor exactitud que el peso real.²⁴⁹

La fórmula para el cálculo de la SC, data de hace más de cien años, fue estimada por *Du Bois y Du Bois*, a partir del peso(kg) y la talla(cm):

$$\text{Superficie Corporal}_{(m^2)} = 0,007184 \times \text{Peso}^{0,425} \times \text{Talla}^{0,075}$$

Posteriormente, *Mosteller*²⁰³ publicó su fórmula simplificada, utilizada en esta tesis:

$$\text{Superficie Corporal}_{(m^2)} = \sqrt{(\text{Peso} \times \text{Talla})/3600}$$

Según *Mosteller*, el incremento de la SC con esta ecuación, es menor al 2 %, comparado con el valor estimado según *Du Bois*. La **Figura 25**, muestra las variaciones de la SC estimada con las dos fórmulas, en pacientes de igual estatura. Además, permite compararlas, con los incrementos proporcionales del peso magro.

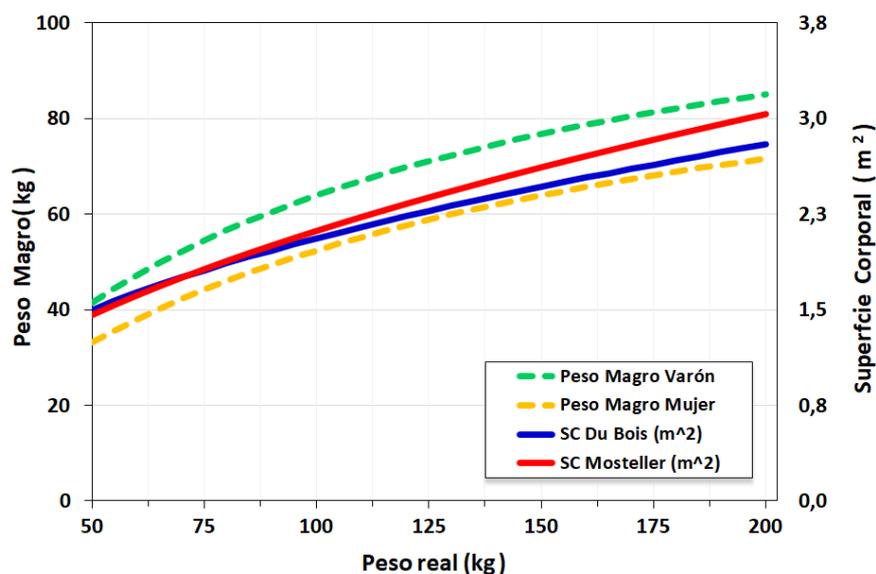


Figura 25.- Comparación de estimaciones de la superficie corporal y el peso magro

Estimaciones de la superficie corporal, SC (líneas continuas) y pesos magros para ambos géneros (líneas discontinuas), para la misma estatura (170 cm). A partir de los 90 kg de peso real, según *Mosteller* la SC es superior un 2 % a la estimada según *Du Bois*, la diferencia se incrementa a 7,8 % para 180 kg. El incremento del peso real en un 100 % (de 90 a 180 kg), produce un incremento proporcional de la SC del 37,3 % y 41,4 %, según *Du Bois* y *Mosteller*, respectivamente. De manera comparativa, el mismo incremento de peso real, aumenta de forma proporcional el peso magro un 28,7 % y 33,2 %, en mujeres y varones, respectivamente. Por tanto, a partir de 125 kg, el incremento proporcional de la SC según *Mosteller*, es mayor al del peso magro. Fuente: autor.

1.4.5.5. Peso estimado por alometría

La alometría es el estudio de la relación no lineal entre el tamaño corporal y la función.^{236,250} La relación alométrica entre las diferentes especies de mamíferos, se expresa como una ley de potencia de dos variables:

$$Y = \alpha \times Masa^\beta$$

Donde Y es la característica biológica a pronosticar de la masa del organismo, α es el coeficiente alométrico y β el exponente alométrico. Es importante aclarar que las características farmacocinéticas, no dependen de manera exclusiva del tamaño del organismo. Entre varios factores modificadores podemos mencionar: el polimorfismo genético, la maduración de la función de los órganos dependiente de la edad y las enfermedades. Cualquiera de ellos puede afectar la distribución y la eliminación de un fármaco.²⁴⁷

En 1932 *Kleiber*²⁵¹, analizó la relación entre el metabolismo basal y el peso corporal, utilizó trece estudios de nueve especies, incluyendo la humana. Encontró que el logaritmo del metabolismo basal es proporcional al logaritmo del peso corporal. El mejor ajuste de esta relación fue el exponente alométrico 0,75, postuló entonces, que la tasa metabólica basal, es proporcional a la $Masa^{3/4}$.

*Holford et al.*²⁴⁷, describieron la “teoría basada en la alometría”, donde la masa del organismo es la única variable, usan “el exponente alométrico teórico (β) de $3/4$ para propiedades fisiológicas, como el aclaramiento; 1 para propiedades estructurales como el volumen de distribución, y $1/4$ para la vida media de eliminación”. Igualmente, proponen “agregar una fracción de masa grasa ($Ffat$)” al peso magro, para calcular el “peso alométrico, que mejor describe la estructura y la función”. La masa grasa (peso real - peso magro) se estandariza para que sea similar al peso magro, con la finalidad de estimar el peso alométrico. Entonces, introducen el término “peso con grasa normal”, *Normal Fat Mass* (NFM).

$$Peso\ con\ Grasa\ Nomal_{(NFM)} = Peso\ Magro + Ffat \times (Peso\ Real - Peso\ Magro)$$

La fracción de masa grasa, $Ffat$ es propia de la configuración o la función biológica. Así mismo, expresa el papel de la grasa (peso real - peso magro) como componente adicional al peso magro, necesario para los cambios en la morfología o la función.

Si, $Ffat$ es igual a 1, el *peso con grasa normal*, es igual al peso real.

Si, $Ffat$ es igual a 0, el *peso con grasa normal* es el peso magro.

Para predecir el tamaño alométrico, el *peso con grasa normal* se estandariza, NFM_{STD} . Se toma como referencia “un varón de 70 kg, estatura 176 cm y peso magro de 56,1 kg. El valor estándar de 70 kg es el más utilizado”.²⁴⁷

$$Peso\ con\ Grasa\ Nomal\ STD_{(NFM_{STD})} = Peso\ Magro + Ffat \times (70 - Peso\ Magro)$$

Para un fármaco liposoluble como el sevoflurano, con logaritmo del coeficiente de partición octanol/ agua, $\log(o/w) = 2,4^{252}$, y coeficiente aceite/ agua, 127^{140} , el valor de F_{fat} es igual a 1. El peso con grasa normal (NMF) corresponde al peso real, mientras que el peso con grasa normal STD utilizado es 70 kg.

La fórmula del peso estimado por alometría es:

$$\text{Peso alométrico} = \text{Peso con Grasa Normal STD}_{NFM_{STD}} \times \left(\frac{NMF}{NFM_{STD}} \right)^{3/4}$$

Remplazando el Peso con Grasa Normal (NMF) y Peso con Grasa Normal STD, nos queda:

$$\text{Peso alométrico} = 70 \times \left(\text{Peso real}/70 \right)^{3/4}$$

La Figura 26, muestra las variaciones del peso estimado por alometría para un fármaco liposoluble, además de la SC según *Mosteller*, en pacientes de igual estatura sin diferencia de género.

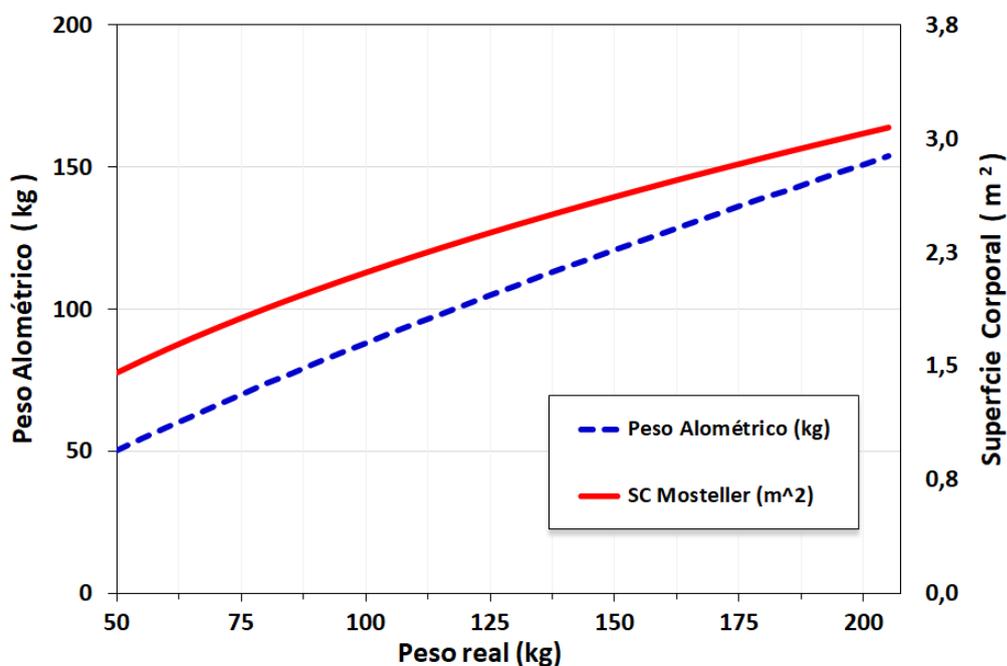


Figura 26.- Comparación de estimaciones de peso alométrico y superficie corporal

Peso estimado por alometría o peso alométrico (línea discontinua) y la superficie corporal, SC según *Mosteller* (línea continua) para pacientes de la misma estatura (170 cm) sin distinción de género. El incremento del peso real en un 100 % (de 90 a 180 kg), produce un incremento proporcional de la SC de 41,4 %. Comparativamente, el mismo incremento de peso real, aumenta de forma proporcional el peso estimado por alometría un 68,1 %. En el rango de pesos reales de 50 a 200 kg, el incremento del peso alométrico es constante por ser su pendiente lineal. Fuente: autor.

En resumen, hemos descrito y comparado los estimadores del tamaño corporal, más utilizados en la administración de fármacos, graficamos sus estimaciones, para apreciar su variabilidad con el peso real. Con estas gráficas podemos apreciar el grado de infradosificación, producido entre estimadores del tamaño corporal.

1.4.6. Fármacos coadyuvantes en anestesia

Los anesthesiólogos enfrentan desafíos significativos, cuando trabajan con pacientes obesos. Tales como: el exceso de adiposidad produce alteraciones en las proporciones de agua, grasa y masa muscular; los cambios en la composición corporal alteran las propiedades farmacocinéticas de los fármacos; el aumento del tejido graso produce modificaciones en el flujo sanguíneo regional, incrementa el gasto cardíaco y disminuye la proporción de agua corporal, como la proporción de masa libre de grasa por kilogramo de peso corporal.

Estos cambios fisiológicos afectan la absorción, la distribución, el metabolismo, eliminación y acción de los medicamentos. *May et al.*²⁵³, proponen que los medicamentos deben dosificarse de manera individual en los pacientes obesos, dependiendo de sus propiedades farmacológicas y fisicoquímicas. Además, la altura, el peso y el IMC de un sujeto no reflejan adecuadamente su composición corporal. Dependiendo del medicamento y la condición del paciente, se puede infradosificar o sobredosificar un paciente obeso. También, por norma general los sujetos obesos, son excluidos de los ensayos clínicos, por tanto, las fichas técnicas excepcionalmente mencionan, ajustes posológicos en esta población. Esto implica que los anesthesiólogos tienen que buscar la prescripción específica a través de recomendaciones de expertos, revisiones de la literatura, y pequeños estudios clínicos.

En este apartado, se revisa la dosificación de los fármacos endovenosos empleados con la anestesia inhalatoria balanceada en los pacientes obesos. Los más utilizados son: propofol como agente inductor, fentanilo y remifentanilo como analgésicos opioides, y rocuronio como relajante neuromuscular.

Se citan los estudios clínicos en los cuales se han comparado diferentes estimadores del peso corporal, con la advertencia que no podemos simplificar la farmacología del paciente obeso al ajuste del tamaño. Un ejemplo, es el cambio que experimenta la filtración glomerular durante la vida de un paciente obeso. Inicialmente, la depuración renal, aumenta por hiperfiltración inducida por incremento del gasto cardíaco. Sin embargo, decrece como resultado de una presión intraglomerular constantemente elevada.²⁵⁴

1.4.6.1. Propofol

El propofol, es el anestésico endovenoso más utilizado como agente inductor en los pacientes obesos, la pauta de dosificación del propofol es aún tema de controversia.²⁵⁵ Debido al menor tiempo seguro de apnea, menor capacidad funcional residual, riesgos de reflujo gastroesofágico y despertar intraoperatorio, la mayoría de publicaciones recomiendan ajustar la dosis de inducción al peso real. Esta estrategia puede sobre

dosificar al paciente obeso mórbido, produciendo hipotensión y depresión miocárdica; por consiguiente, otros pesos escalares han sido evaluados.

*Servin et al.*²⁴³ evaluaron la dosificación de propofol normalizado al *Peso Ajustado 40 %* y realizaron un análisis farmacocinético (PK). Esta pauta acertó de forma significativa el tiempo de apertura ocular en los obesos. Las concentraciones de propofol al despertar fueron similares en ambos grupos. El análisis mostró un volumen del compartimento central, parecido en ambos grupos. El aclaramiento total y el volumen de distribución en estado estacionario se correlacionaron bien con el peso real. Solo la vida media de eliminación lenta ($t_{1/2\beta}$), fue menor de modo significativo en los pacientes obesos (**Tabla 25**).

*Van Kralingen et al.*²⁵⁶, compararon la dosis de inducción con bolo de 350 o 200 mg, la dosis de 350 mg fue equivalente a $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ peso real. Con 350 mg se obtuvo menor riesgo de despertar durante la intubación, por mejor nivel de profundidad anestésica; menores elevaciones de la presión sistólica en los primeros 5 minutos y se evitó el uso de bolos adicionales de propofol (**Tabla 25**).

*Ingrande et al.*²⁵⁷ compararon la inducción con propofol en infusión ajustada al peso real y peso magro. En los pacientes obesos el tiempo necesario para la pérdida de consciencia, fue significativamente menor con ajuste al peso real que al peso magro. La frecuencia de hipotensión severa (disminución de la presión arterial media $> 40 \%$), en los primeros 5 minutos, fue mayor en el grupo ajustado al peso real, pero no significativa. Las dosis totales ajustadas al peso magro, mostraron mejor correlación con el tiempo de inducción, que las ajustadas al peso real, $R^2 = 0,74$ y $0,65$ respectivamente (**Tabla 25**).

Tabla 25.- Dosis de inducción con propofol ajustadas por pesos escalares en pacientes obesos

Estudio	Grupo ensayo	Grupo control	Variable estudio	Resultado Grupo Ensayo	Resultado Grupo Control	Diferencia de medias (IC95 %) P	NNT (IC95 %)	Comentario
Servin ²⁴³ Infusión a 21 mg kg h (5 min), 12 mg kg h (10 min), 6 mg kg h posterior. Utilizando	Obesos n = 8 6F / 2M Edad 47 ± 16	No obesos n = 10 3F / 7M Edad 42 ± 12	Apertura ocular (min).	10,4 ± 6,3	18,4 ± 5,7	-8,0 min (-14,0 a -2,0) P = 0,014 *	2 (1 a 8)	Pérdida de consciencia (min) 3,8 vs 3,3
			Tiempo para orientarse (min).	20,4 ± 15	30,7 ± 8,6	-10,3 min (-22,5 a 1,8) P = 0,090.	3 (2 a 70)	NS. Pre medicación diazepam.
			$t_{1/2\beta}$ (min)	2,3 (1,1-7,9)	9,6 (2,9-30,0)	P = 0,006 *	—	$t_{1/2\beta}$ menor en los obesos
Peso Ajustado al 40 %.	Peso(kg) 116 ± 21	Peso(kg) 66 ± 15						

Estudio	Grupo ensayo	Grupo control	Variable estudio	Resultado Grupo Ensayo	Resultado Grupo Control	Diferencia de medias (IC95 %), P	NNT (IC95 %)	Comentario
Van Kralingen ²⁵⁶	Bolo 350 mg. Edad 45 (18-60). Peso (kg) (98 -167). IMC (38-60). Bolo jeringa infusora en 60 s.	Bolo 200 mg. n = 10 Bolo equivale a 1,4 mg P. real	BIS a la intubación . PAS > 160 mmHg. Bolo Adicional.	31 (18-52)	53 (27-86) 6 (60 %) 2	P = 0,010 * - 40 % (-0,8 a 79 %) P = 0,068	2 (1 a 10) 3 (1 a 8)	Pérdida de consciencia (min) 0,8 vs 1,0 NS. Sin pre medicación. Buenas condiciones de IOT, 100% vs 80%.
Ingrande ²⁵⁷	Peso magro Infusión a 100 mg kg h, según peso magro o peso real.	Peso real n = 30 Edad 45 ± 13 IMC 47 ± 6,2	Pérdida de estado de alerta (min) ↓ PAM > 40 %	1,6 5 (17 %)	1,1 9 (30 %)	P < 0,001 * -13 % (-35 a 7,8) % P = 0,222	3 (2 a 6) - 8 (-22 a 3)	El ajuste al peso real acorta el tiempo de inducción, con poco riesgo de hipotensión

Variables cuantitativas expresadas como media ± DE o mediana (rango). P, significativo < 0,05 * NS, no significativo.

NNT, número necesario a tratar. IC95 %, intervalo de confianza al 95 %. F, mujeres. M, varones.

IMC, índice de masa corporal. BIS, índice biespectral. PAS, presión arterial sistólica. IOT, intubación orotraqueal.

Peso ajustado 40 % = Peso ideal + 40 % (Peso real -Peso ideal). Peso magro según Janmahasatian.²⁴⁶

t ½ β, vida media de eliminación lenta.

Fuente: autor, con datos de las referencias.

*Subramani et al.*²⁵⁸ en 60 pacientes obesos mórbidos con IMC ≥ 40, utilizaron una infusión de 100 mg kg⁻¹ h⁻¹ de propofol ajustado al peso magro, hasta alcanzar la dosis pre calculada de 2,6 mg kg⁻¹ peso magro, comparada con la dosis necesaria para alcanzar un valor 50 del índice biespectral (BIS₅₀). En el grupo de dosis precalculada, el 60 % de los pacientes requirieron dosis adicional hasta completar una dosis de 3,3 ± 0,7 mg kg⁻¹ peso magro. Los pacientes con dosis predicha, presentaron elevaciones significativas de la presión arterial media, en los minutos siguientes a la intubación. La dosis de inducción en el grupo BIS₅₀ ajustada al peso real fue 1,8 ± 0,3 mg kg⁻¹.

1.4.6.2. Fentanilo

El fentanilo es el opioide más utilizado en anestesia, administrado por vía endovenosa alcanza su efecto máximo en 3 a 5 min. Su efecto se puede prolongar de manera significativa, con dosis repetidas o infusión, por su prolongada vida media de

eliminación (219 a 475 min).^{259,260} Por tanto, la administración de bolos es preferida, a la infusión continua durante la anestesia balanceada.

La administración continua de fentanilo guiada por modelo PK, no se ha desarrollado para pacientes obesos. El modelo TCI para fentanilo publicado por *Shafer et al.*²⁶¹, se obtuvo de pacientes no obesos (peso 69 ± 11 kg). *Shibutani et al.*²⁶² validaron el modelo de *Shafer* en 39 pacientes obesos con peso 125 ± 33 kg e IMC 44 ± 12 kg m⁻², así como en 70 pacientes no obesos, con peso 69 ± 8 kg e IMC 24 ± 2 kg m⁻². La duración de los procedimientos en ambos grupos fue en promedio 270 minutos y las concentraciones medidas se determinaron hasta el día siguiente en algunos pacientes. Las concentraciones plasmáticas medidas fueron inferiores a las estimadas por el modelo, en los pacientes con más de 53 kg, validando, la sobreestimación del modelo y el riesgo de infradosificación.

Los autores, determinaron una ecuación de regresión no lineal con $R^2 = 0.689$ $P < 0.001$, para corregir la concentración programada del modelo. Con la misma ecuación de regresión estimaron la *masa farmacocinética*, la cual se correlacionó de forma lineal, con el peso hasta los 100 kg, y una meseta desde los 140 a 200 kg. Propusieron utilizar este peso escalar, para dosificar el fentanilo cuando no se disponga de dispositivo TCI. El aclaramiento corporal total fue significativamente mayor en los pacientes obesos con diferencia de medias de $0,23$ L min⁻¹, IC95 % (0,14 a 0,40) $P < 0,001$ y se correlacionó bien con la *masa farmacocinética*, $R^2 = 0,69$.

*Gaszynski et al.*²⁶³, compararon el uso de fentanilo, alfentanilo y remifentanilo con infusión ajustada al peso ideal, en 60 pacientes obesos mórbidos con IMC de 36 a 49 kg m⁻², cabe destacar que ninguno de ellos presentaba SAOS o síndrome de hipoventilación. El tiempo de extubación fue mayor en el grupo de fentanilo, con diferencia de medias entre fentanilo y remifentanilo, de 1,7 min IC95 % (0,4 a 3,0), $P = 0,011$.

1.4.6.3. Remifentanilo

EL remifentanilo, es un agonista sintético del receptor μ opioide, usado como analgésico. Su perfil PK, se caracteriza por una rápida eliminación por esterasas plasmáticas, por tanto, es un fármaco muy utilizado en anestesia y recomendado para pacientes obesos. Su sinergismo con hipnóticos, permite reducir las dosis de sevoflurano^{264,265}, y propofol²⁶⁶, durante el mantenimiento; ofreciendo adecuada estabilidad hemodinámica y rápida educación anestésica.

El remifentanilo, se administra en perfusión continua ajustada al peso ideal o peso magro o con dispositivos TCI. El modelo PK empleado actualmente en los dispositivos TCI, es el descrito por *Minto et al.*²⁶⁷ El algoritmo utiliza el peso magro según la ecuación de *James*²⁶⁸, como covariable en la estimación de varios parámetros

farmacocinéticos. El peso magro estimado por el TCI de remifentanilo, en varones y mujeres con IMC mayor a 35 y 37 kg m^{-2} , respectivamente, es inferior al estimado con la ecuación de *Janmahasatian et al.*^{246,269} (Figura 27).

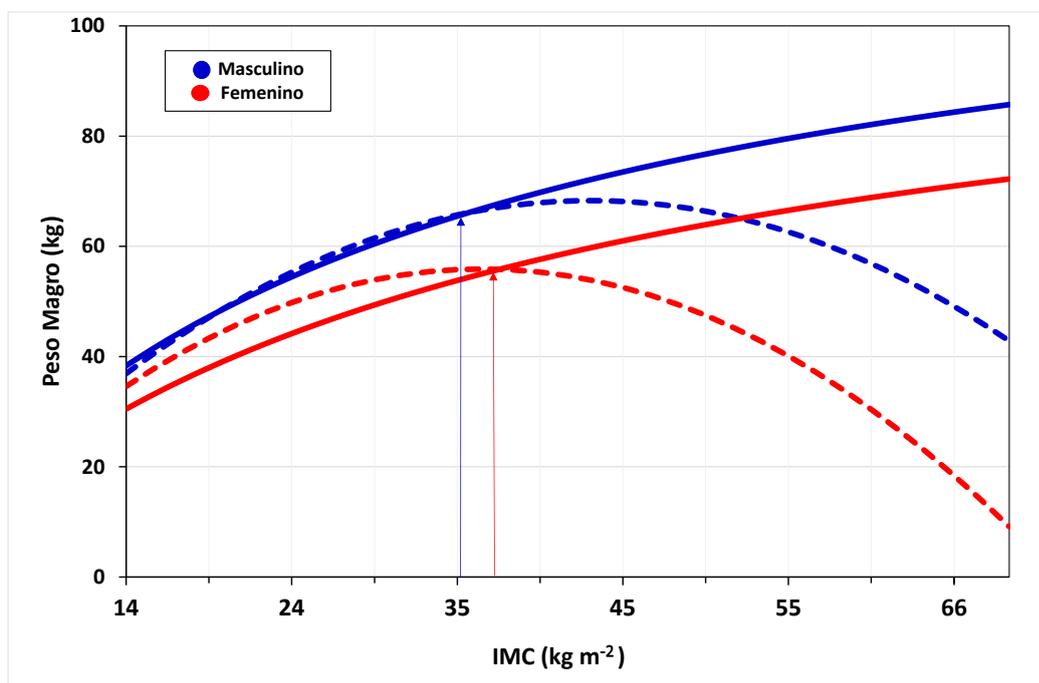


Figura 27.- Comparación por género de pesos magros estimados según James o Janmahasatian

La gráfica muestra el peso magro calculado para pacientes de ambos géneros con estatura de 170 cm y peso real entre 40 y 200 kg. Las líneas continuas representan los pesos magros según la ecuación de Janmahasatian, mientras que las líneas discontinuas son según la ecuación de James, utilizada por el TCI de remifentanilo. Las flechas señalan el punto de subestimación del peso magro. Estos puntos corresponden a un IMC de 35,3 y 37,2 kg m^{-2} para varón y mujer, respectivamente. Estos valores de inflexión del peso magro por IMC, son iguales para simulaciones con estaturas entre 140 a 220 cm.

Fuente: autor.

La infravaloración del peso magro por el TCI de remifentanilo, en obesidad igual o superior al grado II, ha llevado a la recomendación de no utilizarlo en esta población. Por otra parte, algunos dispositivos TCI para remifentanilo no pueden ser utilizados cuando se introducen parámetros correspondientes, a estos valores superiores de IMC.

Varias estrategias se han realizado, para corregir esta inexactitud del modelo de Minto, una de ellas fue propuesta y validada por *La Colla et al.*^{269,270} Ellos describieron la ecuación que calcula una *talla ficticia*. La cual, introducida en el dispositivo TCI, corrige el peso magro por el estimado con la ecuación de Janmahasatian.

La validación de la *talla ficticia* con el modelo de *Minto*²⁷⁰, se realizó con 15 pacientes obesas mórbidas, con edad 43 (23-49) años, peso 190 (183-196) kg, IMC 70,3 (69,3-71,5) sometidas a cirugía bariátrica durante 110 (100-130) min. Datos expresados como mediana (IQR). Las concentraciones de remifentanilo, medidas de cada 10 minutos, hasta el final de la intervención, permitieron validar el desempeño predictivo del algoritmo modificado, mejorando sesgo, inexactitud, oscilación y divergencia del modelo.

1.4.6.4. Rocuronio

Como todos los relajantes musculares, el rocuronio tiene un grupo de amonio cuaternario con carga positiva, se mantiene ionizado de manera independiente del pH, esto lo hace poco liposoluble.²⁷¹ Por tanto, se ha evaluado la dosis para intubación en los pacientes obesos mórbidos, con diferentes pesos escalares (Tabla 26).

Tabla 26.- Dosis de inducción con rocuronio normalizado a pesos escalares en obesidad

Estudio	Grupo ensayo	Grupo control	Variable estudio	Resultado Grupo Ensayo	Resultado Grupo Control	Diferencia %	Comentario
Leykin ²⁷²	Peso Real n = 6 F	Peso Ideal n = 6 F	Inicio, supresión del 95 % de T1 (segundos)	77,0 (37-92)	87,5 (54-99)	-12 %	Tiempo de Inicio similar NS.
TIVA con propofol y Remifentanilo	IMC 43,8 ± 2	IMC 43,3 ± 6	Duración clínica, T1= 25 % (min)	55,5 (44 a 60)	22,3 (21 a 25)	49 %	Con peso real, se prolongan duración clínica e
Cirugía banda gástrica	Edad 38 ± 9 Peso(kg) 111 ± 13	Edad 34 ± 12 Peso(kg) 114 ± 21	Índice de recuperación, T 25 % a 75 % (min)	16,6 (11 -24)	13,6 (8-16)	22 %	índice de recuperación.
Meyhoff ²⁷³	Peso Ajustado 20 % n = 17 IMC 42 (36-57)	Peso Ideal n = 17 IMC 44 (34-55)	Inicio, supresión del 95 % de T1 (segundos)	84 (62-133)	85 (66-146)	-1,2 %	Latencia similar, NS.
TIVA con propofol y Remifentanilo	Edad 41 (20-57)	Edad 37 (29-56)	Duración clínica T1= 25 % (min)	35 (24-49)	28 (21-44)	25 %	Tiempos de recuperación, más cortos con
Cirugía bypass gástrico	Peso(kg) 122 (89-180)	Peso(kg) 132 (100-184)	Duración total TOFr 90 %	75 (52-115)	63 (43-107)	19 %	ajuste al peso ideal. Con uso de
			Bolo adicional	0	3	—	bolos adicionales.

Variables cuantitativas expresadas como media ± DE o mediana (rango). NS, no significativo.

Peso Ideal: mujeres(F)= talla(cm)-106, varones (M)=talla(cm)-102. **Peso Ajustado 20 %** = P ideal + 0,2(P real - P ideal).

Inicio: intervalo entre la inyección del relajante y la supresión del 95 % de la altura de la contracción al estímulo T1.

Duración clínica: intervalo entre la inyección del relajante y la recuperación del 25 % de la altura de la contracción al estímulo T1, T1= 25 %.

Índice de recuperación: tiempo necesario para recuperar la altura de la contracción T1 del 25 % al 75 %.

Duración total: intervalo entre la inyección del relajante muscular y la recuperación de la relación del estímulo tren de cuatro ratio (TOFr, train of four) ≥ 90 %.²⁷¹ Fuente: autor con datos de las referencias.

Como muestra la **Tabla 26**, la dosis de intubación $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ (equivalente a dos dosis efectivas 95 %, 2DE95 %), normalizadas al peso ideal y al peso ajustado al 20 %, permiten la intubación a los 90 segundos, además, no prolongan la duración clínica en obesos mórbidos.

La **Tabla 27** muestra las dosis de rocuronio normalizadas para inducción de secuencia rápida (control de la vía aérea en el primer minuto).

Tabla 27.-Dosis de inducción de secuencia rápida con rocuronio en obesos mórbidos

Estudio	Grupo ensayo	Grupo control	Variable estudio	Resultado Grupo Ensayo	Resultado Grupo Control	P	Comentario
Sakızci-Uyar ²⁷⁴	Peso Magro n= 20	Peso Ajustado 40 % n = 20	Inicio, supresión del 95 % de T1 (segundos)	60 (52-75)	50 (20-90)	0,10	Tiempo de Inicio similar.
Sevoflurano, concentración espirada 1,7-2,4 %.	IMC 45,4 (31 -60)	IMC 45,2 (32 -57)	Tiempo de reaparición 1ª respuesta del TOFr (min)	35 (15 a 70)	60 (37 a 90)	< 0,01 *	Con ajuste al peso magro, se acorta un 42 %, la reaparición
Cirugía Laparoscópica. Bariátrica (48 %)	Edad 43,5 (21-64)	Edad 42,0 (25-64)	Condiciones excelentes de intubación	14 (70 %)	15 (75 %)	0,72	de la 1ª respuesta del TOFr
	Peso(kg) 105,0 (85-151)	Peso(kg) 115.5 (73-140)					
Gaszynski ²⁷⁵	Peso Ideal n = 137 M/F 63/110	—	inicio, supresión del 95 % de T1 (segundos)	43,8 (30-77)	—	—	Sin grupo control. Buen número de pacientes.
Desflurano concentración espirada 6,5 %	IMC 69,5 (45- 96)		Tiempo de Reparación, 1ª respuesta del TOFr (min)	52,2 (25-81)	—	—	Amplio rango de IMC. Inicio < 60 s
Cirugía bypass gástrico	Edad 40 (20-63)		Condiciones excelentes de intubación	130 (95 %)	—	—	Recuperación < 1h.
	Peso(kg) 131 (93-212)						

Variables cuantitativas expresadas mediana (rango). P, significación <0,05*. F, mujeres. M, varones.

Peso magro según Janmahasatian ²⁴⁶

Peso ajustado al 40 % = Peso ideal + 40 % (Peso real - Peso ideal)

Peso ideal utilizado por Gaszynski ²⁷⁵, Peso ideal = $22 \times \text{Talla}^2$, valor intermedio a los estimados por género, por las ecuaciones de Devine ²³⁹, y Broca modificado ²⁴⁰. Fuente: autor con datos de las referencias.

Como se aprecia en la **Tabla 27**, además de los comentarios citados, el ajuste de la dosis de rocuronio, para *intubación de secuencia rápida* ajustada al peso ideal, fue superior al ajuste con el peso magro. En el estudio de *Gaszynski et al.*²⁷⁵, el tiempo de reaparición de la primera respuesta del estímulo tren de cuatro, TOFr, fue intermedio a los tiempos obtenidos con ajuste al peso magro y peso ajustado al 40 %, del estudio de *Sakızci-Uyar et al.*²⁷⁴ En adición, las condiciones a la intubación fueron valoradas excelentes en 130 pacientes (95 %) con ajuste al peso ideal, comparado con la misma valoración de 14 pacientes (70 %) con ajuste al peso magro.

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Para el desarrollo de la presente investigación se planteó como hipótesis de trabajo, la siguiente pregunta: ¿Son iguales los tiempos de extubación traqueal en la población obesa y no obesa, utilizando anestesia balanceada con un dispositivo controlado por objetivo para sevoflurano, empleando una concentración inicial de 0,6 CAM, ajustada a la edad y guiada con Entropía de Estado (SE)?

Selección y desarrollo de la pregunta de investigación en formato PICO.

Pacientes: adultos programados para cirugía electiva, durante al menos 30 minutos, que requieran intubación orotraqueal.

Intervención: anestesia inhalatoria balanceada, guiada con SE. Utilizando un dispositivo controlado por objetivo, TCI (*Target-Controlled Infusion*) para sevoflurano, empleando dosis inicial de 0,6 CAM ajustada a la edad.

Comparación: se compara población obesa y no obesa.

Resultado: se mide la rapidez con la que se alcanza el evento tiempo de extubación traqueal en las dos poblaciones.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivos principales

Comparar el tiempo de extubación traqueal en la población obesa con el de la población no obesa, empleando el dispositivo controlado por objetivo, TCI sevoflurano©, utilizando una concentración inicial de 0,6 CAM de sevoflurano ajustada a la edad, guiada por los parámetros clínicos y el índice de profundidad anestésica Entropía de Estado (SE).

Estimar la rapidez, con que ocurre el evento extubación traqueal, en presencia de obesidad y variables que lo determinan.

2.2.2. Objetivos secundarios

Realizar un análisis farmacocinético no compartimental, de las concentraciones espiradas de sevoflurano. Evaluar la posible asociación de los parámetros hallados, con las diferencias en los tiempos de extubación en las dos poblaciones. El análisis farmacocinético, se estratificará por estimadores de obesidad, variable principal, y factores modificadores del efecto.

Comparar en las dos poblaciones, las dosis de fármacos utilizados y el número de interacciones realizadas por el anestesiólogo sobre el dispositivo TCI sevoflurano©.

3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. CONSIDERACIONES GENERALES

3.1.1. Tipo de diseño de investigación

Se realizó un estudio observacional, analítico de dos cohortes prospectivas.

3.1.2. Ámbito de estudio

El estudio se desarrolló, en el área quirúrgica del Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia. El hospital cuenta con 15 quirófanos y 667 camas. Su área de influencia cubre la atención sanitaria de 279,000 habitantes.²⁷⁶

3.1.3. Ámbito temporal

El período de realización del estudio, estuvo comprendido entre mayo a octubre del 2014.

3.1.4. Consideraciones éticas

Siguiendo los principios éticos de la declaración de Helsinki ²⁷⁷, el protocolo inicial fue presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Santa Lucia, en el mes de mayo del 2014 y modificado finalmente en octubre del 2018 (**Anexo 1**).

Se solicitó el consentimiento informado para el estudio a los pacientes que fueron incluidos (**Anexo 2**).

3.2. SUJETOS DE ESTUDIO

3.2.1. Población

Pacientes adultos, programados para cirugía electiva. Anestesia general con sevoflurano, que requirieron intubación traqueal. Realizados en forma consecutiva y atendidos por el investigador, en los quirófanos del Hospital General Universitario Santa Lucía.

3.2.2. Criterios de inclusión

Los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Edad \geq 16 años
- Estado físico ASA I-III
- Programados para cirugía electiva con duración mayor a 30 minutos
- Anestesia general inhalatoria con intubación traqueal, balanceada con remifentanilo y técnica de bajos flujos de gas fresco ($\leq 1 \text{ L min}^{-1}$) empleando el dispositivo TCI sevoflurano©

3.2.3. Criterios de exclusión

Los siguientes se consideraron criterios de exclusión:

- Pacientes que no dieron su consentimiento.
- Pacientes con bajo peso, IMC $< 18,5$.
- Población obstétrica.
- Historia de alergia a los fármacos empleados.
- Antecedentes familiares de hipertermia maligna.
- Antecedente de enfermedad hepática, renal o cardiopulmonar severa o descompensada.
- Antecedentes de abuso o consumo crónico de alcohol o estupefacientes en los 90 días previos a la intervención.
- Anestesia combinada con bloqueo neuro-axial o troncular.
- Cirugía de urgencia.

3.2.4. Tamaño muestral

La estimación del tamaño muestral se realizó empleando los promedios ponderados de los tiempos de extubación, obtenidos del metaanálisis de *Dexter et al.*²⁷⁸ Los parámetros resumidos para estimar el tamaño muestral se muestran en la **Tabla 28**. El programa estadístico empleado fue Epidat 4.0 (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España y Organización Panamericana de la salud; 2011).

Tabla 28.- Tiempos de extubación ponderados utilizados para el cálculo del tamaño muestral

Pacientes	Estudios	n	Tiempo de extubación ponderado (min)	DE promedio (min)
Obesos	4	94	9,38	2,90
No obesos	14	575	6,95	3,22

n, número de pacientes. DE, desviación estándar ponderada.

Fuente: autor, modificado de *Dexter et al.*²⁷⁸

Asumiendo una diferencia de medias esperada de 2,43 min, en el tiempo de extubación entre los dos grupos, una desviación estándar promedio esperada de 3,06 minutos, una diferencia de medias máxima de 0,3 min que indica equivalencia, una relación entre grupos 1:1, un error alfa de 5 % y un poder de 90 %, el tamaño muestral estimado fue de al menos 72 pacientes. Se adicionó un 25 % de pérdidas, para un total 90 pacientes.

3.2.5. Grupos del estudio

La muestra, fue formada por 90 pacientes programados para anestesia general, estos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión señalados, constituyéndose los dos grupos de estudio de la siguiente manera:

Grupo 1: 45 pacientes no obesos con índice de masa corporal, $IMC < 30 \text{ kg m}^{-2}$.

Grupo 2: 45 pacientes obesos con índice de masa corporal, $IMC \geq 30 \text{ kg m}^{-2}$.

3.2.6. Asignación de grupo de estudio

Para la conformación de los grupos de estudio se clasificaron los pacientes de acuerdo con su IMC hasta completar la muestra estimada, no hubo aleatorización.

3.3. VARIABLES DE ESTUDIO

3.3.1. Variable principal

La variable principal del estudio, variable dependiente, fue el **tiempo de extubación traqueal**, el cual se definió como el tiempo transcurrido desde la finalización de la infusión del TCI sevoflurano© y lavado del circuito con FGF $\geq 8,0$ (L min⁻¹) hasta la apertura ocular, respuesta al comando verbal, presencia de reflejos de la vía aérea y retirada del tubo orotraqueal. Un observador independiente midió el tiempo con cronómetro.

3.3.2. Variable independiente

La variable de exposición fue la presencia de obesidad, variable dicotómica, definida por el índice de masa corporal, IMC (Peso real x Talla⁻²). Peso expresado en kilogramos y talla en metros, unidades del IMC (kg m⁻²).

Paciente no obeso, IMC <30 kg m⁻² y paciente obeso, IMC ≥ 30 kg m⁻².

3.3.3. Otras variables

3.3.3.1. Variables de control

Edad: años.

Género: femenino/ masculino.

Peso real: kilogramos (kg).

Peso magro: kilogramos, según *Janmahasatian*²⁴⁶, utilizando nomogramas adjuntos por género (**Figura 24**).

Peso alométrico: Peso estimado por alometría.^{247,250}

Porcentaje estimado de grasa corporal (% GC): calculado con las ecuaciones de regresión de *Levitt et al.*^{158,159} Estimando obesidad, según % GC ≥ 25 % y ≥ 35 %, en varones y mujeres, respectivamente.²⁷⁹

Talla: centímetros (cm).

Superficie Corporal, SC: metros cuadrados (m²), estimada según ecuación simplificada de *Mosteller*.²⁰³

Estado nutricional: categorizado por rangos del IMC (kg m⁻²), **Tabla 23**.

Riesgo anestésico: clasificación de estado físico, escala ASA, según la Sociedad Americana de Anestesiología.²⁸⁰

Especialidad quirúrgica.

Comorbilidades, tomadas de la evaluación preanestésica.

Tiempo de infusión de sevoflurano (min): tomado del archivo digital del TCI.

CAM sevoflurano ajustada a la edad: según ecuación de *Mapleson*²⁰⁹, calculada por el TCI sevoflurano®.

CAM-hora: CAM empleada, multiplicada por duración anestésica en horas.

Concentraciones inspirada y espirada de sevoflurano: medianas estimadas con las mediciones registradas cada 10 segundos con el software S/5™ Collect4.

Entropías de Estado y Respuesta (SE, RE): medianas estimadas, con las mediciones cada 10 segundos capturadas con el software S/5™ Collect4.

Consumo de sevoflurano líquido (mL): tomado del archivo digital del TCI.

Número de interacciones del anesthesiologo por hora sobre el dispositivo TCI.

Consumo de propofol ajustado al peso real (mg kg^{-1}).

Consumo promedio de remifentanilo ajustado al peso magro ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$).

Consumo promedio de fentanilo ajustado al peso ideal ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$).

Consumo de morfina ajustado al peso ideal ($\mu\text{g kg}^{-1}$).

Consumo promedio de rocuronio ajustado al peso real ($\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$).

3.3.3.2. Variables farmacocinéticas

Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental²⁸¹, extravascular pulmonar de las concentraciones espiradas de sevoflurano, con el programa PKSOLVER® desarrollado por *Zhang et al.*²⁸²

Los parámetros estimados fueron:

Constante de eliminación terminal, λ_z (min^{-1}). Pendiente de la fase terminal.

Vida media de eliminación terminal, $t_{1/2}$ (min). $t_{1/2} = (\logaritmo\ natural\ 2) / \lambda_z$ (min^{-1})

Concentración espirada máxima observada, **C Max** expresada en (mg L^{-1}) y (%)

Dosis de sevoflurano (gramos), calculado a partir del consumo de sevoflurano en mL

Área bajo la curva desde 0 a t, **AUC 0-t** ($\text{g L}^{-1} \text{min}$). Es la integral, o área bajo la curva de la concentración espirada vs tiempo de administración.

Área bajo la curva desde 0 a infinito, **AUC 0-inf** ($\text{g L}^{-1} \text{min}$). Similar a la anterior, pero extrapolada a tiempo infinito.

AUC 0-inf normalizada a dosis y peso alométrico ($\text{mg}^{-1} \text{mL}^{-1} \text{min}^{-1}$).

AUC 0-inf normalizada a dosis y peso magro ($\text{mg}^{-1} \text{mL}^{-1} \text{min}^{-1}$).

Porcentaje de dosis eliminada, % **dosis eliminada**, $100 (\text{AUC 0-t} / \text{AUC 0-inf})$

Área bajo la curva del primer momento, **AUMC 0-inf** ($\text{g L}^{-1} \text{min}^{-2}$). Es el producto de la concentración x tiempo vs tiempo.

Tiempo Medio de Residencia observado, **MRT, obs** (min). Tiempo promedio, en el que las moléculas del fármaco residen en el organismo o tardan en abandonarlo. Para una infusión continua, se estimó así:

MRT, obs (min) = $(\text{AUMC 0-inf} / \text{AUC 0-inf}) - (\text{Tiempo de infusión de sevoflurano}) / 2$

Aclaramiento pulmonar observado, **Cl, obs** ($L \text{ min}^{-1}$). El aclaramiento, es la capacidad que tiene un órgano para eliminar un fármaco, se expresa como litros depurados por unidad de tiempo, se estimó así:

$$\text{Cl, obs (L min}^{-1}\text{)} = F (\text{Dosis (g)} / \text{AUC 0-inf (g L}^{-1}\text{ min)})$$

Siendo F, la biodisponibilidad del fármaco, igual a 1 para el sevofurano.²⁵²

Cl obs ajustado al peso real ($L \text{ min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$).

Cl obs ajustado al peso ideal ($L \text{ min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$).

Cl obs ajustado al peso alométrico ($L \text{ min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$).

Cl obs ajustado al peso magro ($L \text{ min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$).

Cl obs ajustado a la superficie corporal ($L \text{ min}^{-1} \text{ m}^{-2}$).

Volumen de distribución de fase terminal, **Vz, obs** (L). Su estimación fue:

$$\text{Vz, obs (L)} = \text{Cl, obs (L min}^{-1}\text{)} / \lambda_z (\text{min}^{-1}\text{)}.$$

Vz, obs ajustado al peso real, **Vz obs Ajust P real** (mL kg^{-1}).

Vz, obs ajustado al peso alométrico, **Vz obs Ajust P alométrico** (mL kg^{-1}).

Vz, obs ajustado al peso magro, **Vz obs Ajust P magro** (mL kg^{-1}).

3.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.4.1. Evaluación preanestésica

Cada paciente, fue atendido en la consulta de evaluación preanestésica, donde fue valorado de acuerdo con el protocolo del servicio, además, firmó el consentimiento informado correspondiente. En el momento que se determinó que cumplía con los criterios de inclusión se le informó sobre el estudio, posteriormente, se le solicitó que firmara el consentimiento diseñado para el estudio.

3.4.2. Técnica anestésica

La medicación preoperatoria se mantuvo hasta el día de la cirugía, con las excepciones de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), los antidiabéticos orales y los antagonistas de la vitamina K.

Premedicación: 20 a 30 minutos antes de la inducción, se administró por vía endovenosa solución de lactato de Ringer 7 mL kg⁻¹ ajustada al peso ideal, PI (PI hombre = Talla cm - 102; PI mujer = Talla cm - 106)²⁴⁰, ranitidina 50 mg, dexametasona 4 - 8 mg, dexketoprofeno 50 mg y paracetamol 1 g. La profilaxis antibiótica fue prescrita considerando, alergias del paciente y protocolo de la especialidad quirúrgica.

Monitorización: cada paciente se monitorizó con electrocardiografía de 3 derivaciones, presión arterial no invasiva, pulsioximetría, capnografía, concentraciones inspirada y espirada de sevoflurano, Entropía de Estado (SE), Entropía de Respuesta (RE), kinemiografía para la relajación neuromuscular (tren de cuatro, TOFr y conteo post estimulación tetánica, PTC) y sonda de temperatura nasofaríngea.

Inducción: tres minutos antes de la inducción endovenosa se administró bolo de lidocaína 1,5 mg kg⁻¹ PI y fentanilo 1-2 µg kg⁻¹ PI.

En el **Grupo 1**, TCI de propofol y remifentanilo con jeringa infusora Alaris® pk (carefusion, Basingstoke, Reino Unido), según modelos de Marsh y Minto a concentraciones objetivo en sitio efecto de 3-6 µg mL⁻¹ y 3- 4,7 ng mL⁻¹, respectivamente. Relajación muscular con bolo de rocuronio 0,6 mg kg⁻¹ según peso real.

En el **Grupo 2**, se utilizó la posición en rampa y la cabeza en posición de olfateo. Se lavó el nitrógeno durante 3 a 5 minutos con O₂ a 8-10 L min⁻¹ y CPAP de 5-7 cm H₂O. TCI de propofol, modelo de Marsh: 3-6 µg mL⁻¹, según *peso ajustado 40 %* (peso ideal +

40% [peso real - peso ideal])^{243,244}. Remifentanilo igual que el Grupo 1, excepto para pacientes con IMC ≥ 35 , siendo administrado en modo TIVA (bolo de $0.4 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguido de perfusión $0.1-0.3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) ajustado al peso magro, calculado con nomograma adjunto (Figura 24). Relajación muscular, bolo de rocuronio de 1.2mg kg^{-1} peso ideal²⁷⁵, para inducción de secuencia rápida.

Mantenimiento: tras la intubación se redujo el FGF a $0,5 < 1,0 \text{L min}^{-1}$ (O_2 + aire, FiO_2 50 %), se suspendió el TCI de propofol y se inició el TCI de sevoflurano©. La concentración objetivo inicial fue de 0,6 CAM ajustada a la edad. El valor de 0,6 CAM fue tomado de estudios que determinaron la concentración necesaria para obtener un $\text{BIS} \leq 50$ en pacientes con edad ≤ 40 años (CAM-BIS₅₀).^{283,284,285} La administración de sevoflurano se modificó con incrementos o decrementos proporcionales de la concentración objetivo, guiada por la $\text{SE} > 55$ o < 35 , respectivamente. Los pacientes fueron ventilados con un volumen corriente de 7ml kg^{-1} peso real²⁸⁶, PEEP de 4-6 $\text{cm H}_2\text{O}$ y la frecuencia respiratoria se ajustó para mantener una presión de $\text{CO}_{2\text{ET}}$ entre 35- 40 mmHg.

La concentración de remifentanilo, se modificó acorde con signos clínicos de analgesia adecuada, tomando como valores de referencia la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca del informe preanestésico. Se consideró analgesia inadecuada cuando se presentó: una elevación de la presión arterial sistólica mayor a 15 mmHg del valor de referencia y una frecuencia cardiaca mayor a 90, en ausencia de hipovolemia.

Además, se valoraron signos autonómicos (salivación, diaforesis, epífora e hiperemia conjuntival) y signos motores (movimientos o deglución). Si se presentó alguno de los anteriores signos, se incrementó la concentración objetivo o la velocidad de infusión de remifentanilo un 20 %. Las modificaciones se realizaron a intervalos de 3 minutos, si después de 3 incrementos, estos no eran suficientes, se administraba un bolo adicional de fentanilo de 50 μg .

La relajación muscular se mantuvo con perfusión de rocuronio ajustada al peso real ($0,4$ a $0,6 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$), considerando mantener un bloqueo neuromuscular (BNM), profundo en la cirugía bariátrica.

Treinta minutos antes de finalizar la intervención, se administró una dosis IV de morfina ajustada a la edad entre $50-120 \mu\text{g kg}^{-1}$ PI según la intervención y ondansetrón $0,1 \text{mg kg}^{-1}$ PI.

Además, en los procedimientos laparoscópicos se infiltraron los puertos quirúrgicos al finalizar la cirugía, con bupivacaina 0,5 % con adrenalina 1:200.000. En el post operatorio inmediato se inició una perfusión endovenosa de dexketoprofeno 150 mg o metamizol 6000 mg para 24 horas.

Educción: no se suspendió la administración de sevoflurano ni remifentanilo hasta terminar la intervención, en ese momento se antagonizó el relajante neuromuscular

con sugammadex, según grado de BNM hasta alcanzar un antagonismo seguro (TOFr ≥ 90 %) ²⁸⁷. El tiempo de extubación traqueal, se registró por otro observador desde el momento en que se detuvo la infusión de sevoflurano y remifentanilo. De manera simultánea, se lavó el circuito respiratorio con FGF ≥ 8 L min⁻¹ y FiO₂ 80 %. La ventilación controlada se cambió a ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) con presión de soporte, para evidenciar el inicio de la ventilación espontánea. Iniciada la respiración espontánea, se continuó con ventilación asistida manual, hasta que el paciente obedeció al comando verbal de “abra los ojos”. La extubación traqueal se realizó con el paciente alerta y reflejos de la vía aérea presentes.

La desaturación se definió como una saturación ≤ 90 % y de duración > 10 s.

La hipertensión perioperatoria se definió como la elevación sostenida de la presión arterial media superior al 20 % respecto al nivel de la presión basal y la hipotensión perioperatoria, como un descenso superior al 20 %.

En el post operatorio inmediato se le preguntó al paciente si tuvo algún recuerdo de eventos intraoperatorios.

3.4.3. Recolección de datos

Los datos obtenidos de cada paciente, en la evaluación preanestésica, consumo de fármacos antes y durante el procedimiento, se registraron de forma manual en una hoja elaborada para el estudio.

Las concentraciones de sevoflurano (%) y los índices de entropía, fueron capturados cada 10 segundos de la estación de trabajo Aspire-view™ con el software S/5™ Collect4 (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia).

La velocidad de infusión (mL h⁻¹) y el consumo de halogenado (mL de sevoflurano líquido), se registraron cada segundo. El consumo se expresó con tres o dos decimales dependiendo de su valor, si era menor a 10 mL o mayor a 10 mL, respectivamente. Además, el tiempo total de infusión y el número de cambios o modificaciones de la *concentración objetivo de sevoflurano* realizadas por el investigador principal, fueron recuperados del archivo digital del TCI de sevoflurano©.

Con el software PKSolver©²⁸² se realizó el *análisis farmacocinético no compartimental* extravascular de las concentraciones espiradas de sevoflurano.

La dosis total administrada, expresada en mililitros de sevoflurano líquido por el TCI sevoflurano©, se convirtió a gramos dividiendo los mililitros por su densidad 1,5203 (g mL⁻¹). La concentración espirada de sevoflurano, registrada por el Software S/5™ Collect4 (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia), expresada en % v/v, porcentaje de mL vapor por 100 mL de mezcla de gas, se convirtió a mg de sevoflurano por mL de vapor:

$$1 \text{ mL líquido} \times \left(\frac{1}{182 \text{ mL vapor}} \right) \times \left(\frac{1520,3 \text{ mg}}{\text{mL líquido}} \right) = 8,316 \frac{\text{mg}}{\text{mL vapor}}$$

La concentración porcentual 1 %(v/v) de sevoflurano se transformó así:

$$1 \%(v/v) = \left(\frac{8,316 \text{ mg}}{100 \text{ mL vapor}} \right) \times \left(\frac{1000 \text{ mL vapor}}{L} \right) = \mathbf{83,167 \text{ mg/L}}$$

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.5.1. Análisis univariante

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables, las variables cualitativas se expresaron con frecuencias y porcentajes. Se valoró la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas con un método gráfico y el test de Shapiro-Francia. Las variables con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar (DE); las variables no paramétricas, como mediana y rango intercuartílico (IQR).

3.5.2. Análisis bivalente

Dado que la variable dependiente, midió el tiempo hasta el evento extubación traqueal, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan- Meier para graficar su distribución. Para ello, las covariables cuantitativas fueron categorizadas por media o mediana según su distribución, como test de contraste se utilizó el test de rangos-logarítmicos (Log-Rank).

Para el análisis de correlación, se calculó la rho de Spearman. Correlaciones muy altas permitieron evaluar la potencial colinealidad entre variables, evitando ser introducidas de forma conjunta en el análisis multivariante.

Como test de contraste de hipótesis para las variables categóricas, se utilizaron el test de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher si estaba indicada. Las variables cuantitativas con distribución normal, se analizaron con la t de Student. Las variables con distribuciones muy alejadas de la normalidad, se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Los resultados se consideraron significativos para un nivel $\alpha < 0,05$ para el valor de P, en los casos en que se dio este valor, y los grupos a comparar tuvieran distribución normal, se evaluó la precisión del resultado calculando el intervalo de confianza al 95 % (IC95%).

3.5.3. Análisis multivariante

Se empleó la regresión de Cox multivariante para evaluar la relación entre la obesidad y el tiempo a la extubación bajo una perspectiva explicativa. En primer lugar, se realizó una estimación cruda, con un modelo de regresión que incluyó la variable independiente estudiada (obesidad), sin variables control (posibles variables de confusión).

Luego se realizaron estimaciones ajustadas por cada variable control, se introdujeron en el modelo final aquellas variables de ajuste que modificaron en más del 10 % el hazard ratio (HR) de la relación cruda entre obesidad y tiempo a la extubación, así

como las variables significativas que mejoraron la razón de verosimilitud del modelo explicativo. Se estimó el HR y el intervalo de confianza al 95 % (IC 95%) para cada variable. Las variables se manejaron mediante método introducir inicial.

Para evaluar la consistencia de los hallazgos se realizó remuestro o *bootstrapping* con 3000 iteraciones, mediante este fueron calculados los intervalos de confianza.

Las interacciones de primer grado, se introdujeron en un segundo bloque y se manejaron mediante pasos hacia atrás y estadístico de razón de verosimilitud (LR), en el modelo jerárquico ajustado por factores de confusión. El test de significación de cada interacción empleado, fue el test de “Chunk”, entendido como cambio del estadístico Chi cuadrado, cuando se eliminó la interacción del modelo ajustado y jerárquico.

La hipótesis de proporcionalidad de riesgos se evaluó mediante curvas log-menos-log.

3.5.4. Análisis Farmacocinético no Compartimental

La metodología utilizada para el análisis farmacocinético no compartimental de las concentraciones espiradas de sevoflurano, fue el *enfoque estándar de dos etapas*.

En la primera etapa, en cada paciente se estimaron los parámetros farmacocinéticos seleccionados. En la segunda etapa se evaluó grupalmente la normalidad de cada parámetro, para expresarlo con su valor central correspondiente.

Para el análisis de correlación, se calculó la rho de Spearman. Se realizó regresión lineal simple, para las correlaciones fuertes entre los parámetros farmacocinéticos y las variables estudiadas.

Para evaluar la relación de la condición de obesidad y el tiempo de extubación traqueal, se realizaron estimaciones de la asociación estadística de los parámetros farmacocinéticos categorizados por su valor central, con la distribución de los tiempos de extubación. Se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan- Meier, con el test de contraste de rangos-logarítmicos (Log-Rank). Para cuantificar la relevancia de la significación de las distribuciones, se realizaron diagramas de cajas y bigotes, así como el test de contraste de hipótesis, con diferencia de medias de los tiempos de extubación.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS® versión 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, Estados Unidos) y EPIDAT® versión 4.0 y 4.2 (Consejería de Sanidad, Junta de Galicia, España; Organización Panamericana de la salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia).



RESULTADOS

El presente estudio lo completaron 72 pacientes de 90 asignados, como lo muestra la Figura 28.

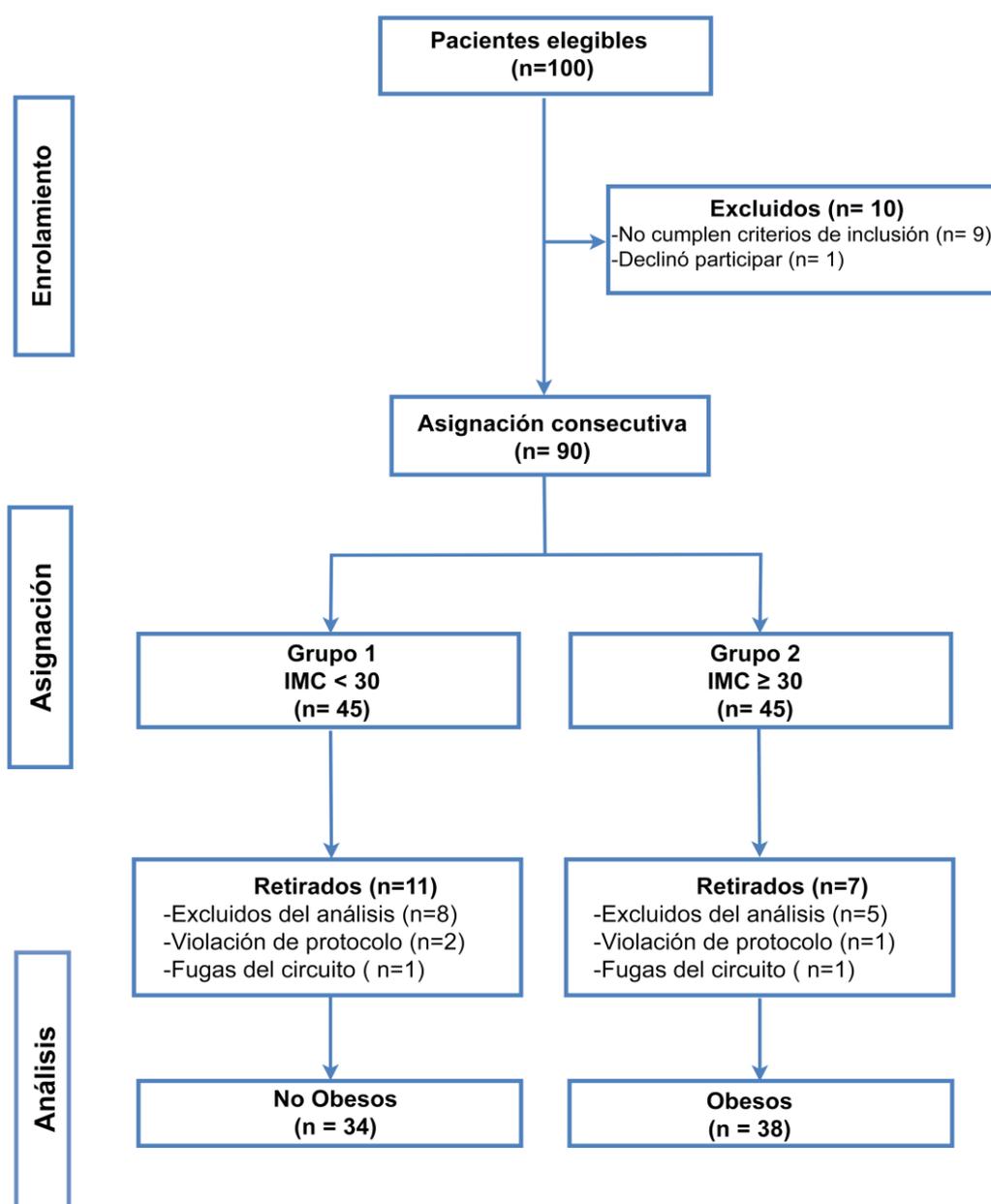


Figura 28.- Diagrama de flujo de participantes

La principal causa de no inclusión, fue el uso simultáneo de anestesia troncular o regional. Las causas de exclusión para el análisis en los dos grupos fueron: 8 pérdidas del registro de entropía por desconexión del sensor cutáneo, 5 capturas digitales incompletas de las concentraciones de sevoflurano del monitor de anestesia, 3 violaciones del protocolo por administración de fármacos al final de la intervención y 2 fugas del circuito respiratorio por desconexión accidental. Resultando para el análisis, 34 pacientes en el Grupo 1 (IMC < 30) y 38 en el Grupo 2 (IMC ≥ 30).

4.1. RESULTADOS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Las características demográficas de la población estudiada por grupo se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29.- Características demográficas por grupo de estudio

Covariable	Grupo 1 No obesos n = 34	Grupo 2 Obesos n = 38	P
Edad (años)	52,5 ± 17,7	48,5 ± 16,5	0,321
Género femenino	19 (56 %)	28 (74 %)	0,113
Peso real (kg)	69,0 ± 13,3	108,5 ± 24,3	<0,001 *
Peso magro (kg)	44,2 (38,2 - 55,1)	52,3 (47,8 - 63,9)	0,010 *
Peso alométrico (kg)	69,0 ± 9,9	96,8 ± 16,1	<0,001 *
Porcentaje estimado de grasa corporal (%)	28,7 ± 8,3	43,8 ± 6,2	0,001 *
Talla (cm)	164,2 ± 10,0	163,4 ± 9,2	0,701
Índice Masa Corporal, IMC (kg m ⁻²)	26,4 (22,0 - 28,1)	40,4 (34,4 - 45,6)	< 0,001 *
Superficie corporal SC (m ²)	1,7 (1,6 -1,9)	2,1 (2,0 - 2,4)	< 0,001 *
^a ASA (I / II / III), n	7 / 23 / 4	0 / 9 / 29	-
Fumadores activos	6 (17,6 %)	2 (5,3 %)	0,196
Especialidad quirúrgica			
Cirugía general	28 (82,4 %)	37 (97,4 %)	0,080
Cirugía maxilofacial	2 (5,9 %)	1 (2,6 %)	0,922
Otorrinolaringología	2 (5,9 %)	0	0,425
Ginecología y Urología	2 (5,9 %)	0	0,425
Comorbilidades			
Hipertensión arterial sistémica	10 (29,4 %)	11 (28,9 %)	0,965
^b Endocrinopatías	6 (17,6 %)	6 (15,8 %)	0,833
^c Neumopatías	1 (2,9 %)	3 (7,9 %)	0,689
^d Cardiopatías	1 (2,9 %)	2 (5,3 %)	0,922
Enfermedad cerebro vascular	2 (5,9 %)	0	0,437
Estado Nutricional			
Peso normal (18,5 < IMC < 25)	13 (38,2 %)	-	-
Sobrepeso (25 < IMC < 30)	21 (61,8 %)	-	-
Obesidad Grado I y II (30 < IMC < 40)	-	10 (26,3 %)	-
Obesidad Grado III (IMC ≥ 40)	-	28 (73,7 %)	-

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Variables cualitativas expresadas en número absoluto (porcentaje), n (%). Significación estadística P <0,05 *.

^a ASA, clasificación de riesgo anestésico por estado físico de la Sociedad Americana de Anestesia.

^b Diabetes Mellitus Tipo II, hipotiroidismo e hiperparatiroidismo.

^c Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea del sueño.

^d Cardiopatía isquémica y fibrilación auricular.

La muestra final fue conformada por 72 pacientes, con amplio rango de edad (17 - 84 años), peso (51 - 170 kg) e IMC (19,5 - 51,5). El porcentaje de participación del género femenino, fue 65,3 %.

Los pacientes, fueron sometidos a intervenciones con duración anestésica, de 30 a 260 minutos.

En el Grupo 1, la edad y el porcentaje de fumadores activos fueron mayores en promedio 4 años, un 12 %, respectivamente. Estas diferencias no fueron significativas.

En el Grupo 2, el porcentaje de mujeres, fue mayor un 22 %. Así mismo, el número de pacientes ASA 3, fue mayor, dado que, la clasificación de riesgo por estado físico de la ASA (Sociedad Americana de Anestesia), considera la obesidad grado III, ASA 3.

En el Grupo 1, las cirugías más frecuentes fueron, la tiroidectomía, 18 (52,9 %) y la colecistectomía laparoscópica, 6 (17,6 %). En contraste, en el Grupo 2, fueron la cirugía bariátrica, 22 (57,9 %) y la tiroidectomía, 8 (21,0 %).

La comorbilidad más frecuente en ambos grupos, fue la hipertensión arterial, seguida de las endocrinopatías. La patología de tiroides predominó en el Grupo 1, mientras que, la diabetes mellitus tipo II fue la más frecuente en el Grupo 2.

Con respecto al estado nutricional, el Grupo 1 estuvo conformado en su mayoría por pacientes con sobrepeso; mientras que en el Grupo 2 predominaron los pacientes con obesidad grado III.

Los 18 pacientes retirados del análisis tuvieron características similares a los pacientes analizados, con rangos de edad (23 - 77 años), peso (52 - 136 kg), IMC (21,6 - 54,3) y porcentaje de mujeres 61,1 %. Sin embargo, al estratificar según obesidad definida por IMC, se observaron diferencias. La edad, fue significativamente menor 20 años ($P=0,014$), en el grupo de no obesos.

Similar a los pacientes incluidos, el porcentaje de mujeres fue mayor un 17 % en los obesos retirados ($P= 0,472$), por su parte el porcentaje de fumadores activos fue mayor un 13 % en los no obesos ($P= 0,518$). Los procedimientos realizados, fueron, casi en su totalidad, de cirugía general, 73 % y 87 %, en no obesos y obesos. En los no obesos, las intervenciones más frecuentes fueron, la tiroidectomía 4 (36,4 %), colecistectomía laparoscópica 3 (27,3 %), y osteosíntesis maxilofaciales 2 (18,2 %). En contraste, la intervención más frecuente en los obesos fue la cirugía bariátrica 3 (42,7 %).

Las comorbilidades de los pacientes retirados del análisis fueron en no obesos, endocrinopatías 4 (36,4 %), e hipertensión arterial sistémica 2(18,2 %). En los obesos, endocrinopatías 5 (71,4 %), seguida de la hipertensión arterial sistémica 4 (57,1 %).

El estado nutricional de los pacientes retirados del análisis, fue diferente, en los no obesos predominaron los pacientes con peso normal, 6 (54,5 %). En los pacientes obesos, la mayoría tenían obesidad Grado II, 4 (57,1 %).

4.2. RESULTADOS DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA

Para la comparación de la técnica anestésica, se analizaron en total 32.810 pares de concentraciones inspiradas y espiradas de sevoflurano, al igual que 31.607 pares de entropías de estado y respuesta. Se compararon las dosis de fármacos endovenosos, normalizadas al peso de dosificación.

La **Tabla 30** muestra la comparación de la técnica anestésica por grupos de estudio.

Tabla 30.- Comparación de técnica anestésica

Covariable	Grupo 1 No obesos n = 34	Grupo 2 Obesos n = 38	P
Tiempo infusión TCI sevoflurano (min)	62,7 (50,7 - 100,5)	86,4 (60,4 - 103,7)	0,113
Concentración objetivo de sevoflurano (%)	1,11 ± 0,12	1,13 ± 0,11	0,401
^a CAM sevoflurano ajustada a la edad	0,573 ± 0,07	0,596 ± 0,05	0,118
Concentración inspirada de sevoflurano (%)	1,27 ± 0,16	1,38 ± 0,13	0,002*
Concentración espirada de sevoflurano (%)	1,07 ± 0,17	1,13 ± 0,13	0,078
Entropía de Estado (SE) mediana	40,0 (35,8 - 47,3)	46,5 (40,0 - 51,0)	0,016*
Entropía de Estado desviación estándar, mediana	7,2 (6,4 - 8,7)	7,6 (6,6 - 8,4)	0,588
^a CAM-hora	0,63 (0,49 - 0,82)	0,80 (0,60 - 1,04)	0,035*
Consumo de sevoflurano por hora (mL líquido h ⁻¹)	4,7 (4,2 - 5,6)	6,0 (5,3 - 7,1)	< 0,001*
Consumo total de sevoflurano (mL líquido)	5,1 (4,4 - 7,6)	8,0 (6,3 - 9,9)	< 0,001*
Interacciones usuario sobre la concentración objetivo del TCI en la 1ª hora	3,5 (1,0 - 6,0)	3,0 (1,0 - 5,0)	0,363
Fármacos intravenosos			
Propofol (mg kg ⁻¹) Peso real	2,58 ± 0,61	2,62 ± 0,65	0,840
Remifentanilo (µg kg ⁻¹ min ⁻¹) Peso magro	0,21 (0,17 - 0,24)	0,20 (0,19 - 0,22)	0,137
Fentanilo (µg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso ideal	1,22 (0,86 - 1,74)	1,47 (0,92 - 2,00)	0,315
Morfina (µg kg ⁻¹) Peso ideal	72,3 (59,5 - 82,6)	80,0 (63,5 - 104,2)	0,119
Rocuronio (mg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso real	0,55 (0,45 - 0,70)	0,87 (0,60 - 1,07)	0,001*

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± desviación estándar, media ± DE.

Variables cuantitativas no paramétricas expresadas como mediana (rango intercuartílico), mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

^a CAM-hora, concentración alveolar mínima de sevoflurano multiplicada por el tiempo de exposición en horas.

En el Grupo 2, el tiempo de infusión del halogenado fue mayor 23,7 min, diferencia no significativa. La concentración objetivo inicial de sevoflurano (%) y la CAM ajustada a la edad, no mostraron diferencias significativas. La concentración inspirada de sevoflurano (%), fue mayor de modo significativo, con diferencia de medias IC95%, de 0,11 %, IC95% (0,04 a 0,17 %) P= 0,002.

Durante el mantenimiento anestésico, el uso de CAM ajustada a la edad de 0,57 y 0,60 en el Grupo 1 y 2, mantuvo el percentil 75 de la SE, menor o igual a 47,3 y 51,0, respectivamente. La SE durante el mantenimiento, fue significativamente mayor 6,5 unidades en los pacientes obesos. La variabilidad de la SE, fue similar en ambos grupos.

La CAM-hora, consumo promedio hora y dosis total de sevoflurano, fueron mayores de modo relevante, con diferencia de medianas de 0,17; 1,3 mL h⁻¹ y 2,9 mL, respectivamente en los obesos.

El número de interacciones del usuario, o incrementos proporcionales de la concentración objetivo del TCI durante la 1ª hora, fueron similares en ambos grupos. Estas interacciones sobre el TCI, son equiparables a los ajustes del dial del vaporizador de sevoflurano (Figura 29).

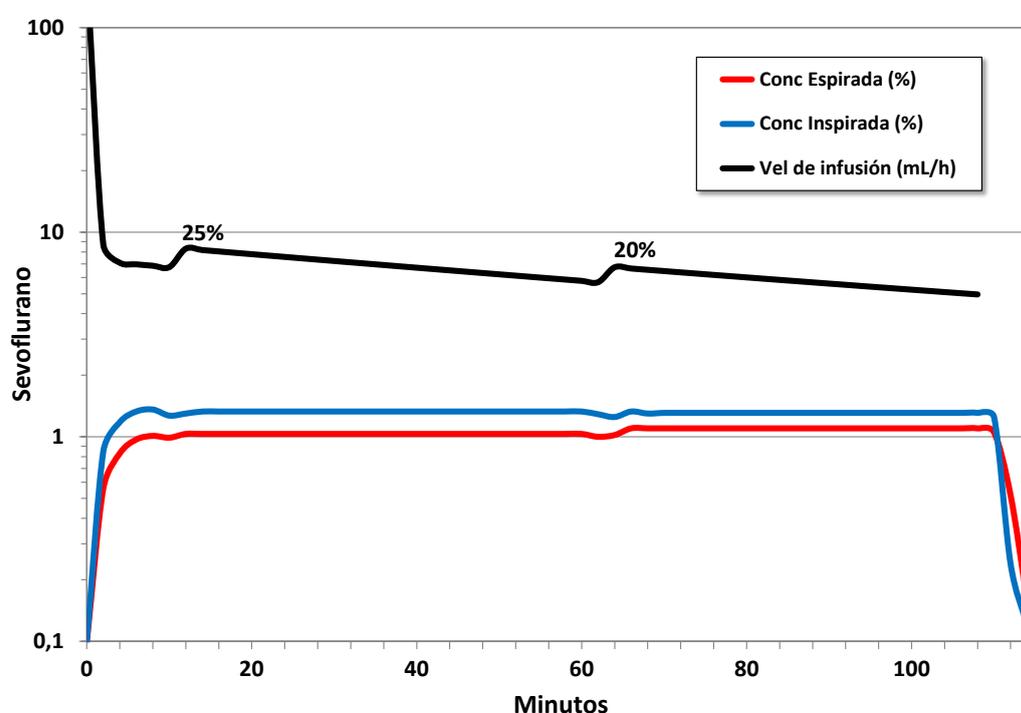


Figura 29.- Interacciones del usuario sobre la concentración objetivo del TCI sevoflurano®.

En el gráfico se observan dos modificaciones en la velocidad de infusión del TCI sevoflurano. Corresponden a dos ajustes proporcionales de la concentración objetivo de sevoflurano, realizados a los 11 y 63 minutos, respectivamente. Paciente del Grupo 2, varón de 46 años, 174 cm, peso 143 kg e IMC 47,2. Intervención de cirugía bariátrica. Las concentraciones inspirada y espirada promedio desde el minuto 4, fueron 1,3 % y 1,0 %, respectivamente. El valor de entropía de estado, expresado como media \pm DE fue de $37,4 \pm 3,7$. El consumo de sevoflurano líquido, fue 13,5 mL en 110 minutos.

Fuente: autor.

Las dosis normalizadas de propofol, remifentanilo, fentanilo y morfina, no mostraron diferencias significativas, pero las dosis de fentanilo y morfina fueron mayores un 20,5 % y 10,6 % en los obesos. La dosis normalizada de rocuronio, fue superior de modo significativo en los obesos, con diferencia de medianas de 0,32 mg kg⁻¹ h⁻¹.

La **Figura 30** muestra las concentraciones espiradas de sevoflurano en los dos grupos, expresadas como media \pm IC 95 %.

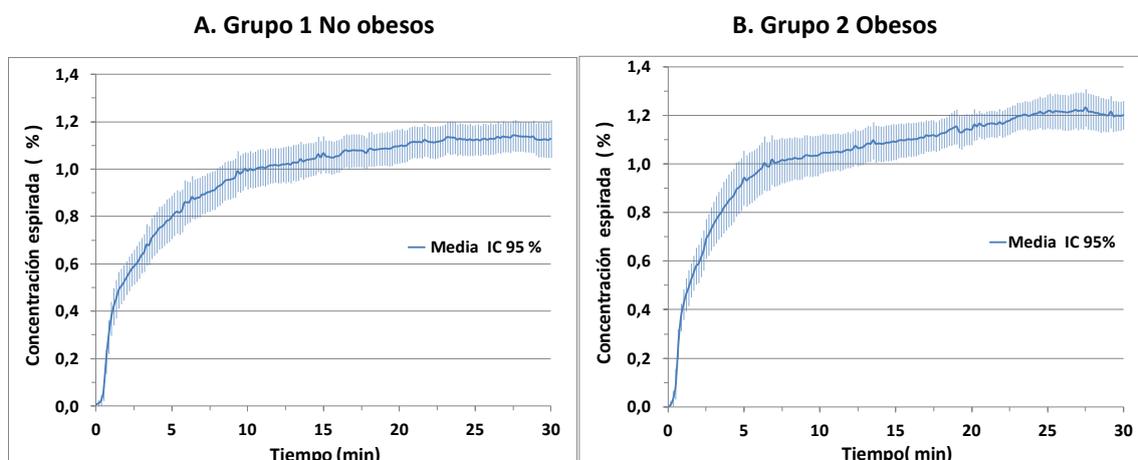


Figura 30.- Concentraciones espiradas de sevoflurano

Gráficas comparativas de las concentraciones espiradas de sevoflurano (%), administradas por el TCI sevoflurano® durante los primeros 30 minutos.

Como muestra la **Figura 30**, las concentraciones espiradas mayores al 1 %, se alcanzaron a los 9,5 y 6,3 minutos, en el Grupo 1 y Grupo 2, respectivamente.

La **Figura 31** muestra los cocientes entre la concentración espirada e inspirada de sevoflurano, relación fracción espirada/ fracción inspirada (F_e/F_i). Asumiendo que la fracción espirada se equilibra con la fracción alveolar de sevoflurano, representó la relación fracción alveolar / fracción inspirada (F_A/F_i).

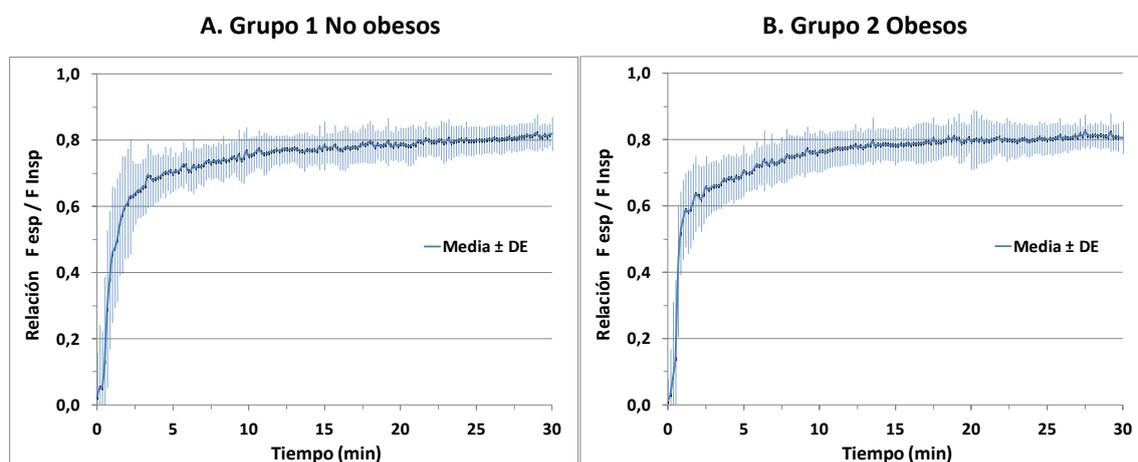


Figura 31.- Relación fracción espirada/fracción inspirada

Gráficas comparativas de la relación entre la concentración espirada e inspirada de sevoflurano (F_e/F_i), durante la primera media hora, relación expresada como media \pm DE.

La relación F_e/F_i para valores 0,6 y 0,8, se alcanzaron en 1,8 y 21,6 min en los pacientes no obesos, y en 1,6 y 17,5 min en los pacientes obesos.

La **Figura 32** muestra las mediciones de la Entropía de Estado en los dos grupos, expresada como media \pm IC 95 %, durante la primera hora.

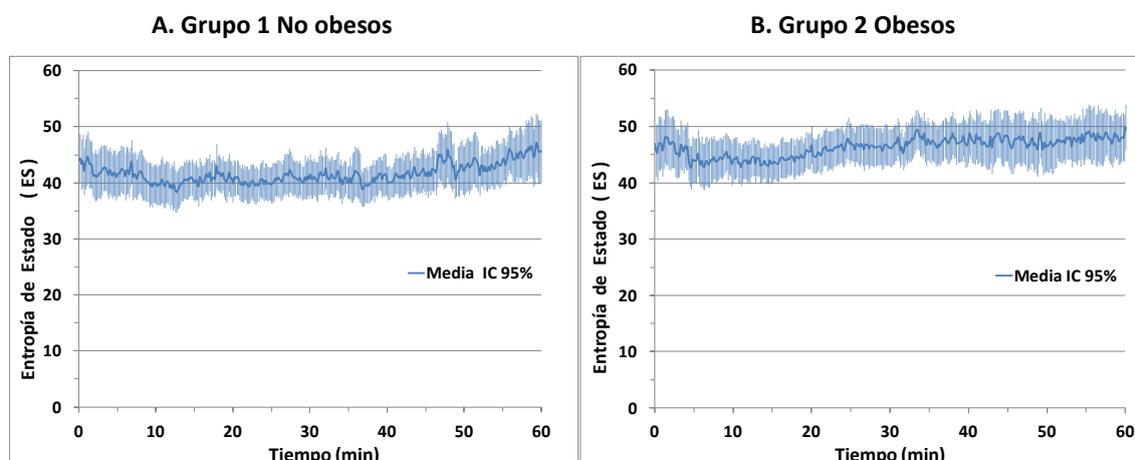


Figura 32.- Entropías de estado durante la primera hora

Gráficas comparativas de las Entropías de Estado, media \pm IC95 %, obtenidas en los pacientes anestesiados con el TCI sevoflurano® en la primera hora. Los pacientes del Grupo 2 (Obesos) mantuvieron en promedio niveles de entropía más altos que los pacientes del Grupo 1 (No obesos).

Un período importante del estudio, fue cuando se compararon las características durante la etapa final de la anestesia, conocida como educción o “despertar” (**Tabla 31**).

Tabla 31.- Características a la educción anestésica

Covariable	Grupo 1 No obesos n = 34	Grupo 2 Obesos n = 38	P
^a CAM sevoflurano ajustada a la edad al lavado del circuito	0,53 \pm 0,07	0,55 \pm 0,07	0,253
^b Concentración esp de sevoflurano al lavado del circuito (%)	0,99 \pm 0,14	1,05 \pm 0,14	0,072
Entropía de Estado (SE), al lavado del circuito	43,8 \pm 10,0	49,8 \pm 12,2	0,029 *
Entropía de Respuesta (RE), al lavado del circuito	45,4 \pm 10,9	51,0 \pm 12,7	0,052
Entropía de Estado (SE) a la extubación	82,0 (61,0 - 87,0)	85,0 (71,3 - 88,3)	0,098
Entropía de Respuesta (RE) a la extubación	93,0 (73,0- 97,0)	96,0 (89,0 - 98,0)	0,208
Tiempo en alcanzar la SE valor 90 post extubación (min)	0,97 \pm 1,15	0,70 \pm 0,85	0,340
Tiempo de extubación traqueal (min)	7,21 \pm 1,92	7,24 \pm 1,51	0,912

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media \pm DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

^a CAM, concentración alveolar mínima.

^b Concentración esp, concentración espirada

En la educción, tanto la CAM ajustada a la edad como la concentración espirada de sevoflurano al momento del lavado fueron similares, siendo ligeramente menores en los pacientes no obesos.

Las mediciones de la profundidad anestésica, entropías de estado y respuesta al lavado del circuito y la extubación, fueron mayores en los pacientes obesos. La SE al lavado de circuito fue significativamente mayor en los obesos, con diferencia de medias de 6,0 IC 95 % (0,8 a 11,2) P = 0,029.

El tiempo para alcanzar la SE el valor de 90 post extubación, mostró gran variabilidad. Los coeficientes de variación (DE/Media), expresados en porcentaje para estos tiempos, fueron del 119 % y 121 %, para los no obesos y obesos, de forma respectiva.

Los tiempos de extubación fueron muy similares en los dos grupos, con menor variabilidad en los pacientes obesos.

4.3. RESULTADO DE LA VARIABLE PRINCIPAL

El tiempo de extubación de la población estudiada, expresado como media \pm DE (rango) fue de $7,23 \pm 1,70$ (3,00 - 11,46) min. Como muestra la Figura 33, la distribución de los tiempos de extubación fue normal. Test de contraste, Shapiro-Francia, $P = 0,963$.

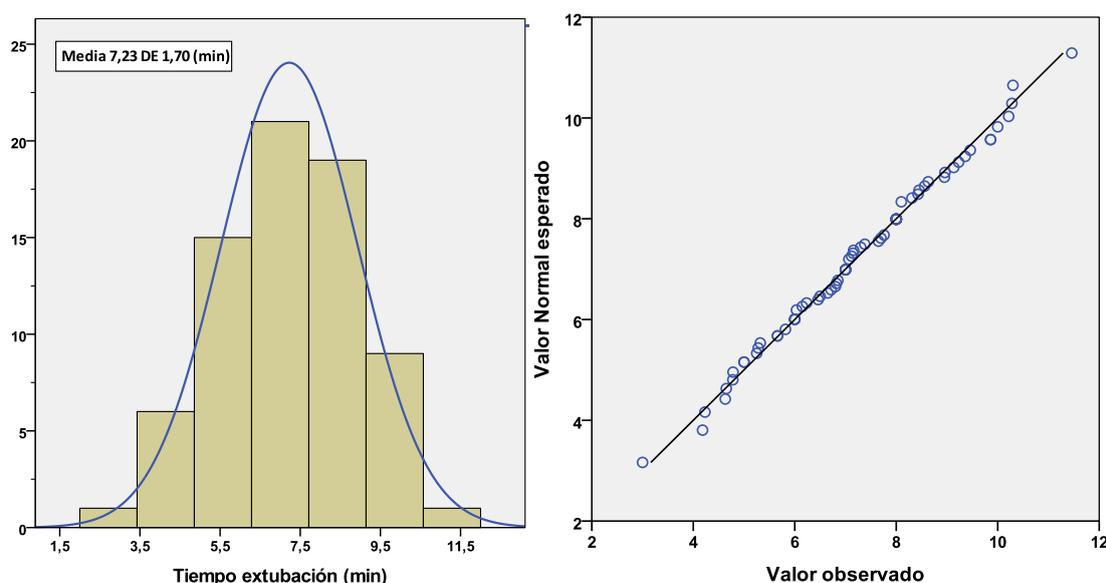


Figura 33.- Histograma y gráfico Q-Q de los tiempos de extubación

A la izquierda, se aprecia el histograma de frecuencias de los tiempos de extubación con sus valores centrales y la curva de distribución normal, $n = 72$. A la derecha, el gráfico Q-Q (Cuantil-cuantil).

En el Grupo 1 (No obesos, $n = 34$) y el Grupo 2 (Obesos, $n = 38$), los tiempos de extubación traqueal, fueron de $7,21 \pm 1,92$ (3,00 - 11,46) min y $7,24 \pm 1,51$ (4,23 - 10,28) min, respectivamente. La diferencia de medias fue $-0,04$ min, IC95 % ($-0,84$ a $0,73$ min) $P = 0,912$. Diferencias no significativas, y tiempos similares, diferencias en el 95% menores a un minuto.

Los valores extremos observados pertenecieron al Grupo 1. El valor mínimo correspondió a un varón de 77 años, ASA 2, con hiperparatiroidismo intervenido de tiroidectomía durante 66 min, expuesto a 0,50 CAM-h de sevoflurano, mantuvo un valor medio de SE de 39. El valor máximo lo presentó una mujer de 48 años, ASA 2, fumadora e hipertensa, intervenida de histerectomía laparoscópica durante 112 min, expuesta a 1,15 CAM-h, con un valor medio de SE de 55. Contrastando con el paciente que obtuvo el menor tiempo de extubación, la paciente requirió más fentanilo ($3,18$ vs $0,90$ $\text{mcg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) y rocuronio ($0,98$ vs $0,47$ $\text{mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$).

La estimación cruda con regresión de Cox del tiempo de extubación y la variable de exposición obesidad definida por IMC, mostró un hazard ratio (HR) de 1,149 IC95 % (0,715 - 1,847), P = 0,566.

La distribución de los tiempos de extubación, agrupados por obesidad según el análisis de supervivencia, método de Kaplan-Meier (KM), no mostró diferencias significativas (Figura 34).

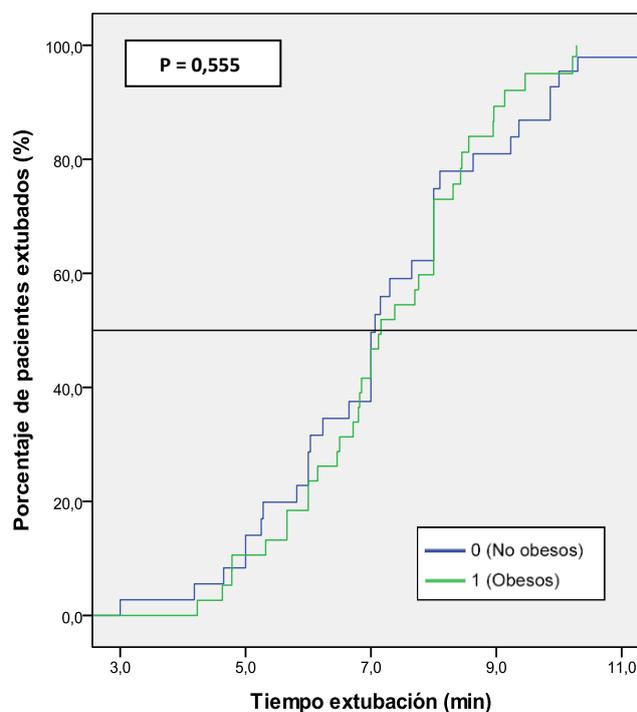


Figura 34.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad

Se empleó el método de Kaplan-Meier (KM). No Obesos (IMC<30). Obesos (IMC ≥ 30). Test de contraste de rangos-logarítmicos (Log-Rank). Significación estadística P < 0,05*.

Al utilizar otros indicadores de obesidad, como el porcentaje estimado de grasa corporal, sí observamos una asociación con el tiempo a la extubación, como lo muestra la **Tabla 32**.

Tabla 32.- Asociación entre el tiempo de extubación y los estimadores de obesidad

Estimador de Obesidad	Obesos (n)	No obesos (n)	HR	IC 95 %	p (RV)	p (Log-Rank)
IMC ≥30	38	34	1,149	0,715 - 1,847	0,566	0,555
% GC (F ≥ 30 %, M ≥ 25%) ²⁸⁸	56	16	1,326	0,748 - 2,350	0,332	0,317
% GC (F ≥ 35 %, M ≥ 25%) ²⁷⁹	54	18	1,776	1,007 - 3,131	0,044*	0,038*

HR, hazard ratio. RV, razón de verosimilitud. Log-Rang, Test de rangos logarítmicos.

% GC, porcentaje estimado de grasa corporal. F, femenino. M, masculino.

Significación estadística P < 0,05*.

El hazard ratio (HR) de extubación traqueal, pasó de ser mayor un 14,9 % en obesidad definida por IMC (no significativo), a un 77,6 % mayor en la obesidad definida por el porcentaje estimado de grasa corporal (significativo).

En la **Tabla 33** se muestran las variables que mostraron asociación significativa, con un diferente tiempo a la extubación mediante un método de Kaplan-Meier.

Tabla 33.- Distribuciones del tiempo de extubación para otras covariables

Covariable (valor central)	Chi ²	GL	P
Concentración espirada sevoflurano mediana (1,10 %)	9,98	1	0,002 *
Concentración espirada sevoflurano lavado de circuito, media (1,02 %)	7,68	1	0,006 *
Estado nutricional	9,45	3	0,024 *
Edad, media (50 años)	4,98	1	0,026 *
^a CAM Ajustada a la edad, mediana (≥ 0,58)	4,47	1	0,035 *
Rocuronio dosis (≥ 65 mg)	4,40	1	0,038 *

Chi 2, chi cuadrado del test de contraste de rangos logarítmicos del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier .GL, grados de libertad. Significación P < 0,05 *. Las variables continuas fueron categorizadas por su valor central.
^a CAM, concentración alveolar mínima.

La **Tabla 34** ilustra las correlaciones significativas de Spearman entre el tiempo de extubación y las variables analizadas.

Tabla 34.- Correlaciones de Spearman para el tiempo de extubación

Covariable	Rho
Concentración espirada de sevoflurano al lavado de circuito (%)	0,456 **
Concentración espirada de sevoflurano (%)	0,398 **
Concentración alveolar mínima ajustada a la edad	0,355 **
Rocuronio ajustado peso real (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,307 **
Fentanilo ajustado peso ideal (µg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,289 *

** Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* Correlación significativa al nivel 0,05 (bilateral).

La **Tabla 35**, muestra los hazard ratios (HR) del evento tiempo a la extubación para diferentes variables en la población estudiada.

Tabla 35.- Hazard ratios crudas para el tiempo de extubación

Covariable	HR	(IC 95 %)	P
Concentración espirada sevoflurano al lavado del circuito (%)	0,032	(0,003 a 0,162)	< 0,001*
Concentración espirada sevoflurano, mediana (%)	0,050	(0,006 a 0,303)	0,003*
Ln rocuronio ajustado peso real (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,515	(0,302 a 0,833)	0,023*
Rocuronio ajustado peso real (≥ 0,67 mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,595	(0,368 a 0,995)	0,032*
Ln fentanilo ajustado peso ideal (µg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,690	(0,457 a 1,041)	0,076
Propofol ajustado peso real (mg kg ⁻¹)	0,757	(0,512 a 1,084)	0,141
Ln consumo de sevoflurano (mL líquido)	0,845	(0,470 a 1,058)	0,611
Entropía de Estado al lavado del circuito respiratorio	1,003	(0,982 a 1,026)	0,814
Ln remifentanilo (µg)	0,992	(0,686 a 1,516)	0,971

HR, hazard ratio. IC 95 %, Intervalo de confianza al 95 %. Ln, logaritmo natural.

Significación por razón de verosimilitud, P < 0,05 *. Cálculos con 3000 re-muestrados.

Según las regresiones de Cox crudas, las concentraciones espiradas de sevoflurano al lavado del circuito y durante el procedimiento (mediana) del 1 %, mostraron un efecto protector, global, y significativo de extubación anticipada.

Por su parte, la dosis de rocuronio ajustada al peso real hora, mayor o igual a 0,67 mg kg⁻¹ h⁻¹, evidenció un efecto protector, global, y significativo de extubación temprana.

En la **Tabla 36**, se muestran las diferencias de medias significativas para el tiempo de extubación en los 72 pacientes, para las variables cuantitativas dicotomizadas por su valor central.

Tabla 36.- Diferencia de medias significativas para el tiempo de extubación

Covariable (valor central)	Dif de medias (min)	IC 95 % (min)	P
Concentración espirada de sevoflurano ($\geq 1,1$ %)	1,39	(0,64 a 2,13)	0,001*
^a CAM ajustada a la edad ($\geq 0,582$)	1,16	(0,38 a 1,87)	0,004*
^b Conc esp sev al lavado del circuito ($\geq 1,0$ %)	1,11	(0,36 a 1,86)	0,006*
Rocuronio ajustado peso real ($\geq 0,67$ mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,99	(0,23 a 1,77)	0,012*
Fentanilo dosis (≥ 100 µg)	1,02	(0,21 a 1,82)	0,017*
Rocuronio dosis ($\geq 65,5$ mg)	0,93	(0,18 a 1,70)	0,021*
Fentanilo ajustado peso ideal ($\geq 1,33$ µg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,82	(0,05 a 1,58)	0,043*
Edad, media (≥ 50 años)	-0,79	(-1,52 a -0,02)	0,046*

^a CAM, concentración alveolar mínima. ^b Conc esp sev, concentración espirada de sevoflurano.

Dif de medias, diferencia de medias. IC95 %, intervalo de confianza al 95 %. Test de contraste, T de Student no apareada. Significación, P < 0,05*.

Para la mediana de la concentración espirada de sevoflurano, hubo diferencia de medias mayor a 38 segundos en los tiempos de extubación, en el 95 % de la muestra.

La **Tabla 37** muestra las correlaciones significativas para el tiempo de extubación estratificadas por la condición obesidad, estimada por IMC.

Tabla 37.- Correlaciones de Spearman significativas para el tiempo de extubación

Covariable	Rho (No Obesos)	Rho (Obesos)
Concentración espirada sevo al lavado del circuito (%)	0,790 **	0,137
Concentración espirada sevoflurano (%), mediana	0,784 **	-0,025
Concentración inspirada sevoflurano (%), mediana	0,556 **	-0,073
Edad (años)	-0,532 **	0,149
^a CAM ajustada a la edad, mediana	0,523 **	0,167
Rocuronio ajustado peso real hora (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,181	0,475 **
Fentanilo ajustado peso ideal hora (µg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,186	0,372 **

^a CAM, Concentración alveolar mínima.

** Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En los pacientes no obesos, el tiempo de extubación mostró correlación positiva y fuerte con las concentraciones espiradas de sevoflurano, al lavado del circuito respiratorio y durante el mantenimiento anestésico. La correlación fue positiva y

moderada para la concentración inspirada y la CAM ajustada a la edad, la edad mostró correlación negativa y moderada.

En los pacientes obesos, las correlaciones del tiempo de extubación solo fueron positivas y débiles, para las dosis normalizadas de rocuronio y fentanilo.

En la **Tabla 38**, se muestran las variables dicotomizadas por su valor central en los pacientes no obesos, incluyendo su asociación estadística con un diferente tiempo a la extubación, mediante un método de Kaplan-Meier, además de la diferencia de medias correspondiente.

Tabla 38.- Distribución de los tiempos de extubación y diferencia de medias en no obesos

Covariable (valor central)	test Log-Rank P	Dif de med (min)	IC (95 %) (min)	T Student P
Concentración espirada sevoflurano al lavado ($\geq 0,99$ %)	< 0,001*	2,48	(1,46 a 3,51)	< 0,001*
Concentración espirada sevoflurano ($\geq 1,07$ %)	< 0,001*	2,50	(1,52 a 3,47)	< 0,001*
Edad ($\geq 52,5$ años)	0,004*	-1,86	(-2,97 a -0,71)	0,005*
^a CAM ajustada a la edad ($\geq 0,57$)	0,027*	1,57	(0,36 a 2,71)	0,014*
Rocuronio ajustado al peso real ($\geq 0,55$ mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,208	0,84	(-0,43 a 2,14)	0,207
Fentanilo (≥ 100 µg)	0,264	1,04	(-0,30 a 2,40)	0,148
Fentanilo ajustado al peso ideal ($\geq 1,22$ µg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,286	0,83	(-0,40 a 2,12)	0,216
Género femenino, n=19 (56 %)	0,291	0,81	(-0,52 a 2,13)	0,234
Rocuronio (≥ 50 mg)	0,302	-0,74	(-2,01 a 0,47)	0,287
Entropía de Estado al lavado del circuito ($\geq 43,8$)	0,373	0,92	(-0,36 a 2,18)	0,172
Remifentanilo (≥ 719 µg)	0,400	0,75	(-0,60 a 2,16)	0,289
Propofol ajustado peso real ($\geq 2,56$ mg kg ⁻¹)	0,733	0,14	(-1,24 a 1,48)	0,830
Consumo de sevoflurano líquido ($\geq 5,1$ mL)	0,857	-0,15	(-2,48 a 0,16)	0,826

^a CAM, Concentración alveolar mínima. Dif de med, diferencia de medias. IC (95%), Intervalo de confianza al 95 % Contraste de hipótesis, análisis de Kaplan-Meier, significación por test de rangos logarítmicos (Log-Rank) y diferencia de medias con IC 95 %, significación por T de Student no apareada.

Significación, P < 0,05*.

En los pacientes no obesos, las distribuciones de los tiempos de extubación para las concentraciones espiradas de sevoflurano, al lavado del circuito $\geq 1,0$ % y durante el mantenimiento $\geq 1,1$ %, mostraron un mayor tiempo de extubación, con una probabilidad de error < 0,1 %, además de diferencias de medias significativas mayores a 1,5 min en el 95 % de los pacientes.

La edad $\geq 52,5$ años, evidenció un menor tiempo de extubación, con una diferencia significativa en el 95 % de los pacientes, menor a 43 segundos. La CAM ajustada a la edad $\geq 0,57$, expuso una diferencia de medias significativa de 1,57 min.

En los pacientes obesos, la estimación estadística de la distribución de los tiempos de extubación y la diferencia de medias para las variables dicotomizadas por su valor central, se muestran en la **Tabla 39**.

Tabla 39.- Distribución de los tiempos de extubación y diferencia de medias en obesos

Covariable (valor central)	test Log-Rank P	Dif de med (min)	IC (95 %) (min)	T Student P
Rocuronio (≥ 150 mg)	0,055	0,72	(-0,19 a 1,62)	0,132
Rocuronio ajustado al peso real ($\geq 0,87$ mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,335	0,59	(-0,35 a 1,51)	0,233
Propofol ajustado peso real ($\geq 2,62$ mg kg ⁻¹)	0,335	0,51	(-0,45 a 1,47)	0,317
Género femenino n= 28 (74 %)	0,454	-0,74	(-1,74 a 0,19)	0,132
Fentanilo (≥ 100 μ g)	0,487	0,74	(-1,16 a 2,94)	0,448
Concentración espirada sevoflurano ($\geq 1,13$ %)	0,500	0,17	(-0,83 a 1,22)	0,733
Fentanilo ajustado al peso ideal ($\geq 1,47$ μ g kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,543	0,71	(-0,23 a 1,59)	0,135
Concentración espirada sevoflurano al lavado ($\geq 1,05$ %)	0,556	0,76	(-0,20 a 1,70)	0,131
Remifentanilo (≥ 1.120 μ g)	0,597	-0,57	(-1,52 a 0,47)	0,244
Consumo de sevoflurano líquido ($\geq 8,5$ mL)	0,778	0,06	(-0,91 a 1,09)	0,903
Entropía de Estado al lavado del circuito ($\geq 49,8$)	0,871	-0,17	(-1,19 a 0,88)	0,757
Edad ($\geq 48,5$ años)	0,898	0,16	(-0,79 a 1,08)	0,746
^a CAM ajustada a la edad ($\geq 0,60$)	0,986	0,18	(-0,82 a 1,16)	0,718

^a CAM, concentración alveolar mínima. Dif de med, diferencia de medias. IC (95 %), Intervalo de confianza al 95 %
 Contraste de hipótesis, análisis de Kaplan-Meier, significación por test de rangos logarítmicos (Log-Rank) y diferencia de medias con IC 95 %, significación por T de Student no apareada.

Significación, P < 0,05*.

Como ilustra la tabla anterior, en los pacientes obesos la distribución de los tiempos de extubación, no mostró asociación estadística con las variables estudiadas. De igual manera, la diferencia de medias no fue significativa por sus valores centrales, contrario a lo observado en los pacientes no obesos (Tabla 38).

4.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

4.4.1. Análisis de factores de confusión

La **Tabla 40** muestra las variables candidatas a ser consideradas factores de confusión entre la condición de obesidad y el tiempo de extubación.

Tabla 40.- Examen de variables candidatas a confusoras

Modelo Crudo	HR Crudo †	IC 95 %	P
Obesidad (IMC ≥ 30)	1,149	0,715 - 1,847	0,566
Candidatas para el modelo ajustado	HR Ajustado *	IC 95 %	Incremento HR (%) ‡
Ln rocuronio ajustado peso real (mg kg⁻¹h⁻¹)	1,659	(1,102 - 3,520)	44,4
Conc esp sevoflurano al lavado del circuito (%)	0,980	(0,603 - 1,591)	-14,7
Ln consumo sevoflurano (mL Líquido)	1,259	(0,746 - 2,117)	9,9
Entropía de Estado al lavado circuito	1,128	(0,696 - 1,829)	-1,8
Propofol ajustado peso real (mg kg⁻¹)	1,129	(0,701 - 2,107)	-1,7
Ln remifentanilo (µg)	1,160	(0,712 - 1,891)	1,0

HR, hazard ratio. IC 95 %, Intervalo de confianza al 95 %. Significación, razón de verosimilitud, P < 0,05*.

Conc esp sevoflurano, concentración espirada sevoflurano.

† HR crudo entre obesidad y tiempo a la extubación.

*HR ajustado, correspondiente a la variable obesidad dicotomizada, ajustada por cada covariable listada a la izquierda.

‡ Incremento (HR) % = 100 x (HR Ajustado - HR Crudo) / HR Crudo.

Se consideraron factores de confusión: Ln rocuronio ajustado peso real, concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito y Ln consumo de sevoflurano. Las otras tres variables fueron incluidas en el modelo de regresión de Cox multivariable por mejorar su verosimilitud (**Tabla 41**).

Tabla 41.- Modelo explicativo final del tiempo de extubación y obesidad ajustado por factores de confusión

Variable	HR	IC 95 %	P
Obesidad (IMC ≥ 30)	2,166	(1,186 - 5,853)	0,025 *
Concentración espirada sevoflurano al lavado circuito (%)	0,019	(0,001 - 0,101)	0,001 *
Ln rocuronio ajustado peso real (mg kg⁻¹ h⁻¹)	0,245	(0,099 - 0,567)	0,001 *
Ln consumo sevoflurano (mL líquido)	0,304	(0,026 - 0,753)	0,048 *
Entropía de Estado al lavado circuito	1,022	(0,998 - 1,052)	0,057
Ln remifentanilo (µg)	1,837	(0,911 - 8,551)	0,135
Propofol ajustado peso real (mg kg⁻¹)	0,954	(0,539 - 1,383)	0,821

HR, hazard ratio. IC 95 %, Intervalo de confianza al 95 %. Significación P < 0,05*.

Razón de verosimilitud del modelo 454,4. Chi cuadrado 26,31. Significación global del modelo P < 0,001.

Cálculos con 3000 re-muestréos.

Como muestra la **Tabla 41**, los pacientes obesos mostraron un incremento global y significativo del riesgo proporcional de presentar el evento extubación. La probabilidad con la que ocurrió la extubación, fue 2,17 veces mayor en los obesos, comparada con los no obesos, IC95 % (1,19 a 5,85 veces). Cada 1 % de concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, mostró un efecto protector, global y significativo del 98,1%, a presentar una extubación anticipada, IC95 % (89,9 % a 99,9 %).

En la **Tabla 42**, se observa el efecto protector en cada grupo de estudio de las tres variables significativas de modelo de Cox multivariable.

Tabla 42.- Efecto de las variables significativas del modelo explicativo final en los grupos de estudio

Concentración espirada sevoflurano al lavado (%)		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,019		(0,001 a 0,101)	
		Coeficiente (B)		IC 95%	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-3,987		(-7,309 a -2,290)	
Grupos		NO OBESOS		OBESOS	
Valor central (% v/v)		0,99		1,05	
(HR) de grupo = e ^{Valor central x (B)}		HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
		0,019	(0,001 a 0,104)	0,015	(< 0,001 a 0,090)
Efecto protector (%)		98,1 %	(89,6 % a 99,9 %)	98,5 %	(91,0 % a 100 %)
Ln rocuroonio ajustado peso real hora		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,245		(0,099 a 0,567)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-1,406		(-2,309 a -0,568)	
Grupos		NO OBESOS		OBESOS	
Valor central (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)		0,55		0,87	
(HR) de grupo = e ^{valor central x (B)/ e}		HR	IC 95%	HR	IC 95%
		0,752	(0,627 a 0,891)	0,638	(0,478 a 0,834)
Efecto protector (%)		24,8 %	(10,9 % a 37,3 %)	36,2 %	(16,6 % a 52,2 %)
Ln consumo sevoflurano líquido		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,304		(0,026 a 0,753)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-1,119		(-3,650 a -0,284)	
Grupos		NO OBESOS		OBESOS	
Valor central (mL sevoflurano líquido)		5,1		8,0	
(HR) de grupo = e ^{valor central x (B)/ e}		HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
		0,107	(0,001 a 0,587)	0,030	(< 0,001 a 0,434)
Efecto protector (%)		89,3 %	(41,3 % a 99,9 %)	97,0 %	(56,6 % a 100,0 %)

HR, hazard ratio. IC 95%, Intervalo de confianza al 95%. Ln, logaritmo natural. Base de los Ln e, e=2,718281...

Coeficiente(B), coeficiente o exponente de cada HR, estimado por variable en el modelo de regresión de Cox.

(HR) de grupo = e^{valor central x (B)}, y (HR) de grupo = e^{valor central x (B)/ e}, para variable normal y transformada con Ln.

El efecto protector es igual a (1- HR), expresado en porcentaje.

Como se observa en la **Tabla 42**, las tres variables significativas de la regresión de Cox multivariable, tuvieron mayor efecto protector de extubación precoz en los pacientes obesos: el Ln de la dosis normalizada de rocuronio, 11,5 % (36,2 % -24,8 %), el Ln de la dosis de sevoflurano 7,7 % (97 % - 89,3 %) y la concentración espirada de sevoflurano al lavado, un 0,4 % (98,5 % -98,1 %).

La **Figura 35** presenta el modelo final, el cual se graficó considerando los valores centrales de los 6 factores de confusión de la **Tabla 41**.

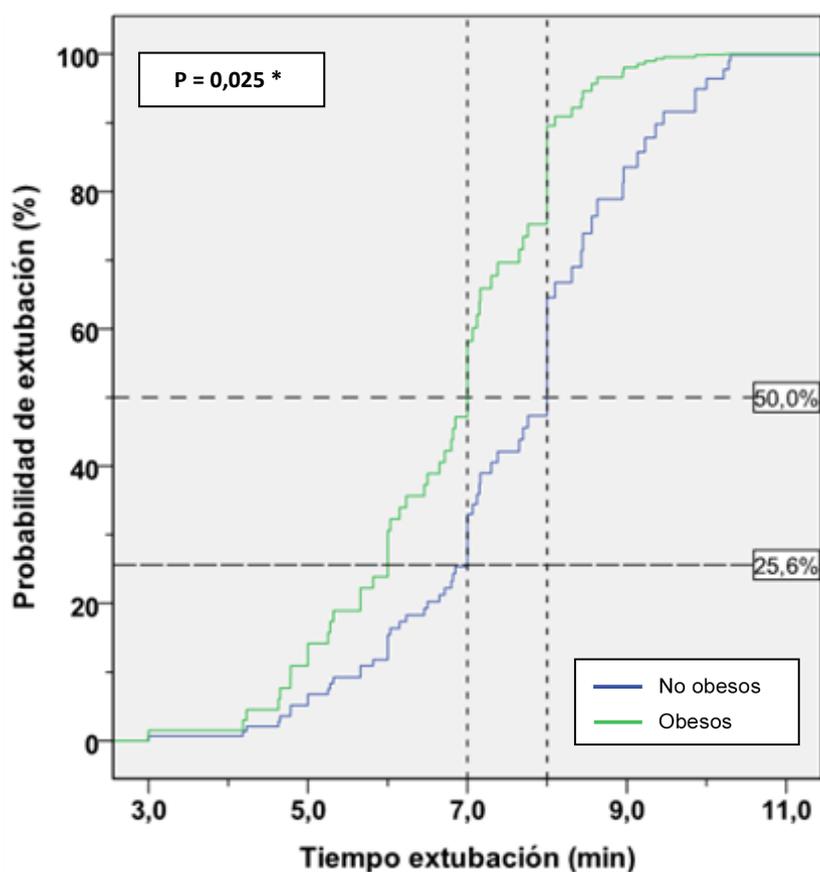


Figura 35.- Probabilidad de extubación según modelo explicativo final

La regresión de Cox mostró, el riesgo proporcional del evento “tiempo” a la extubación. La probabilidad de extubación del 50 % de los pacientes obesos (verde), ocurrió a los 7,0 minutos. En ese mismo instante, solo el 25,6 % de los pacientes no obesos (azul), fueron extubados, de igual manera, la probabilidad de extubación del 50 % de los pacientes no obesos ocurrió a los 8 minutos, Por tanto, el evento extubación, ocurrió con mayor rapidez en los pacientes obesos. Significación, test de Wald de la variable de exposición obesidad, $P < 0,05$ *.

La regresión de Cox multivariante, mostró como la presencia de obesidad estimada por IMC incrementó en forma global y significativa el riesgo relativo de extubación anticipada 2,17 veces, IC95% (1,19 a 5,85 veces). Con un *aumento del riesgo absoluto*, ARA, 25,6 %, IC95% (4,0 % a 56,7 %), con *número necesario para dañar*, NND, 5 IC95 % (2 a 25).

Para validar la proporcionalidad de los HR del modelo explicativo se realizó una gráfica log menos log (Figura 36).

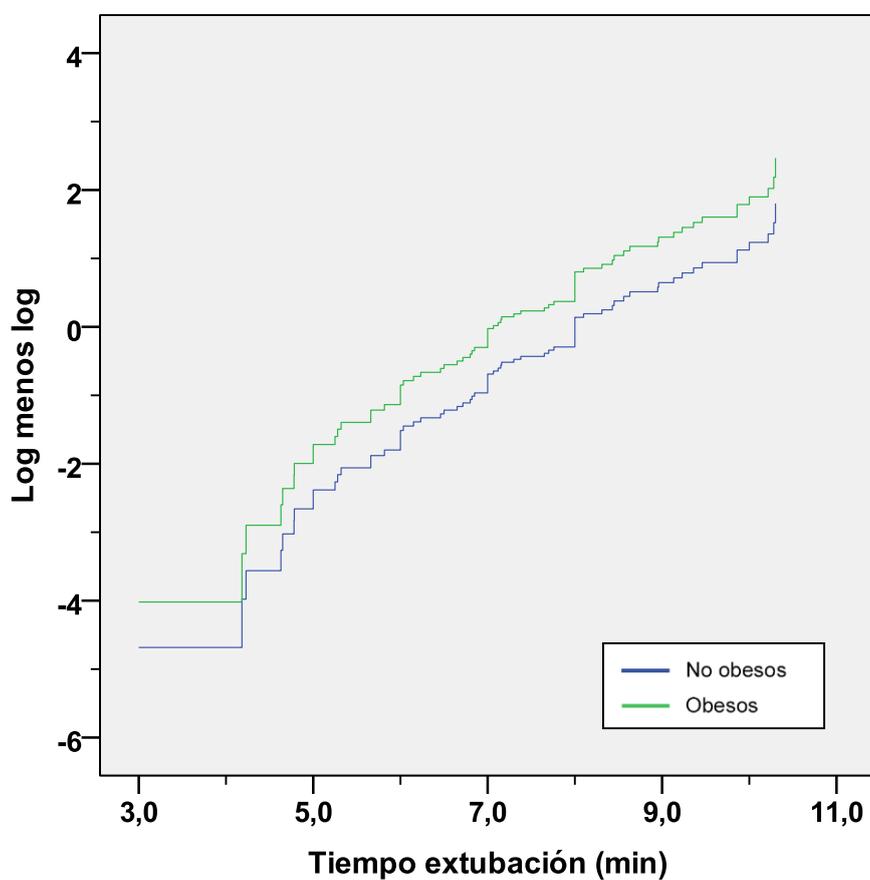


Figura 36.- Gráfica Log menos log del modelo explicativo final

Se aprecia como las dos curvas no se cruzan dos veces y se mantienen paralelas. Por tanto, la proporcionalidad de los HR se cumplió.

4.4.2. Análisis de los factores modificadores del efecto

4.4.2.1. Edad

La comparación de los parámetros demográficos y los fármacos utilizados, estratificados por la media de la edad, se muestran en la **Tabla 43**.

Tabla 43.- Análisis bivariante estratificado por edad (media)

Covariable	Edad < 50 años n = 36	Edad > 50 años n = 36	P
Edad (años)	36,2 ± 9,6	64,6 ± 9,2	< 0,001 *
Género femenino, n (%)	24 (67)	23 (63)	0,804
Peso real (kg)	98,5 ± 33,2	81,2 ± 18,2	0,011 *
Peso magro (kg)	51,4 (42,8 - 66,4)	47,8 (42,4 - 55,3)	0,112
Porcentaje estimado de grasa corporal (%)	35,7 ± 10,5	37,5 ± 10,6	0,456
Talla (cm)	166,8 ± 9,6	160,8 ± 8,7	0,005 *
Índice Masa Corporal, IMC (kg m ⁻²)	33,5 (26,7 - 44,3)	29,6 (26,5 - 35,7)	0,184
Tiempo infusión TCI sevoflurano (min)	87,1 (60,0 - 106,7)	63,0 (51,0 - 94,1)	0,031 *
Concentración objetivo de sevoflurano (%)	1,21 ± 0,09	1,03 ± 0,06	< 0,001 *
^a CAM sevoflurano ajustada a la edad, mediana	0,57 ± 0,07	0,59 ± 0,06	0,112
Concentración esp de sevoflurano (%), mediana	1,17 ± 0,13	1,02 ± 0,11	< 0,001 *
Entropía de estado, SE, mediana	47,0 (38,5 - 51,0)	41,0 (35,5 - 47,0)	0,002*
^a CAM-hora	0,79 (0,58 - 1,05)	0,64 (0,52 - 0,90)	0,070
Consumo total de sevoflurano (mL líquido)	8,57 ± 3,40	6,04 ± 1,84	< 0,001*
Fármacos intravenosos			
Propofol (mg kg ⁻¹) Peso real	2,62 (2,41 - 2,89)	2,43 (1,92 - 2,79)	0,076
Remifentanilo (µg kg ⁻¹ min ⁻¹) Peso magro	0,19 (0,17 - 0,23)	0,20 (0,17 - 0,21)	0,099
Fentanilo (µg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso ideal	1,28 (0,83 - 2,03)	1,37 (0,91 - 1,95)	0,600
Morfina (µg kg ⁻¹) Peso ideal	80,0 (62,2 - 97,1)	72,7 (58,8 - 95,9)	0,684
Rocuronio (mg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso real	0,80 (0,52 - 0,96)	0,60 (0,46 - 1,02)	0,327

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR). Significación estadística P < 0,05 *.

^a CAM, concentración alveolar mínima.

^b Conc esp de sevo, concentración espirada de sevoflurano.

Entre los dos grupos, la edad mostró una diferencia de medias 28,4 años, IC 95 % (24,0 a 32,8 años). El peso real, fue mayor en los menores de 50 años, con diferencia de medias de 17,3 kg, IC95 % (6,6 a 30,0 kg); el género, peso magro, porcentaje de grasa

corporal e IMC no mostraron diferencias significativas. El tiempo de infusión de sevoflurano fue significativamente mayor 24 minutos en los menores de 50 años, para quienes las concentraciones objetivo inicial y espirada de sevoflurano, durante el mantenimiento, mostraron diferencias de medias de 0,18 %, IC95 % (0,14 a 0,22 %), y 0,15 %, IC 95 % (0,09 a 0,20 %), respectivamente. No obstante, la SE fue superior de modo significativo con diferencia de medianas de 6 unidades.

Así mismo, en los menores de 50 años, la exposición al sevoflurano expresado por la CAM-hora fue mayor un 23 %, diferencia no significativa. Además, el consumo total de sevoflurano fue superior de modo significativo, con diferencia de medias de 2,53 mL, IC95 % (1,24 a 3,38 mL).

Los fármacos endovenosos no mostraron diferencias importantes por grupos de edad. Sin embargo, el 50 % de los menores de 50 años recibieron $0,20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, más rocuronio normalizado al peso y tiempo de administración.

La **Tabla 44** muestra las covariables clínicamente relevantes durante el periodo final de la anestesia o educación anestésica.

Tabla 44.- Características de la educación anestésica por grupos de edad

Covariable	< 50 años n = 36	> 50 años n = 36	p
^a CAM sevoflurano ajustada a la edad al lavado del circuito	0,53 ± 0,06	0,55 ± 0,08	0,159
Concentración esp de sevoflurano al lavado del circuito (%)	1,08 ± 0,12	0,95 ± 0,13	< 0,001*
Entropía de Estado (SE) al lavado del circuito	51,7 ± 10,6	42,3 ± 10,4	0,001*
Entropía de Estado (SE) a la extubación	85,0 (63,5 - 87,0)	82,0 (63,3 - 88,8)	0,792
Entropía de Respuesta (RE) a la extubación	96,0 (87,8 - 98,0)	93,0 (84,3 - 97,0)	0,327
Tiempo de extubación traqueal (min)	7,62 ± 1,74	6,83 ± 1,60	0,048*

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, y no paramétricas como mediana (IQR).

^a CAM, concentración alveolar mínima.

Significación estadística, P < 0,05*.

Durante la educación anestésica en los menores de 50 años, la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito fue significativamente mayor con una diferencia de medias de 0,13 %, IC95 % (0,07 a 0,19 %). Sin embargo, la SE al lavado del circuito respiratorio, fue superior, de modo relevante, con diferencia de medias de 9,4, IC95 % (4,5 a 14,3).

El tiempo de extubación fue significativamente más alto en los menores de 50 años, con diferencia de medias de 0,79 min, IC 95 % (0,03 a 1,54 min). La distribución del evento tiempo hasta la extubación, estratificado por la edad, evidenció un anticipo proporcional de la extubación en los mayores de 50 años (**Figura 37**).

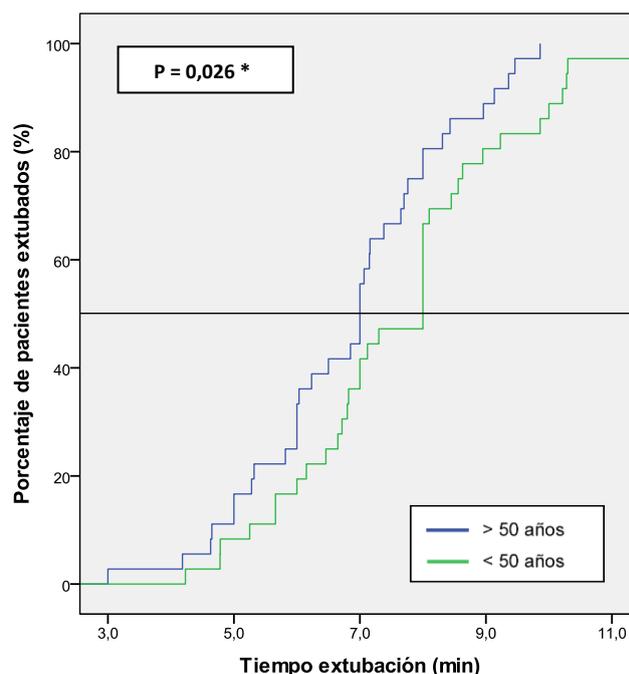


Figura 37.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por edad

Análisis de Kaplan-Meier (KM). Mayores de 50 años (n= 36, color azul), menores de 50 años (n= 36, color verde). Test de contraste de rangos-logarítmicos (Log-Rank). Significación $P < 0,05^*$.

La **Figura 38** muestra la distribución de los tiempos de extubación estratificados por la media de la edad y la presencia de obesidad.

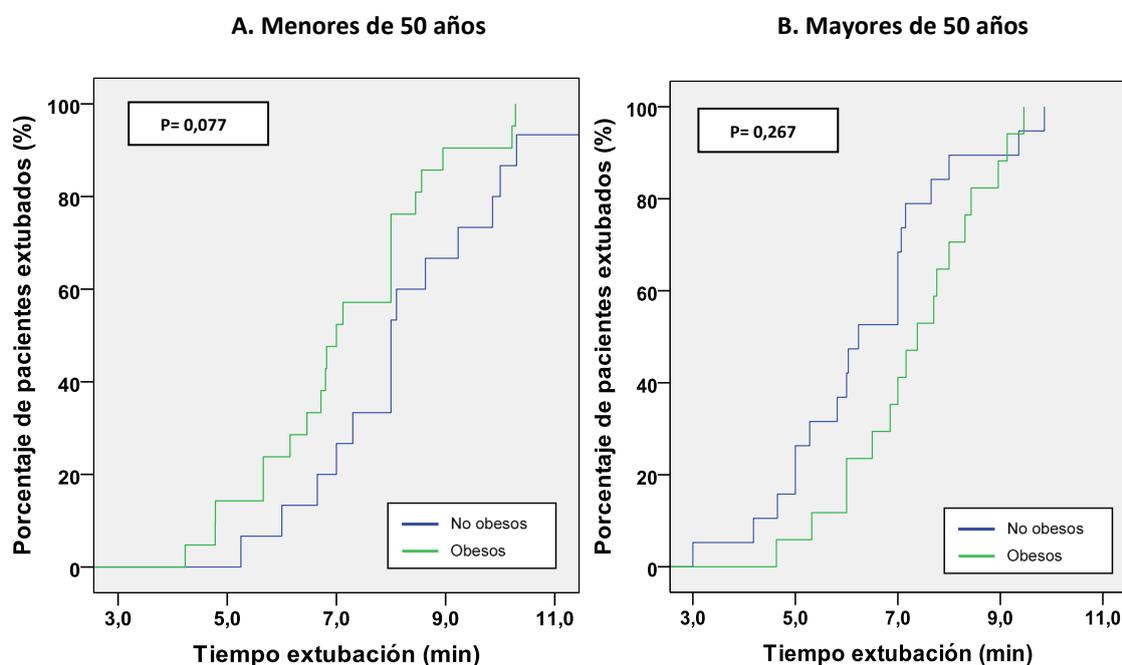


Figura 38.- Distribución de tiempos de extubación por edad y presencia de obesidad

En la **Figura 38 A** (menores de 50 años, n=36), los obesos (color verde) se extubaron de forma proporcional con mayor rapidez que los no obesos (color azul). En cambio, en la **Figura 38 B** (mayores de 50 años, n=36), los obesos (color verde) se extubaron de manera proporcional con más retraso que los no obesos. Test de rangos logarítmicos (Log-Rank), significación $P < 0,05^*$.

En los menores de 50 años, la comparación de medias de los tiempos de extubación estratificados por presencia de obesidad, mostró que el tiempo de extubación fue en promedio menor en los pacientes obesos (n = 21), que en los no obesos (n = 15), con diferencia de medias de -1,08 min, IC 95 % (- 2,13 a 0,14 min) P = 0,063.

No obstante, en los mayores de 50 años se evidenció lo contrario, la extubación fue en promedio más tardía en los pacientes obesos (n = 17) que en los no obesos (n = 19), con diferencia de medias de 0,95 min, IC 95 % (-0,05 a 1,90 min) P = 0,074.

La **Tabla 45**, muestra la interacción que produjo la edad en la asociación de la obesidad y el tiempo de extubación.

Tabla 45.- HR estratificado por edad para el tiempo de extubación y la obesidad

Edad (años)	n	HR	IC 95 %	Significación del término de interacción edad-obesidad
Menores de 50	36	1,818	0,931 - 3,947	0,001 *
Mayores de 50	36	0,689	0,236 - 1,298	

HR, hazard ratio. IC 95 %, Intervalo de confianza al 95 %. Calculado con 3000 re-muestréos.

Significación por test de Chunk, para el modelo jerárquico explicativo final y la interacción de la obesidad por la edad categorizada (media, 50 años). Significación P < 0,05 *.

En consecuencia, la relación entre la obesidad y el tiempo a la extubación mostró una interacción. Por este motivo, en los menores de 50 años, se asoció un adelanto de la extubación, mientras que en los mayores de 50 años un retraso de la misma.

La **Tabla 46**, muestra las correlaciones de Spearman significativas para el tiempo de extubación estratificado por la media de la edad.

Tabla 46.- Correlaciones de Spearman para tiempo de extubación estratificado por edad

Covariable	< 50 años	> 50 años
Rocuronio ajustado al peso real (mg kg⁻¹ h⁻¹)	0,041	0,539**
^a CAM ajustada a la edad	0,188	0,508**
Fentanilo ajustado peso ideal (µg kg⁻¹ h⁻¹)	0,150	0,486**
Concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito (%)	0,386*	0,472**
Concentración espirada de sevoflurano, mediana (%)	0,113	0,447**
^b IMC (kg m⁻²)	-0,184	0,400*

^a CAM, concentración alveolar mínima. ^b IMC, índice de masa corporal.

** Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral). * Correlación significativa al nivel 0,05 (bilateral).

En los mayores de 50 años, las correlaciones del tiempo de extubación fueron positivas y moderadas para la dosis normalizada de rocuronio al peso real y la CAM ajustada a la edad. Por su parte, en los menores de 50 años, solo la concentración espirada de sevoflurano al lavado de circuito, mostró correlación positiva y débil.

En la **Tabla 47** se muestran las variables dicotomizadas por su valor central en los pacientes menores de 50 años, con su asociación estadística con un diferente tiempo a la extubación, mediante un método de Kaplan-Meier y la diferencia de medias correspondiente.

Tabla 47.- Distribución de tiempos de extubación y diferencia de medias en menores de 50 años

Covariable (valor central)	Test Log-Rank P	Dif de med (min)	IC (95 %) (min)	T Student P
Concentración espirada sevoflurano al lavado ($\geq 1,08$ %)	0,037*	1,19	(0,21 a 2,17)	0,028*
^a Obesidad estimada por % GC (F ≥ 35 % y M ≥ 25 %)	0,039*	-1,40	(-2,49 a -0,32)	0,017*
Obesidad estimada por IMC (IMC ≥ 30)	0,077	-1,08	(-2,13 a 0,14)	0,063
Fentanilo ajustado peso ideal ($\geq 1,28$ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$)	0,176	0,63	(-0,49 a 1,81)	0,291
^b CAM ajustada a la edad ($\geq 0,57$)	0,361	0,75	(-0,32 a 1,90)	0,199
SE a la extubación (≥ 85)	0,434	-0,33	(-1,52 a 0,84)	0,595
Concentración espirada sevoflurano ($\geq 1,17$ %)	0,511	0,48	(-0,69 a 1,56)	0,416
Remifentanilo (≥ 1.115 μg)	0,586	-0,52	(-1,64 a 0,65)	0,369
Entropía de Estado al lavado del circuito ($\geq 51,7$)	0,643	-0,35	(-1,45 a 0,65)	0,554
Género femenino n (%), 24 (67 %)	0,790	-0,67	(-1,73 a 0,37)	0,214
Rocuronio peso real ($\geq 0,8$ $\text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$)	0,837	0,07	(-1,05 a 1,27)	0,914

^a % GC, porcentaje estimado de grasa corporal. F, femenino. M, masculino.

^b CAM, concentración alveolar mínima.

Dif de med, diferencia de medias. IC (95 %), Intervalo de confianza al 95 %.

Contraste de hipótesis, análisis de Kaplan-Meier, test de rangos logarítmicos (Log-Rank) y diferencia de medias (IC 95%), test T de Student no apareada. Significación, $P < 0,05^*$

En los menores de 50 años, la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito $\geq 1,1$ %, mostró un mayor tiempo de extubación con una probabilidad de error igual o menor a 3,7 %, con diferencia de medias significativa de 1,19 min.

Los obesos menores de 50 años, estimados por porcentaje de grasa corporal (n = 25), mostraron de modo significativo, un menor tiempo de extubación, con diferencia de medias de -1,40 min. Sin embargo, en los obesos estimados por IMC (n = 21), el tiempo de extubación fue en promedio menor -1,08 min, pero la estimación estadística de la distribución de los tiempos de extubación y la diferencia de medias no fueron significativas.

En los pacientes mayores de 50 años, la estimación estadística de la distribución de los tiempos de extubación y la diferencia de medias para las variables dicotomizadas por su valor central, se muestran en la **Tabla 48**.

Tabla 48.- Distribución de tiempos de extubación y diferencia de medias en mayores de 50 años

Covariable (valor central)	Test Log-Rank P	Dif de med (min)	IC (95 %) (min)	T Student P
Concentración espirada sevoflurano ($\geq 1,02$ %)	0,003*	1,68	(0,72 a 2,64)	0,002*
^a CAM ajustada a la edad ($\geq 0,60$)	0,007*	1,48	(0,55 a 2,40)	0,003*
Concentración espirada sevoflurano al lavado ($\geq 0,95$ %)	0,090	1,19	(0,21 a 2,17)	0,028*
Rocuronio peso real ($\geq 0,6$ mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,104	1,18	(0,22 a 2,11)	0,027*
Género femenino n (%), 23 (63 %)	0,198	0,78	(-0,32 a 1,87)	0,182
Obesidad estimada por IMC (IMC ≥ 30)	0,267	0,95	(-0,05 a 1,90)	0,074
Fentanilo ajustado peso ideal ($\geq 1,37$ μ g kg ⁻¹ h ⁻¹)	0,300	1,11	(0,15 a 2,08)	0,035*
Rocuronio (≥ 55 mg)	0,335	-0,83	(-1,87 a 0,23)	0,135
SE al lavado del circuito ($\geq 42,3$)	0,239	-0,35	(-1,34 a 0,62)	0,525
^b Obesidad estimada por % GC (F ≥ 35 % y M ≥ 25 %)	0,723	0,16	(-1,37 a 1,62)	0,831
Remifentanilo (≥ 788 μ g)	0,745	-0,33	(-1,50 a 0,75)	0,558
Consumo de sevoflurano líquido ($\geq 6,0$ mL)	0,949	0,21	(-1,12 a 1,03)	0,972

^a CAM, concentración alveolar mínima.

^b % GC, porcentaje estimado de grasa corporal. F, femenino. M, masculino.

Dif de med, diferencia de medias. IC (95 %), intervalo de confianza al 95 %.

Contraste de hipótesis, análisis de Kaplan-Meier, significación test de rangos logarítmicos (Log-Rank)

Diferencia de medias (IC 95 %), significación test T de Student no apareada. Significación, P < 0,05*.

En los mayores de 50 años, las distribuciones de los tiempos de extubación para la concentración espirada de sevoflurano $\geq 1,02$ % y la CAM ajustada a la edad $\geq 0,60$, mostraron de modo significativo un mayor tiempo de extubación en el 95 % de la muestra, con unas diferencias de medias significativas mayores a 0,55 min.

Para la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, rocuronio y fentanilo normalizados al peso de dosificación, las estimaciones estadísticas de las distribuciones del tiempo de extubación no fueron significativas. No obstante, las diferencias de medias de los tiempos de extubación observadas en el 50 %, fueron significativas y mayores a 1 minuto.

En los obesos mayores de 50 años, estimados por IMC (n = 17), la diferencia de medias de los tiempos de extubación, fue superior 0,95 minutos. Pero, en la obesidad estimada por porcentaje de grasa corporal (n = 29), la diferencia de medias de los tiempos de extubación, fue ligeramente mayor 0,16 minutos. Sin embargo, las diferencias observadas para los dos estimadores de obesidad no fueron significativas.

La **Tabla 49**, muestra el efecto protector, de las tres variables significativas de modelo de Cox explicativo final (**Tabla 41**), en los grupos estratificados por la media de la edad.

Tabla 49.- Efecto de las variables significativas del modelo explicativo final según la edad

Concentración espirada sevoflurano al lavado (%)		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,019		(0,001 a 0,101)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-3,987		(-7,309 a -2,290)	
Grupos		MENORES DE 50 AÑOS		MAYORES DE 50 AÑOS	
Valor central (% v/v)		1,08		0,95	
(HR) de grupo = e ^{Valor central x (B)}		HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
		0,013	(< 0,001 a 0,084)	0,023	(0,001 a 0,114)
Efecto protector (%)		98,7 %	(91,6 % a 100,0 %)	97,7 %	(88,6 % a 99,9 %)
Ln rocuroonio ajustado peso real hora		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,245		(0,099 a 0,567)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-1,406		(-2,309 a -0,568)	
Grupos		MENORES DE 50 AÑOS		MAYORES DE 50 AÑOS	
Valor central (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)		0,80		0,60	
(HR) de grupo = e ^{valor central x (B)/ e}		HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
		0,661	(0,507 a 0,846)	0,733	(0,601 a 0,882)
Efecto protector (%)		33,9 %	(15,4 % a 49,3 %)	26,7 %	(11,8 % a 39,9 %)
Ln consumo sevoflurano líquido		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,304		(0,026 a 0,753)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-1,119		(-3,650 a -0,284)	
Grupos		MENORES DE 50 AÑOS		MAYORES DE 50 AÑOS	
Valor central (mL sevoflurano líquido)		8,57		6,04	
(HR) de grupo = e ^{valor central x (B)/ e}		HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
		0,023	(< 0,001 a 0,408)	0,071	(< 0,001 a 0,532)
Efecto protector (%)		97,7 %	(59,2 % a 100,0 %)	92,9 %	(46,8 % a 100,0 %)

HR, hazard ratio. IC 95 %, intervalo de confianza al 95 %. Ln, logaritmo natural. Base de los Ln e, e=2,718281...

Coeficiente(B), coeficiente o exponente de cada HR, estimado por variable en el modelo de regresión de Cox.

(HR) de grupo = e^{valor central x (B)}, y (HR) de grupo = e^{valor central x (B)/ e}, para variable normal y transformada con Ln.

El efecto protector, es igual a (1- HR), expresado en porcentaje.

En la **Tabla 49**, se aprecian las tres variables significativas del modelo explicativo final, todas tuvieron mayor efecto protector de extubación precoz en los pacientes menores de 50 años. Siendo, de mayor a menor, Ln de la dosis normalizada de rocuroonio, un 7,2 %; Ln de la dosis de sevoflurano, un 4,8 % y concentración espirada de sevoflurano al lavado, un 1,0 %.

4.4.2.2. Género

La población estudiada, estuvo formada por 47 mujeres (65,3 %) y 25 varones (34,7 %). La comparación de los parámetros relevantes estratificados por género, se muestran en la Tabla 50.

Tabla 50.- Comparación de covariables estratificadas por género

Covariable	Femenino n = 47	Masculino n = 25	P
Edad (años)	50,7 ± 16,0	49,9 ± 19,3	0,855
Peso real (kg)	85,6 ± 23,9	97,9 ± 33,3	0,100
Peso magro (kg)	45,8 (39,6 - 51,0)	64,0 (54,5 - 75,6)	< 0,001 *
Porcentaje estimado de grasa corporal (%)	41,6 ± 8,0	27,4 ± 8,1	< 0,001 *
Talla (cm)	159,2 ± 6,8	172,5 ± 7,9	< 0,001 *
Índice Masa Corporal, IMC (kg m ⁻²)	32,8 (26,6 - 41,4)	29,0 (25,8 - 40,8)	0,523
Tiempo infusión TCI Sevoflurano (min)	69,1 (53,9 - 104,1)	87,1 (58,7 - 101,7)	0,301
Concentración objetivo de sevoflurano (%)	1,11 ± 0,11	1,13 ± 0,14	0,495
^a CAM sevoflurano ajustada a la edad, mediana	0,58 ± 0,07	0,58 ± 0,06	0,529
Concentración esp de sevoflurano (%), mediana	1,10 ± 0,15	1,10 ± 0,14	0,992
Entropía de Estado, SE, mediana	45,0 (37,0 - 50,0)	41,0 (36,0 - 49,0)	0,143
^a CAM-hora	0,66 (0,54 - 0,99)	0,76 (0,54 - 1,04)	0,425
Consumo total de sevoflurano (mL líquido)	6,6 (4,7 - 8,7)	7,5 (5,1 - 11,4)	0,185
Fármacos intravenosos			
Propofol (mg kg ⁻¹) Peso real	2,62 (2,34 - 2,77)	2,62 (2,00 - 3,24)	0,841
Remifentanilo (µg kg ⁻¹ min ⁻¹) Peso magro	0,20 (0,19 - 0,24)	0,20 (0,14 - 0,21)	0,025 *
Fentanilo (µg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso ideal	1,53 (0,96 - 2,15)	1,02 (0,83 - 1,50)	0,019 *
Morfina (µg kg ⁻¹) Peso ideal	72,7 (58,5 - 97,1)	80,0 (64,1 - 95,9)	0,564
Rocuronio (mg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso real	0,68 (0,52 - 0,95)	0,59 (0,46 - 0,96)	0,505
Educción anestésica			
^a CAM ajustada edad al lavado del circuito	0,54 ± 0,07	0,54 ± 0,07	0,842
^b Conc esp de sevo al lavado del circuito (%)	1,02 ± 0,15	1,01 ± 0,13	0,901
Entropía de Estado al lavado del circuito	48,6 ± 11,9	43,8 ± 10,2	0,085
Entropía de Estado a la extubación	84,0 (64,0 - 88,0)	85,0 (62,0 - 88,0)	0,731
Entropía de Respuesta a la extubación	95,0 (87,0 - 98,0)	96,0 (84,0 - 98,0)	0,720
Tiempo de extubación traqueal (min)	7,26 ± 1,71	7,17 ± 1,73	0,833

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR).

^a CAM, concentración alveolar mínima.

^b Conc. esp de sevo, concentración espirada de sevoflurano.

Significación estadística, P < 0,05 *.

En los varones, el peso real fue mayor un 14 %, diferencia no significativa, mientras que el peso magro fue significativamente superior un 39,3 %. En las mujeres, el porcentaje estimado de grasa corporal, fue más alto un 52 % de manera relevante, con diferencia de medias de 14,2 %, IC95 % (10,5 a 18,2 %).

Las dosis normalizadas al peso de dosificación de propofol, morfina y rocuronio, no mostraron diferencias significativas. En las mujeres, la dosis de fentanilo normalizada al peso ideal, fue en promedio significativamente mayor $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$. De igual forma, en las mujeres la dosis normalizada de remifentanilo al peso magro, fue mayor en 0,05 y $0,03 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ para el percentil 25 y 75, de manera respectiva, diferencia significativa.

En la educación anestésica, en las mujeres la SE al lavado del circuito fue ligeramente superior, con diferencia de medias de 4,8 IC95 % (-0,8 a 10,4), diferencia no significativa.

El análisis de distribución de los tiempos de extubación estratificados por género, no mostró diferencias significativas (**Figura 39**).

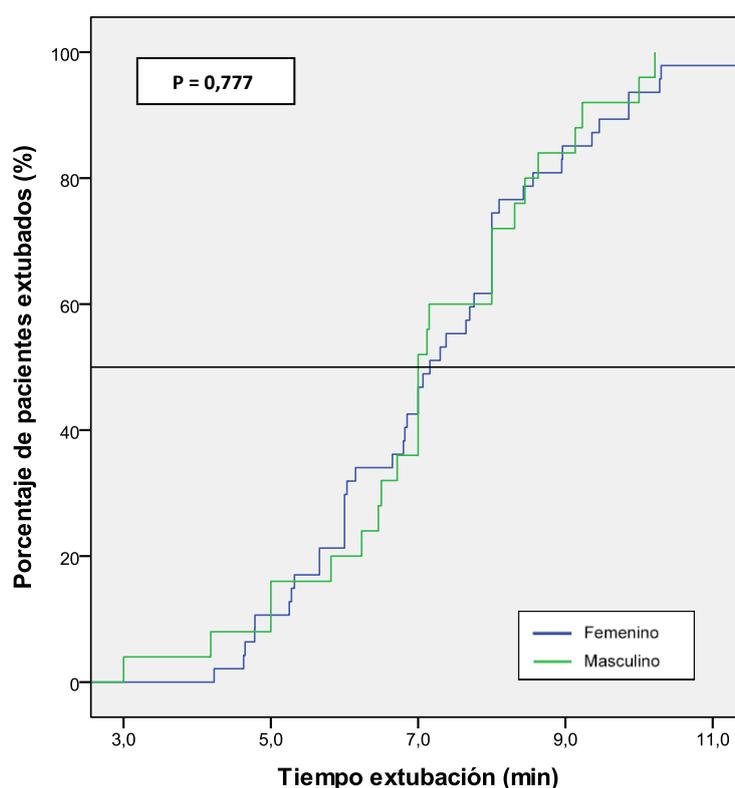


Figura 39.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por género

Utilizando análisis de Kaplan-Meier (KM). Femenino (n= 47, color azul), masculino (n= 25, color verde). Test de contraste de rangos-logarítmicos (Log-Rank), significación, $P < 0,05^*$.

La **Figura 40** muestra la distribución de los tiempos de extubación estratificados por género y presencia de obesidad.

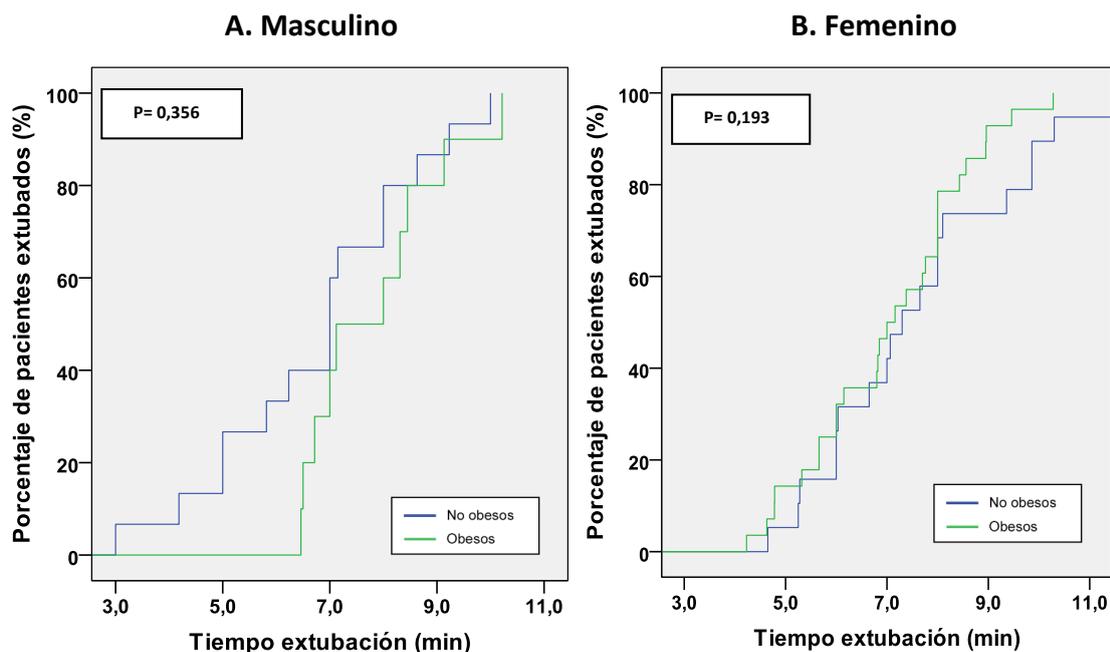


Figura 40.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por género y obesidad

El grupo A, masculino (n=25) incluyó 10 obesos. El grupo B, Femenino (n=47) con 28 obesos. Test de rangos logarítmicos, significación $P < 0,05^*$.

La comparación de medias de los tiempos de extubación estratificados por género y presencia de obesidad mostró: en la **Figura 40 A**, masculino (n = 25), la extubación en promedio fue más temprana en los pacientes no obesos (n = 15, color azul) que en los obesos (n = 10, color verde), diferencia de medias de -1,04 min, IC95 % (-2,21 a 0,88 min) $P = 0,107$.

Sin embargo, en la **Figura 40 B**, femenino (n = 47), la extubación en promedio fue más tardía en las pacientes no obesas (n = 19, color azul) que en las obesas (n = 28, color verde), diferencia de medias de 0,52 min IC95 % (- 0,46 a 1,53 min) $P = 0,314$.

En el **Grupo 1**, pacientes no obesos (n = 34), las mujeres (n = 19) tuvieron en promedio una extubación más tardía que los varones (n = 15), diferencia de medias de los tiempos de extubación de 0,82 min IC95 % (-0,41 a 2,14 min) $P = 0,220$.

En el **Grupo 2**, pacientes obesos (n = 38), las mujeres (n = 28) tuvieron en promedio una extubación más temprana que los varones (n = 10), diferencia de medias de los tiempos de extubación de -0,74 min IC95 % (-1,70 a 0,23 min) $P = 0,135$.

En presencia de obesidad, se observó en los varones obesos, en promedio, un retraso en el evento extubación. En contraste, en las mujeres obesas se evidenció, un anticipo del mismo, pero sin diferencias significativas.

Para evaluar la posible interacción que produjo el género en la asociación de la obesidad y el tiempo de extubación, se realizó el test de “Chunk” para el modelo jerárquico explicativo final, por los 6 factores de confusión de la **Tabla 41**. Como muestra la **Tabla 51** no se confirmó la interacción.

Tabla 51.- HR estratificado por género para tiempo de extubación y obesidad

Género	n	HR	IC 95 %	Significación del término de interacción género-obesidad
Masculino	25	0,687	0,282 - 1,684	0,859
Femenino	47	1,486	0,744 - 2,835	

HR, hazard ratio. IC 95 %, intervalo de confianza al 95 %.

Calculado con 3000 re-muestréos. Significación, test de Chunk para el modelo jerárquico explicativo final por 6 factores, significación $P < 0,05^*$.

La **Tabla 52** muestra las correlaciones de Spearman significativas para el tiempo de extubación estratificado por la condición de género.

Tabla 52.- Correlaciones de Spearman para el tiempo de extubación estratificado por género

Covariable	Masculino n= 25	Femenino n= 47
Concentración espirada sevoflurano, mediana (%)	0,567**	0,266
Concentración espirada sevoflurano al lavado del circuito (%)	0,559**	0,395**
Concentración programada de sevoflurano (%)	0,499*	-0,069
Rocuronio (mg)	0,470*	0,106
Fentanilo (mcg)	0,469*	0,200
Consumo de sevoflurano (mL)	0,447*	-0,128
Propofol (mg)	0,443*	-0,025

** Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral).

• Correlación significativa al nivel 0,05 (bilateral).

En los varones, las correlaciones entre el tiempo de extubación y las concentraciones espiradas de sevoflurano fueron positivas y moderadas. Para concentración programada de sevoflurano, rocuronio, fentanilo, consumo de sevoflurano y propofol, las correlaciones fueron positivas y débiles.

En las mujeres, solo se evidenció correlación positiva y débil para la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito.

4.5. OBESIDAD POR PORCENTAJE ESTIMADO DE GRASA CORPORAL

La obesidad definida por porcentaje de grasa corporal, % GC (mujeres, % GC \geq 35 % y varones, % GC \geq 25 %) incluyó 54 pacientes. La comparación de parámetros, se muestran en la **Tabla 53**.

Tabla 53.- Covariables estratificadas por obesidad definida por % GC

Covariable	No obesos n = 18	Obesos n = 54	P
Edad (años)	44,3 \pm 17,5	52,4 \pm 16,6	0,079
Género femenino, n (%)	8 (44 %)	39 (72 %)	0,032 *
Peso real (kg)	66,0 \pm 14,1	97,8 \pm 27,0	< 0,001 *
Peso magro (kg)	46,0 (36,9 - 55,8)	49,9 (44,8 - 63,1)	0,099
Porcentaje estimado de grasa corporal (%)	23,0 \pm 6,2	41,2 \pm 7,1	< 0,001 *
Talla (cm)	166,7 \pm 8,9	162,8 \pm 9,7	0,117
Índice Masa Corporal, IMC (kg m ⁻²)	22,8 (21,2 - 25,6)	35,0 (29,1 - 42,2)	< 0,001 *
Tiempo infusión TCI Sevoflurano (min)	69,5 (52,2 - 113,1)	71,9 (55,0 - 103,2)	0,953
Concentración objetivo de sevoflurano (%)	1,16 \pm 0,13	1,11 \pm 0,11	0,114
^a CAM sevoflurano ajustada a la edad, mediana	0,57 \pm 0,08	0,59 \pm 0,06	0,396
Concentración esp de sevoflurano (%), mediana	1,12 \pm 0,14	1,09 \pm 0,14	0,464
Entropía de Estado, SE, mediana	42,0 (36,0 - 49,3)	44,0 (37,0 - 50,0)	0,553
^a CAM-hora	0,68 (0,50 - 1,13)	0,73 (0,55 - 0,98)	0,856
Consumo total de sevoflurano (mL líquido)	7,5 (5,1 - 11,4)	6,6 (4,7 - 8,7)	0,185
Educción anestésica			
^a CAM ajustada edad al lavado del circuito	0,54 \pm 0,07	0,54 \pm 0,07	0,643
^b Conc esp de sevo al lavado del circuito (%)	1,04 \pm 0,12	1,01 \pm 0,14	0,393
Entropía de Estado al lavado del circuito	46,50 \pm 8,80	47,08 \pm 12,33	0,856
Entropía de Estado a la extubación	84,0 (79,5 - 88,5)	85,0 (57,0 - 88,0)	0,338
Entropía de Respuesta a la extubación	96,0 (92,5 - 98,0)	95,0 (82,5 - 97,0)	0,151
Tiempo de extubación traqueal (min)	7,86 \pm 1,88	7,01 \pm 1,61	0,068

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media \pm DE, no paramétricas como mediana (IQR). Significación estadística P < 0,05 *.

^aCAM, concentración alveolar mínima.

^bConc. esp de sevo, concentración espirada de sevoflurano.

En el grupo de pacientes obesos por % GC, la edad fue mayor con diferencia de medias no significativa de 8,2 años, IC 95 % (-0,96 a 17,3 años). Además, estuvo conformado en su mayoría por mujeres. En contraste, el grupo de pacientes no obesos por % GC, lo conformaron principalmente varones, diferencia significativa.

El rango de IMC, del grupo de obesos definidos por % GC, fue de 25,3 a 51,5 kg m⁻², mientras que el de no obesos fue de 19,6 a 29,0 kg m⁻². El grupo de pacientes obesos definidos por % GC, pasó de 38 estimados por IMC ≥ 30 , a 54. Estos 16 pacientes obesos según % GC (11 mujeres y 5 varones), correspondieron a pacientes con sobrepeso (25 < IMC ≤ 30).

Los demás parámetros de la técnica anestésica, como tiempo de infusión de sevoflurano, concentraciones objetivo inicial, CAM ajustada a la edad, concentración espirada de sevoflurano, SE y CAM-hora durante el mantenimiento fueron similares.

Durante la educación, tanto la CAM ajustada a la edad y la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, como las entropías de estado al lavado del circuito y a la extubación, fueron similares en ambos grupos.

Los tiempos de extubación, fueron menores en los obesos estratificados por % GC, con diferencia de medias de -0,85 min, IC95 % (-1,76 a 0,06 min), P= 0,068. Diferencia no significativa.

4.6. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO NO COMPARTIMENTAL

4.6.1. Estratificado por obesidad estimada por IMC

La **Tabla 54** muestra la comparación de los parámetros farmacocinéticos extravasculares, obtenidos en el compartimento pulmonar, estratificados por obesidad definida por índice de masa corporal ($IMC \geq 30$).

Tabla 54.- Análisis farmacocinético no compartimental por grupos de estudio

Covariable	G1	G2	P
	No Obesos n = 34	Obesos n = 38	
Constante de eliminación terminal, λ_z (min^{-1})	0,37 (0,20 - 0,61)	0,27 (0,17 - 0,65)	0,652
Vida media de eliminación, $t_{1/2}$ (min)	1,91 (1,23 - 4,01)	2,54 (1,06 - 4,19)	0,928
Concentración espirada máxima, C Max (%)	1,27 (1,13 - 1,45)	1,37 (1,22 - 1,53)	0,034 *
^a AUC 0-t ($\text{g L}^{-1} \text{min}$)	5,43 (4,59 - 8,40)	7,87 (5,34 - 9,91)	0,045 *
^b AUC 0-inf ($\text{g L}^{-1} \text{min}$)	5,51 (4,62 - 8,57)	7,91 (5,42 - 9,99)	0,039 *
Dosis de sevoflurano (g)	7,7 (6,7 - 11,6)	12,2 (9,5 - 15,1)	< 0,001 *
^c AUC 0-inf / dosis/ peso alométrico ($\text{mg}^{-1} \text{mL}^{-1} \text{min}^{-1}$)	12,5 (9,8 - 15,2)	7,2 (6,2 - 10,3)	< 0,001 *
^d Dosis eliminada (%)	99,0 (98,3 - 99,4)	99,4 (99,0 - 99,5)	0,034 *
^e AUMC 0-inf ($\text{g L}^{-1} \text{min}^{-2}$)	193 (139 - 453)	381 (189 - 572)	0,069
Tiempo medio de residencia, MRT obs (min)	3,10 \pm 2,22	2,75 \pm 2,15	0,513
Aclaramiento pulmonar, Cl obs (L min^{-1})	1,43 \pm 0,32	1,67 \pm 0,45	0,015 *
^f Cl obs / Peso magro ($\text{ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$)	28,9 (24,6 - 38,5)	28,5 (23,4 - 33,9)	0,436
^g Volumen de distribución, V_z obs (L)	4,7 (2,8 - 7,3)	4,6 (2,9 - 10,5)	0,542
^h V_z obs / Peso real (mL kg^{-1})	66 (46 - 114)	51 (30 - 85)	0,073
ⁱ V_z obs / Peso magro (mL kg^{-1})	104 (68 - 167)	94 (60 - 140)	0,580

^a AUC 0-t. Área Bajo la Curva desde 0 a tiempo final.

^b AUC 0-inf. Área Bajo la Curva extrapolada a infinito.

^c AUC 0-inf /dosis/peso alométrico. AUC 0-inf normalizada a la dosis de sevoflurano y peso estimado por alometría.

^d % dosis eliminada. Porcentaje de dosis eliminada.

^e AUMC 0-inf. Área Bajo la Curva del primer momento.

^f Cl obs / peso magro. Aclaramiento pulmonar observado ajustado al peso magro.

^g V_z obs (L). Volumen de distribución de fase terminal.

^h V_z obs / Peso real. Volumen de distribución de fase terminal ajustado al peso real

ⁱ V_z obs / Peso magro. Volumen de distribución de fase terminal ajustado al peso magro

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media \pm DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística $P < 0,05$ *.

Como nuestra la **Tabla 54**, la concentración espirada máxima, **C Max (%)** fue mayor un 8 % de modo significativo, en los pacientes obesos.

las Áreas Bajo la Curva, desde cero a tiempo final (**AUC 0-t**) y desde cero extrapolada a infinito (**AUC 0-inf**), fueron más altas de modo significativo, 45 % y 44 %, respectivamente en los pacientes obesos.

En los pacientes obesos, la dosis de sevoflurano fue mayor un 56 % de modo significativo. Pero, el **AUC 0-inf** normalizada por dosis y peso alométrico, fue menor un 12 % de manera significativa. El porcentaje de dosis eliminada, fue significativamente mayor solo un 0,4 % en los obesos.

El área bajo la curva de primer momento, **AUMC 0-inf**, fue proporcionalmente mayor un 98 % en los pacientes obesos, diferencia que en términos estadísticos no fue significativa.

El tiempo medio de residencia observado, **MRT, obs** fue proporcionalmente menor un 11 % en los pacientes obesos, diferencia no significativa.

El aclaramiento pulmonar observado, **Cl, obs**, fue significativamente mayor un 17 % en los pacientes obesos, con diferencia de medias, de 0,24 L min⁻¹ IC95 % (0,05 a 0,42) L min⁻¹. **Figura 41.**

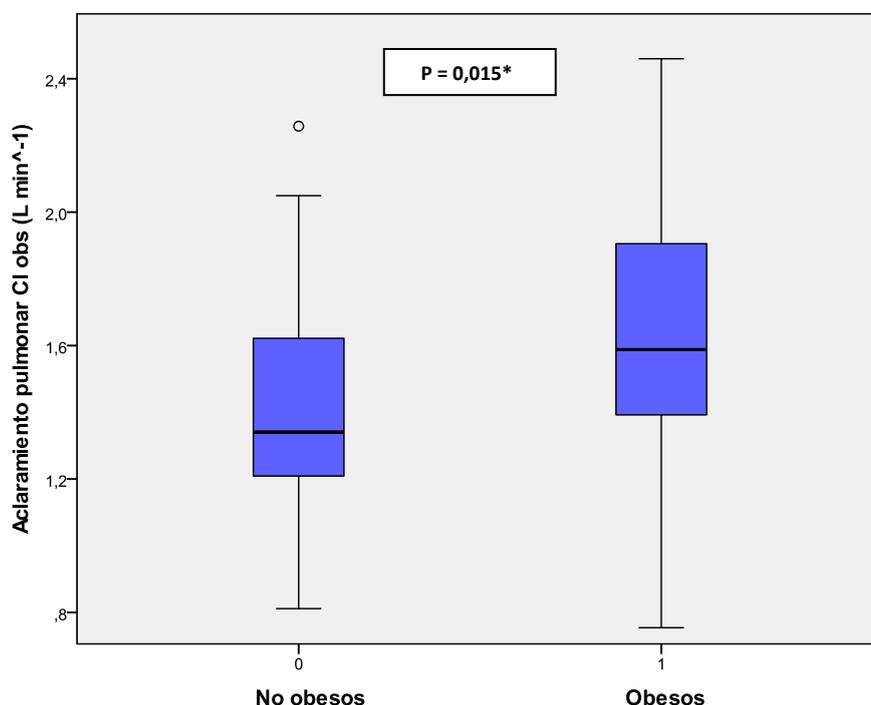


Figura 41.- Distribución del aclaramiento pulmonar observado estratificado por obesidad

T de Student no apareada, significación $P < 0,05$ *.

En los pacientes obesos, el volumen de distribución de fase terminal ajustado al peso real, **Vz, obs / Peso real**, fue menor un 23 %, diferencia no significativa.

Las correlaciones de Spearman significativas para el Área Bajo la Curva, desde cero extrapolada a infinito, AUC 0-inf, se muestran en la **Tabla 55**.

Tabla 55.- Correlaciones de Spearman para AUC 0-inf estratificadas por obesidad definida por IMC

Covariable	Muestra n= 72	No Obesos n= 34	Obesos n= 38
^a CAM -hora	0,959**	0,948**	0,945**
^b Cl obs / Peso real (L min ⁻¹ kg ⁻¹)	-0,740**	-0,622**	-0,852**
^b Cl obs / Peso alométrico (L min ⁻¹ kg ⁻¹)	-0,762**	-0,718**	-0,817**
^b Cl obs / Peso magro (L min ⁻¹ kg ⁻¹)	-0,670**	-0,590**	-0,800**
^b Cl obs / Superficie corporal (L min ⁻¹ m ⁻²)	-0,739**	-0,734**	-0,764**

^a CAM-hora, Concentración alveolar mínima de sevoflurano por tiempo de exposición en horas.

^b Cl obs /, Aclaramiento pulmonar observado, ajustado al estimador del tamaño corporal.

** Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral).

El AUC 0-inf y la CAM-hora, como parámetros de exposición al sevoflurano, fueron colineales por sus altas correlaciones.

Las correlaciones del AUC 0-inf, con los aclaramientos pulmonares ajustados a los estimadores del tamaño corporal fueron negativas. En toda la muestra se observó asociación fuerte para el aclaramiento normalizado al peso alométrico y moderada para los ajustes al peso real y superficie corporal. En los pacientes no obesos la correlación fue moderada, siendo mayor para el aclaramiento ajustado a la superficie corporal. En comparación, los pacientes obesos tuvieron correlaciones fuertes para el aclaramiento normalizado al peso real, peso alométrico, peso magro y superficie corporal.

Las correlaciones significativas de Spearman para el aclaramiento pulmonar estratificadas por condición de obesidad se muestran en la **Tabla 56**.

Tabla 56.- Correlaciones de Spearman para aclaramiento pulmonar estratificadas por obesidad

Covariable	No Obesos n= 34	Obesos n= 38
Consumo promedio sevoflurano (mL líquido hora ⁻¹)	0,695**	0,893**
^a AUC 0-inf, normalizada a dosis y peso alométrico (g mL ⁻¹ min ⁻¹)	-0,850**	-0,883**
^b CAM -hora	-0,809**	-0,522**
Tiempo de infusión de sevoflurano (min)	-0,714**	-0,412*
Tiempo de extubación (min)	-0,419*	0,192
Concentración espirada sevoflurano al lavado circuito (%)	-0,343*	-0,170
Índice de masa corporal, IMC (kg m ⁻²)	0,134	0,337*

^a AUC 0-inf. Área Bajo la Curva extrapolada a infinito.

^b CAM-hora. Concentración alveolar mínima de sevoflurano por tiempo de exposición en horas.

** Correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral).

• Correlación significativa al nivel 0,05 (bilateral).

La correlación de Spearman fue positiva entre el aclaramiento pulmonar observado, **Cl obs**, y el consumo promedio de sevoflurano por hora, estuvo moderada en los pacientes no obesos y fuerte en los obesos.

La AUC 0-inf, normalizada a dosis y peso alométrico, mostró correlación negativa y fuerte en ambos grupos de estudio, mientras que la CAM-hora solo mostró correlación fuerte en los pacientes no obesos.

El tiempo de infusión de sevoflurano, denotó correlación negativa y moderada en los pacientes no obesos.

Por su parte, el tiempo de extubación y la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, mostraron correlación negativa y débil en los pacientes no obesos. El índice de masa corporal, IMC, mostró correlación positiva y débil en los pacientes obesos.

La **Figura 42** expone la regresión lineal entre el aclaramiento pulmonar observado, y el consumo promedio de sevoflurano líquido por hora, en toda la población estudiada.

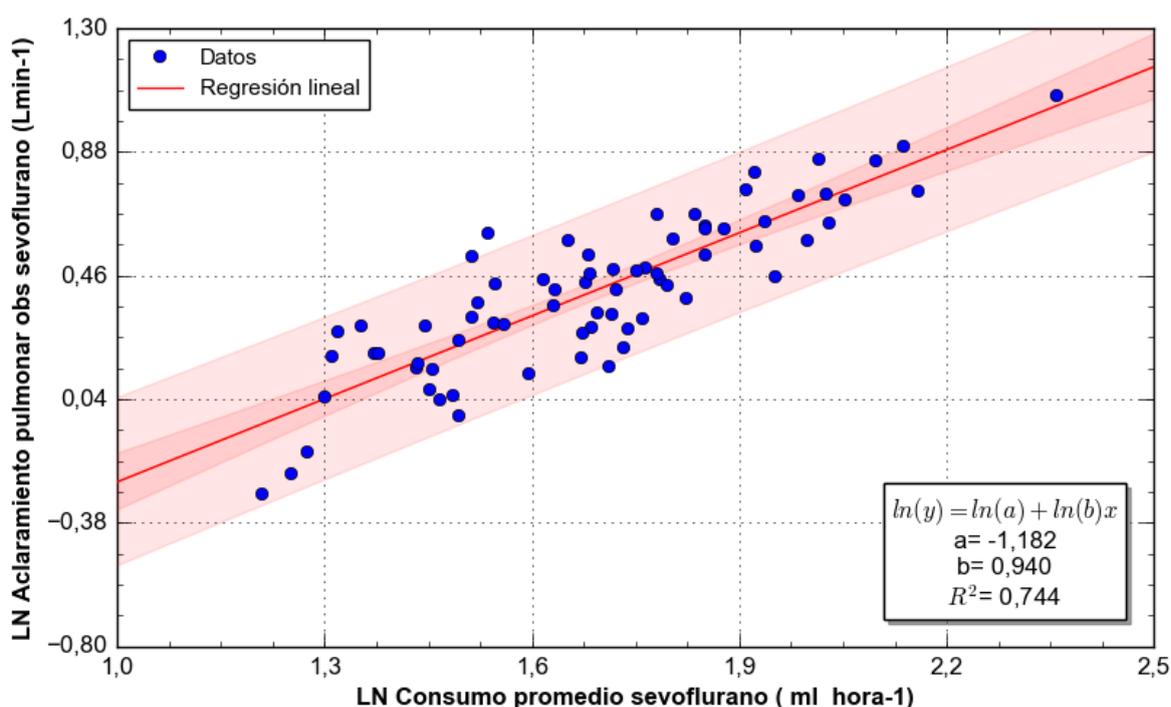


Figura 42.-Regresión lineal entre el Ln consumo de sevoflurano-hora y el Ln aclaramiento pulmonar

VARIABLES transformadas con logaritmo natural (Ln) para normalizar su distribución. Coeficiente de determinación ajustado del modelo, R^2 ajustado 0,744. Error estándar de la estimación 0,135. Significación global del modelo $F = 203,7$ $P < 0,001$.

$\text{Ln}(\text{Aclaramiento pulmonar estimado}) = -1,182 + 0,94 * \text{Ln}(\text{Consumo sevoflurano hora})$.

Las correlaciones de Spearman, del volumen de distribución terminal, **Vz obs**, estratificadas por la condición de obesidad se muestran en la **Tabla 57**.

Tabla 57.- Correlaciones de Spearman para volumen de distribución de fase terminal

Covariable	No Obesos n = 34	Obesos n = 38
Porcentaje grasa corporal (%)	-0,548**	-0,300
Peso magro (kg)	0,198	0,522**
Edad (años)	-0,507**	-0,164
Concentración espirada máxima, C Max (%)	0,480**	0,042
Concentración programada sevoflurano (%)	0,460**	0,205
Superficie corporal, SC (m ²)	0,101	0,458**
Peso alométrico (kg)	0,005	0,438**
Peso real (kg)	-0,005	0,438**
Peso ideal (kg)	0,306	0,430**
Concentración espirada sevoflurano lavado circuito (%)	0,291	0,416**

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En los pacientes no obesos, la correlación del volumen de distribución de fase terminal, **Vz obs**, fue negativa y moderada para el porcentaje de grasa corporal y la edad. Para la concentración espirada máxima y programada de sevoflurano, la correlación fue positiva y débil.

En los pacientes obesos, la correlación del volumen de distribución de fase terminal, **Vz obs**, fue positiva y moderada para el peso magro; para los demás estimadores escalares, fueron positivas y débiles. De las concentraciones de sevoflurano, solo la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, mostró correlación positiva y débil.

4.6.2. Análisis farmacocinético de la variable principal

La **Tabla 58** muestra las correlaciones significativas para el tiempo de extubación y los parámetros farmacocinéticos de la población estudiada.

Tabla 58.- Correlaciones de Spearman para tiempo de extubación y parámetros farmacocinéticos

Covariable	Rho de Spearman
Tiempo medio de residencia, MRT (min)	0,333**
^a Vz obs, ajustado al peso magro (g mL ⁻¹ min ⁻¹)	0,318**
Vida media de eliminación, t _½ (min)	0,301*
Volumen de distribución de fase terminal, Vz obs (L)	0,293*
^a Vz obs, ajustado al peso alométrico (g mL ⁻¹ min ⁻¹)	0,289*
^a Vz obs, ajustado al peso real (g mL ⁻¹ min ⁻¹)	0,286*
Concentración espirada máxima, C Max (%)	-0,280*
Constante de eliminación terminal, λ _z (min ⁻¹)	-0,247*

^a Vz, obs, volumen de distribución de fase terminal observado.

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

En la población estudiada, las correlaciones observadas entre el tiempo de extubación y los parámetros farmacocinéticos fueron débiles.

En la **Tabla 59** se muestran las variables farmacocinéticas, que mostraron asociación estadísticamente significativa, con el tiempo de extubación traqueal, mediante un método de Kaplan-Meier.

Tabla 59.- Distribuciones del tiempo de extubación para variables farmacocinéticas

Covariable	Chi ²	GL	Sig
Tiempo medio de residencia, MRT (Media 2,92 min)	6,83	1	0,009 *
Vida media de eliminación, t _½ (Mediana 2,17 min)	6,71	1	0,010 *
Porcentaje de dosis eliminada (Mediana 99,2 %)	5,50	1	0,019 *
Volumen de distribución, Vz obs (Mediana 4,61 L)	5,07	3	0,024 *
Constante de eliminación terminal, λ _z (Mediana 0,332 min ⁻¹)	4,50	1	0,034 *

Chi², chi cuadrado del test de contraste de rangos logarítmicos (Log-Rank) del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Las variables continuas fueron categorizadas según sus valores centrales. GL, grados de libertad.

Sig, significación P < 0,05 *.

La **Figura 43** muestra la distribución de los tiempos de extubación estratificados por la media del MRT, obs (2,92 min).

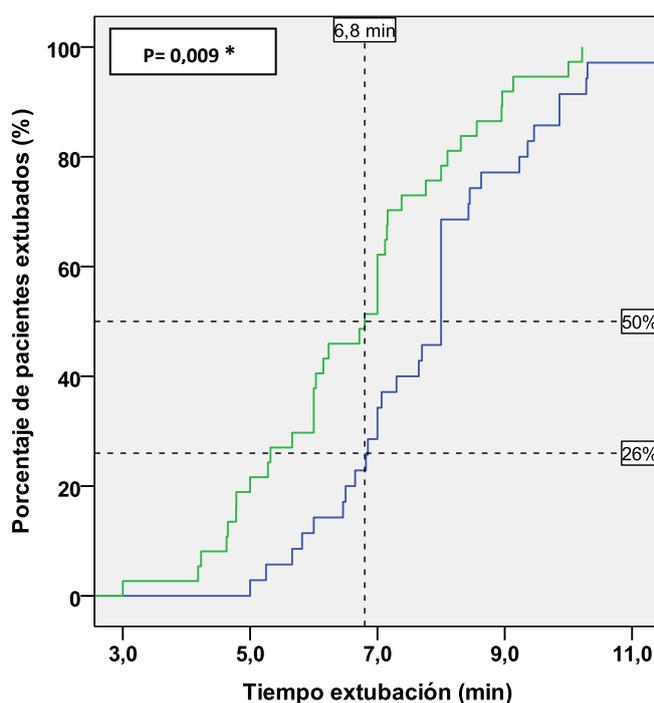


Figura 43.- Distribución de tiempos de extubación por tiempo medio de residencia observado

MRT, obs $\geq 2,92$ min (n = 35, línea azul). MRT, obs $< 2,92$ min (n = 37, línea verde). Análisis de Kaplan-Meier (KM). Valor P, obtenido mediante test de contraste de rangos-logarítmicos (Log-Rank).

*Significación $< 0,05$.

La **Tabla 60**, muestra la diferencia de medias de los tiempos de extubación, para las variables farmacocinéticas con distribuciones significativas de la **Tabla 59**.

Tabla 60.- Diferencia de medias del tiempo de extubación según variables farmacocinéticas

Covariable	Dif de medias (min)	IC (95 %) (min)	P
Tiempo medio de residencia, MRT ($\geq 2,92$ min)	1,17	(0,46 a 1,92)	0,001 *
Vida media de eliminación, $t_{1/2}$ ($\geq 2,17$ min)	1,23	(0,46 a 1,94)	0,003 *
Constante de eliminación terminal, λ_z ($\geq 0,332$ min ⁻¹)	-1,04	(-1,82 a -0,28)	0,010 *
Porcentaje de dosis eliminada ($\geq 99,2$ %)	-0,97	(-1,71 a -0,20)	0,014 *
Volumen de distribución de fase terminal, V_z ($\geq 4,6$ L)	0,96	(0,21 a 1,72)	0,014 *

Dif de medias, diferencia de medias. IC 95 %, intervalo de confianza del 95 %. Significación P $< 0,05$ *.

Test de contraste, T de Student no apareada. Cálculos con 3000 re-muestréos.

Como muestra la tabla anterior, hubo diferencias de medias mayores a 0,46 minutos, en el 95 % de los tiempos de extubación categorizados por los valores centrales, del tiempo medio de residencia, **MRT obs**, y la vida media de eliminación terminal, $t_{1/2}$.

La **Tabla 61**, muestra las correlaciones de Spearman para el tiempo de extubación, y los parámetros farmacocinéticos estratificados por la condición obesidad.

Tabla 61.- Correlaciones de Spearman para tiempo de extubación y parámetros farmacocinéticos

Covariable	No Obesos n = 34 (Rho)	Obesos n = 38 (Rho)
Concentración espirada máxima, C Max (%)	0,576**	-0,032
Aclaramiento pulmonar, Cl obs (L min ⁻¹)	-0,419*	0,192
Tiempo medio de residencia, MRT (min)	0,290	0,378*
Vida media de eliminación, t _½ (min)	0,370*	0,257
Volumen de distribución ajustado al peso magro (mL kg ⁻¹)	0,298	0,326*

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). * La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

La Figura 44, muestra la distribución de los tiempos de extubación estratificados por condición de obesidad y concentración espirada máxima, C Max (%).

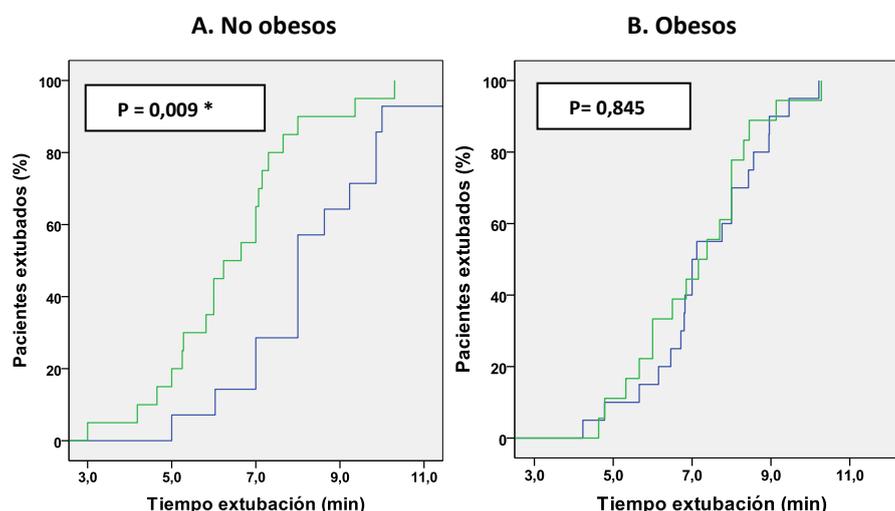


Figura 44.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y C Max (%)

Figura 44 A no obesos. C Max (%), < 1,29 % (n = 20, línea verde). C Max (%), ≥ 1,29 % (n = 14, línea azul).

Figura 44 B obesos. C Max (%), < 1,37 % (n = 18, línea verde). C Max (%), ≥ 1,37 % (n = 20, línea azul).

Análisis de Kaplan-Meier, test de contraste de rangos-logarítmicos. Significación, P < 0,05*.

En los pacientes no obesos, la probabilidad de igualdad de los tiempos de extubación, estratificados por C Max ≥ 1,29 %, fue igual o menor al 0,9 %, con diferencia de medias en los tiempos de extubación de 1,85 min, IC95 % (0,69 a 2,99 min), P = 0,005. Sin embargo, en los pacientes obesos la probabilidad de igualdad por C Max ≥ 1,37 %, fue ≤ 84,5 %, con diferencia de medias de 0,23 min IC95 % (-0,71 a 1,18 min) P = 0,644.

La Figura 45, muestra la distribución de los tiempos de extubación estratificados por condición de obesidad y aclaramiento pulmonar observado, Cl, obs.

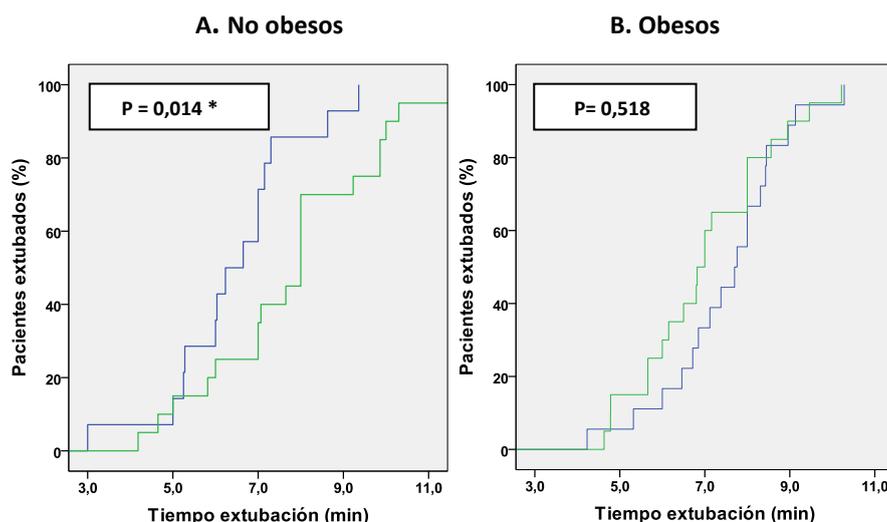


Figura 45 .- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y aclaramiento

Figura 45 A no obesos. CI obs, $\geq 1,43 \text{ L min}^{-1}$ (n = 14, línea azul). CI obs, $< 1,43 \text{ L min}^{-1}$ (n = 20, línea verde).

Figura 45 B obesos. CI obs, $\geq 1,67 \text{ L min}^{-1}$ (n = 18, línea azul). CI obs, $< 1,67 \text{ L min}^{-1}$ (n = 20, línea verde).

Análisis de Kaplan-Meier, test de contraste de rangos-logarítmicos. Significación, $P < 0,05$.

En los pacientes no obesos, la probabilidad de igualdad de los tiempos de extubación, estratificados por CI, obs $\geq 1,43 \text{ L min}^{-1}$, fue $\leq 1,4 \%$, con diferencia de medias de -1,33 min, IC95 % (-2,51 a -0,12 min), $P = 0,038$. No obstante, en los pacientes obesos la probabilidad de igualdad por CI, obs $\geq 1,67 \text{ L min}^{-1}$, fue $\leq 51,8 \%$, con diferencia de medias de 0,50 min IC95 % (-0,42 a 1,46 min) $P = 0,307$.

La Figura 46, evidencia la distribución de los tiempos de extubación estratificados por la Media del Tiempo Medio de Residencia MRT, obs en los grupos de estudio.

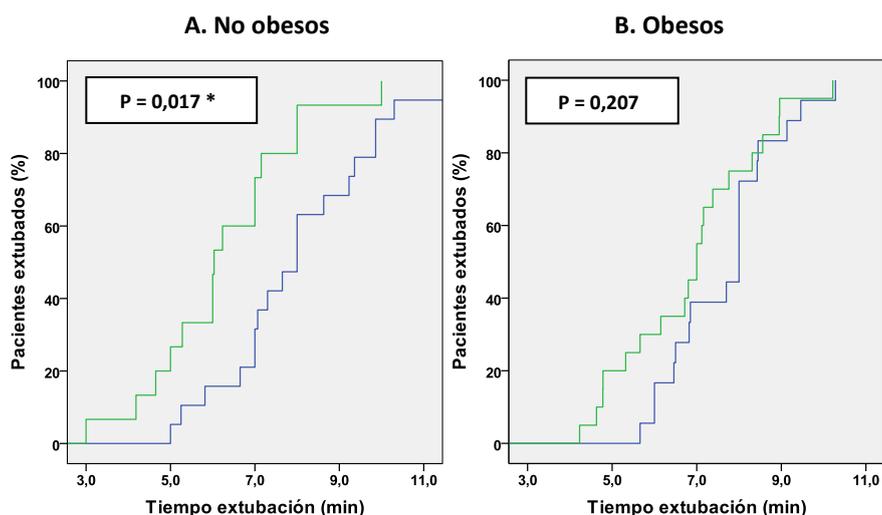


Figura 46.-Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y MRT, obs

Figura 46 A no obesos. MRT obs, $\geq 3,10 \text{ min}$ (n = 19, línea azul). MRT obs, $< 3,10 \text{ min}$ (n = 15, línea verde).

Figura 46 B obesos. MRT obs, $\geq 2,75 \text{ min}$ (n = 18, línea azul). MRT obs, $< 2,75 \text{ min}$ (n = 20, línea verde).

Análisis de Kaplan-Meier, test de contraste de rangos-logarítmicos. Significación, $P < 0,05^*$.

En los pacientes no obesos, la probabilidad de igualdad de los tiempos de extubación, estratificados por el $MRT \geq 3,10$ min, fue $\leq 1,7$ %; con diferencia de medias en los tiempos de extubación de 1,73 min, IC95 % (0,55 a 2,89 min), $P = 0,006$. No obstante, en los pacientes obesos, la probabilidad de igualdad por $MRT \geq 2,75$ min, fue $\leq 20,7$ %, con diferencia de medias de 0,50 min IC95 % (-0,42 a 1,46 min) $P = 0,307$.

La **Figura 47**, muestra la distribución de los tiempos de extubación estratificados por condición de obesidad y vida media de eliminación terminal, $t_{1/2}$, obs.

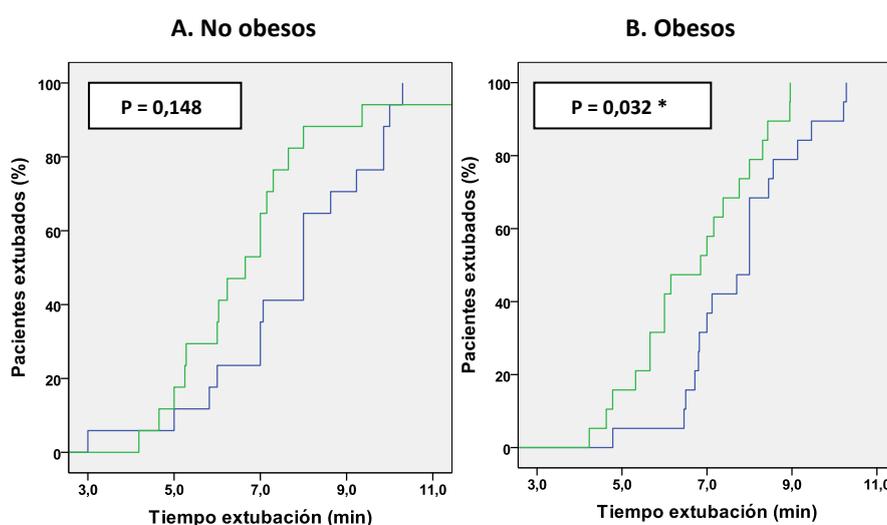


Figura 47.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y $t_{1/2}$, obs

Figura 47 A no obesos. $t_{1/2}$, obs, $\geq 1,91$ min (n = 17, línea azul). $t_{1/2}$, obs, $< 1,91$ min (n = 17, línea verde).
Figura 47 B obesos. $t_{1/2}$, obs, $\geq 2,54$ min (n = 18, línea azul). $t_{1/2}$, obs $< 2,54$ L min (n = 20, línea verde). Análisis de Kaplan-Meier, test de contraste de rangos-logarítmicos. Significación, $P < 0,05*$.

En los pacientes no obesos, la probabilidad de igualdad de los tiempos de extubación, estratificados por la $t_{1/2}$, $\geq 1,91$ min, fue igual o menor al 14,8 %, con diferencia de medias en los tiempos de extubación de 0,97 min, IC95 % (-0,33 a 2,12 min), $P = 0,143$.

Sin embargo, en los pacientes obesos la probabilidad de igualdad de los tiempos de extubación, estratificados por la $t_{1/2}$, $\geq 2,54$ min, fue igual o menor a 3,2 %, con diferencia de medias de 1,09 min IC95 % (0,22 a 1,97 min) $P = 0,022$.

La **Figura 48**, muestra la distribución de los tiempos de extubación estratificados por condición de obesidad y volumen de distribución de fase terminal, ajustado al peso magro, V_z Ajustado P magro.

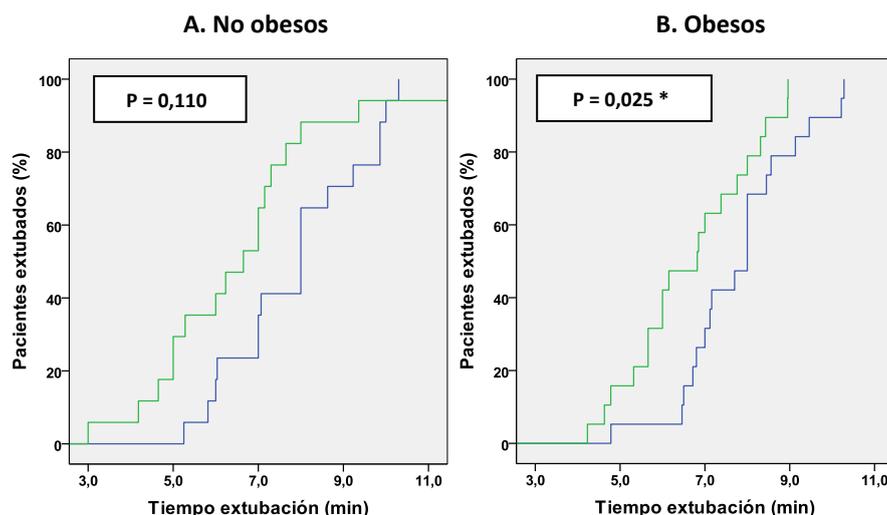


Figura 48.- Distribución de tiempos de extubación estratificados por obesidad y Vz Aju P magro

Figura 48 A no obesos. V_{aj} P magro ≥ 104,3 mL kg⁻¹ (n = 17, línea azul). V_{aj} P magro < 104,3 mL kg⁻¹ (n = 17, línea verde). Figura 48 B Obesos. V_{aj} P magro ≥ 93,7 mL kg⁻¹ (n = 19, línea azul) V_{aj} P magro < 93,7 mL kg⁻¹ (n = 19, línea verde). Análisis de Kaplan-Meier, test de contraste de rangos-logarítmicos. Significación, P < 0,05*.

En los pacientes no obesos, la probabilidad de igualdad de los tiempos de extubación, estratificados por el V_{aj} P magro ≥ 104,3 mL kg⁻¹, fue igual o menor al 11,0 %, con diferencia de medias en los tiempos de extubación significativa de 1,36 min, IC95 % (0,14 a 2,56 min), P = 0,042. En los pacientes obesos, la probabilidad de igualdad de los tiempos de extubación estratificados por el V_{aj} P magro ≥ 93,7 mL kg⁻¹, fue igual o menor a 2,5 %, con diferencia de medias significativa de 1,13 min IC95 % (0,22 a 2,05 min) P = 0,019.

4.6.3. Estratificado por obesidad estimada por porcentaje de grasa corporal

La obesidad definida por el porcentaje estimado de grasa corporal, % GC, obesidad femenina (% GC \geq 35 %) y obesidad masculina (% GC \geq 25 %), mostró un HR significativo entre la asociación entre el tiempo de extubación traqueal y la obesidad definida por porcentaje de grasa corporal (Tabla 32). Se analizó la farmacocinética extravascular estratificada para esta variable (Tabla 62).

Tabla 62.- Análisis farmacocinético no compartimental para obesidad estimada por % GC

Covariable	No obesos n = 18	Obesos n = 54	P
Constante de eliminación terminal, λ_z (min ⁻¹)	0,21 (0,11 - 0,43)	0,37 (0,19 - 0,69)	0,021*
Vida media de eliminación, $t_{1/2}$ (min)	3,62 (1,87- 7,84)	1,86 (1,01 - 3,72)	0,003*
Concentración espirada máxima, C Max (%)	1,36 (1,19 - 1,52)	1,31 (1,19 - 1,46)	0,435
^a AUC 0-t (g L ⁻¹ min)	6,41 (4,97 - 10,57)	6,46 (4,78 - 8,88)	0,805
^b AUC 0-inf (g L ⁻¹ min)	6,55 (5,04 - 10,83)	6,57 (4,83 - 8,94)	0,785
Dosis de sevoflurano líquido (g)	9,0 (6,7 - 12,4)	10,8 (7,8 - 14,4)	0,180
^c AUC 0-inf / dosis / peso alométrico (g mL ⁻¹ min)	12,0 (9,6- 14,1)	7,2 (5,6 - 9,3)	< 0,001*
^d Dosis eliminada (%)	98,4 (97,7 - 99,0)	99,4 (99,0 - 99,6)	< 0,001*
^e AUMC 0-inf (g L ⁻¹ min ⁻²)	225 (156 - 667)	259 (151 - 515)	0,706
Tiempo Medio de Residencia, MRT (min)	4,06 \pm 2,17	2,53 \pm 2,05	0,008*
Aclaramiento pulmonar, CI obs (L min ⁻¹)	1,32 \pm 0,32	1,63 \pm 0,42	0,004*
^f CI obs / Peso magro (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	26,7 (24,0 - 35,3)	29,5 (24,1 - 36,4)	0,516
^g Volumen de distribución, Vz obs (L)	7,08 (4,04 - 12,41)	3,97 (2,35 - 6,95)	0,021*

^a AUC 0-t. Área Bajo la Curva desde 0 a tiempo final.

^b AUC 0-inf. Área Bajo la Curva extrapolada a infinito.

^c AUC 0-inf /dosis/peso alométrico. AUC 0-inf normalizada a la dosis de sevoflurano y peso alométrico.

^d Dosis eliminada (%). Porcentaje de dosis eliminada. (AUC 0-t / AUC 0-inf) x 100.

^e AUMC 0-inf. Área Bajo la Curva del primer momento.

^f CI obs / peso magro. Aclaramiento pulmonar observado ajustado al peso magro.

^g Vz obs (L). Volumen de distribución de fase terminal.

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media \pm DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

Cuando se utilizó el porcentaje estimado de grasa corporal como indicador de obesidad, la constante de eliminación, λ_z , fue significativamente mayor un 70 % en la población obesa (Figura 49).

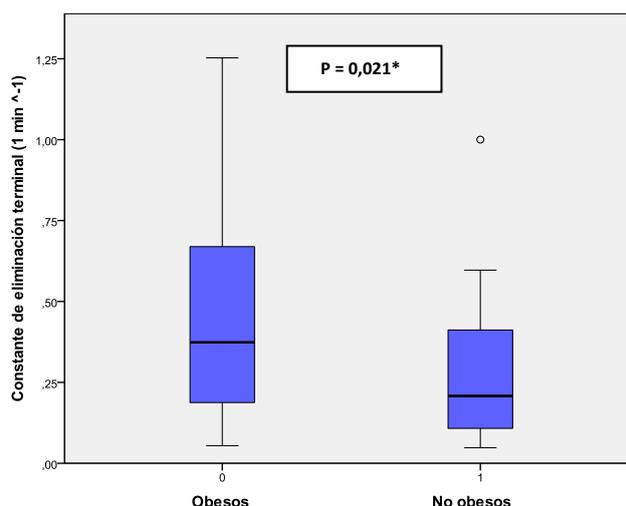


Figura 49.- Constante de eliminación terminal, estratificada por obesidad definida por % GC

Obesidad: mujeres, porcentaje de grasa corporal, % GC ≥ 35 % y varones porcentaje de grasa corporal, % GC ≥ 25 %. Test de contraste U de Mann Whitney, significación $P < 0,05$ *.

La vida media de eliminación, $t_{1/2}$ fue significativamente mayor un 95 %, en los pacientes no obesos estimados por porcentaje de grasa corporal (Figura 50).

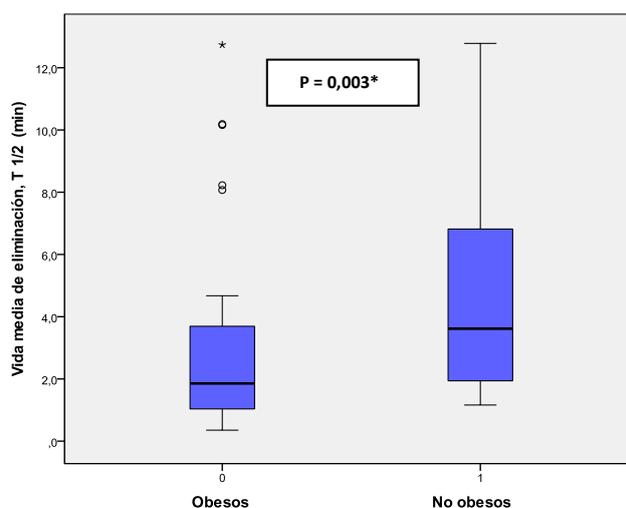


Figura 50.- Vida media de eliminación terminal, estratificada por obesidad estimada por % GC

Obesidad: mujeres porcentaje de grasa corporal ≥ 35 % y varones porcentaje de grasa corporal ≥ 25 %. Test de contraste U de Mann Whitney, significación $P < 0,05$ *.

En los obesos, el tiempo medio de residencia observado, **MRT obs**, fue proporcionalmente menor un 38 %, con diferencia de medias significativa de -1,53 min IC95 % (-2,66 a -0,38 min) $P = 0,008$.

El aclaramiento pulmonar observado, **Cl obs**, fue mayor un 23 % de modo significativo, en los pacientes obesos estimados por porcentaje de grasa corporal con diferencia de medias significativa de 0,30 L min⁻¹ IC95 % (0,12 a 0,48 L min⁻¹), $P = 0,003$ (Figura 51).

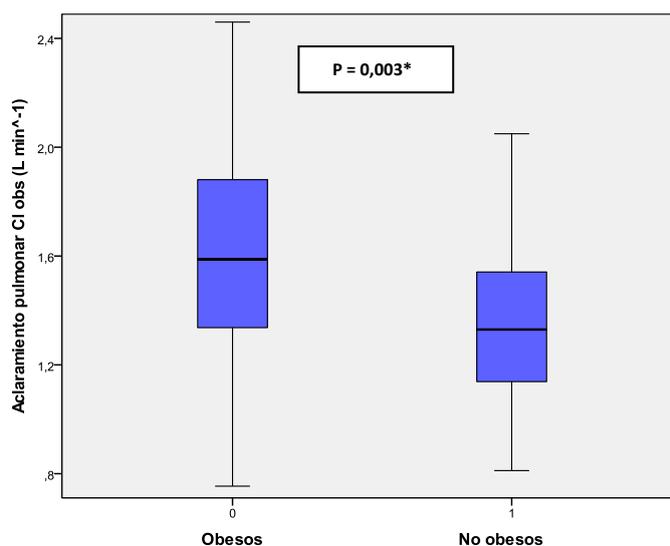


Figura 51.- Aclaramiento pulmonar observado, estratificado por obesidad estimada por % GC

Obesidad: mujeres, porcentaje de grasa corporal, % GC \geq 35 %, varones, porcentaje grasa corporal, % GC \geq 25 %.

T de Student no apareada, significación $P < 0,05$ *.

El volumen de distribución de fase terminal, **Vz obs** fue significativamente menor un 44 % en los obesos estimados por porcentaje de grasa corporal (**Figura 52**).

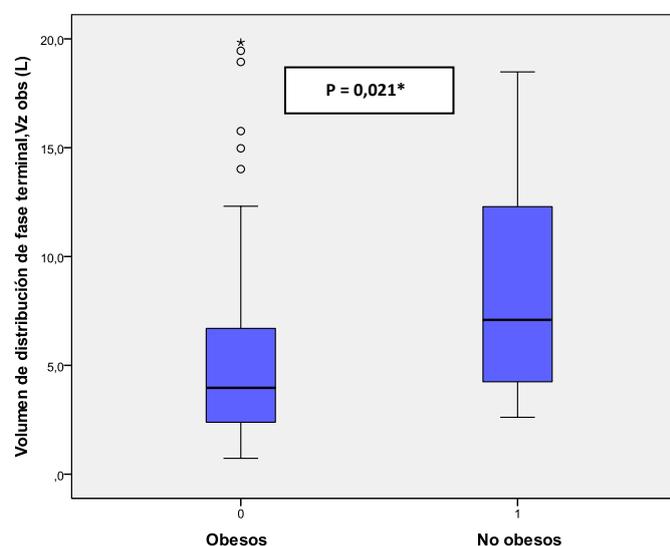


Figura 52.- Volumen de distribución de fase terminal estratificado por obesidad estimada por % GC

Obesidad: mujeres, porcentaje de grasa corporal, % GC \geq 35 %, varones, porcentaje grasa corporal, % GC \geq 25 %.

Test de contraste U de Mann Whitney, significación $P < 0,05$ *.

4.6.4. Estratificado por edad

La Tabla 63 muestra la comparación de los parámetros farmacocinéticos extravasculares estratificados por la media de la edad.

Tabla 63.- Análisis farmacocinético no compartimental estratificado por media de la edad

Covariable	Edad < 50 años	Edad > 50 años	P
	n = 36	n = 36	
Constante de eliminación terminal, λ_z (min ⁻¹)	0,26 (0,17 - 0,41)	0,45 (0,21 - 0,84)	0,024 *
Vida media de eliminación, $t_{1/2}$ (min)	2,99 (1,71 - 4,40)	1,55 (0,83 - 3,34)	0,010 *
Concentración espirada máxima, C Max (%)	1,44 (1,28 - 1,54)	1,21 (1,13 - 1,41)	0,002 *
^a AUC 0-t (g L ⁻¹ min)	8,25 (5,34 - 9,91)	5,26 (4,34 - 8,18)	0,001 *
^b AUC 0-inf (g L ⁻¹ min)	8,25 (5,80 - 11,18)	5,35 (4,34 - 8,16)	0,001 *
Dosis de sevoflurano líquido (g)	12,4 (8,9 - 16,5)	9,0 (7,1 - 10,9)	0,001 *
^c AUC 0-inf / dosis / peso alométrico (g mL ⁻¹ min)	8,56 (6,44 - 11,40)	8,16 (5,64 - 11,26)	0,573
^d Dosis eliminada (%)	99,1 (98,4 - 99,4)	99,3 (98,5 - 99,5)	0,290
^e AUMC 0-inf (g L ⁻¹ min ²)	401 (207 - 583)	188 (126 - 400)	0,004 *
Tiempo medio de residencia, MRT (min)	2,91 ± 2,34	2,92 ± 2,03	0,984
Aclaramiento pulmonar, Cl obs (L min ⁻¹)	1,51 ± 0,42	1,60 ± 0,41	0,405
^f Cl obs / Peso magro (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	26,6 (22,9 - 33,4)	30,9 (26,4 - 39,2)	0,025 *
^g Volumen de distribución, Vz obs (L)	5,77 (3,41 - 12,06)	3,68 (2,12 - 6,92)	0,029 *

^a AUC 0-t. Área Bajo la Curva desde 0 a tiempo final.

^b AUC 0-inf. Área Bajo la Curva extrapolada a infinito.

^c AUC 0-inf / dosis / peso alométrico. AUC 0-inf normalizada a la dosis de sevoflurano y peso alométrico.

^d Dosis eliminada (%). Porcentaje de dosis eliminada. (AUC 0-t / AUC 0-inf) x 100.

^e AUMC 0-inf. Área Bajo la Curva del primer momento.

^f Cl obs / peso magro. Aclaramiento pulmonar observado ajustado al peso magro.

^g Vz obs (L). Volumen de distribución de fase terminal.

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

En los mayores de 50 años, la constante de eliminación terminal, λ_z , fue mayor un 73 %, de modo significativo (Figura 53). La vida media de eliminación terminal, $t_{1/2}$, fue significativamente menor un 48 %.

La mayoría de los parámetros, indicadores de exposición al sevoflurano, fueron significativamente menores, en los mayores de 50 años: C Max un 16 %, AUC 0-t un 37,2 %, AUC 0-inf un 35,2 %, dosis de sevoflurano un 27,4 %, y AUMC 0-inf un 53,1 %.

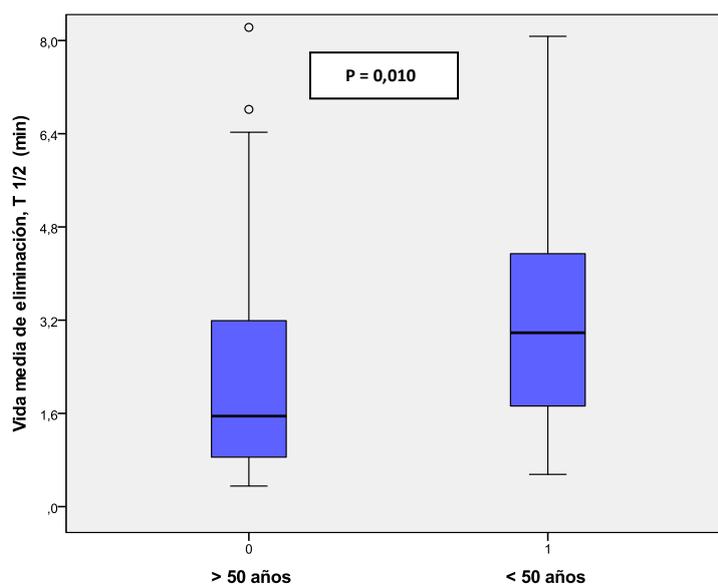


Figura 53.- Vida media de eliminación terminal, estratificada por edad.

Mayores de 50 años (n = 36), menores de 50 años (n = 36).

Test de contraste U de Mann Whitney, significación P < 0,05 *.

El aclaramiento pulmonar observado ajustado al peso magro, **Cl obs/peso magro**, estratificado por edad, fue significativamente mayor, un 16 % en los pacientes mayores de 50 años (**Figura 54**).

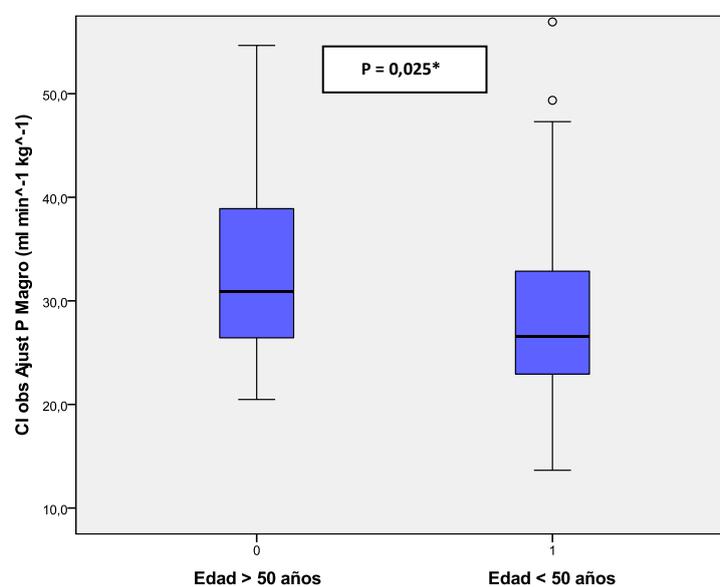


Figura 54.- Aclaramiento pulmonar ajustado al peso magro, estratificado por edad

Mayores de 50 años (n = 36), menores de 50 años (n = 36).

Test de contraste U de Mann Whitney, significación P < 0,05 *.

El volumen de distribución de fase terminal, **Vz obs**, fue significativamente menor un 36 % en los mayores de 50 años.

4.6.5. Estratificado por género.

La Tabla 64 muestra la comparación de los parámetros farmacocinéticos extravasculares estratificados por género.

Tabla 64.- Análisis farmacocinético no compartimental estratificado por género

Covariable	Grupo 1: Femenino n = 47	Grupo 2: Masculino n = 25	P
Constante de eliminación terminal, λ_z (min ⁻¹)	0,39 (0,26 - 0,66)	0,18 (0,13 - 0,51)	0,021 *
Vida media de eliminación, $t_{1/2}$ (min)	1,77 (1,06 - 2,72)	3,86 (1,71 - 7,33)	0,005 *
Concentración espirada máxima, C Max (%)	1,29 (1,19 - 1,46)	1,37 (1,19 - 1,56)	0,356
^a AUC 0-t (g L ⁻¹ min)	6,28 (4,82 - 8,81)	7,87 (5,01 - 10,24)	0,341
^b AUC 0-inf (g L ⁻¹ min)	6,40 (4,88 - 8,87)	7,93 (5,85 - 11,30)	0,318
Dosis de sevoflurano líquido (g)	10,1 (7,1 - 13,3)	11,5 (7,7 - 17,3)	0,185
^c AUC 0-inf / dosis / peso magro (g mL ⁻¹ min)	15,0 (10,8 - 18,7)	9,8 (8,2 - 14,6)	0,001 *
^d Dosis eliminada (%)	99,3 (99,0 - 99,6)	98,9 (97,9 - 99,4)	0,016 *
^e AUMC 0-inf (g L ⁻¹ min ⁻²)	227 (145 - 512)	385 (157 - 551)	0,353
Tiempo Medio de Residencia, MRT (min)	3,00 ± 2,13	2,77 ± 2,28	0,683
Aclaramiento pulmonar, Cl obs (L min ⁻¹)	1,56 ± 0,44	1,55 ± 0,37	0,982
^f Cl obs / Peso magro (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	31,9 (26,7 - 40,0)	24,6 (21,0 - 27,3)	< 0,001 *
^g Volumen de distribución, Vz obs (L)	3,73 (2,75 - 5,63)	8,44 (3,76 - 14,49)	0,003 *
^h Vz obs / Peso real (ml kg ⁻¹)	50,6 (30,9 - 76,5)	84,1 (49,2 - 159,4)	0,011 *

^a AUC 0-t. Área Bajo la Curva desde 0 a tiempo final.

^b AUC 0-inf. Área Bajo la Curva extrapolada a infinito.

^c AUC 0-inf / dosis/peso alométrico. AUC 0-inf normalizada a la dosis de sevoflurano y peso alométrico.

^d Dosis eliminada (%). Porcentaje de dosis eliminada. (AUC 0-t / AUC 0-inf) x 100.

^e AUMC 0-inf. Área Bajo la Curva del primer momento.

^f Cl obs / peso magro. Aclaramiento pulmonar observado ajustado al peso magro.

^g Vz obs (L). Volumen de distribución de fase terminal.

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

La constante de eliminación terminal, λ_z , estratificada por género fue mayor un 117 % en las mujeres. En contraste, la vida media de eliminación terminal, $t_{1/2}$, fue mayor un 118 % en los varones.

El área bajo la curva extrapolada a infinito, normalizada a la dosis de sevoflurano y al peso magro, fue significativamente mayor un 53 % en las mujeres.

El aclaramiento pulmonar observado, normalizado al peso magro, fue mayor, en las mujeres un 30 % de modo significativo (Figura 55).

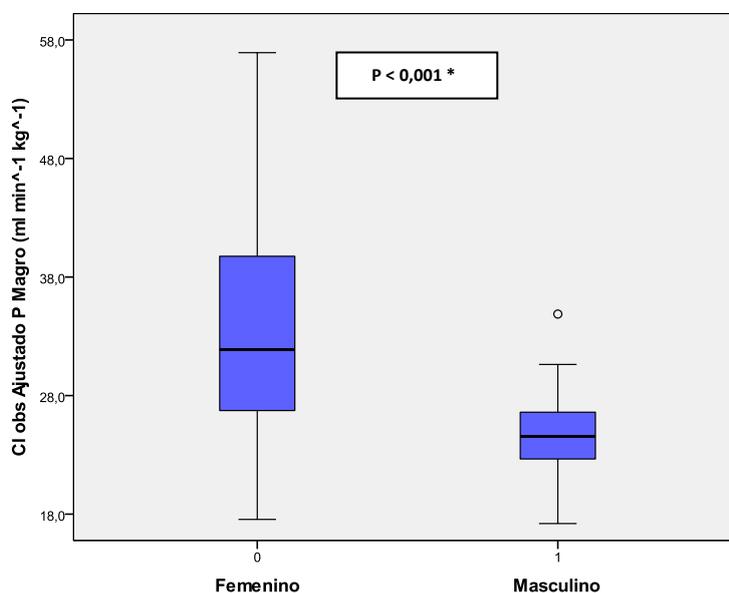


Figura 55.- Aclaramiento pulmonar ajustado al peso magro, estratificado por género.

Femenino, 0 (n = 47). Masculino, 1 (n = 25).

Test de contraste U de Mann Whitney, significación $P < 0,05^*$.

En los varones, el volumen de distribución de fase terminal, V_z , fue significativamente mayor un 126 % (Figura 56). De manera similar, el V_z , normalizado al peso real, fue mayor un 66 %.

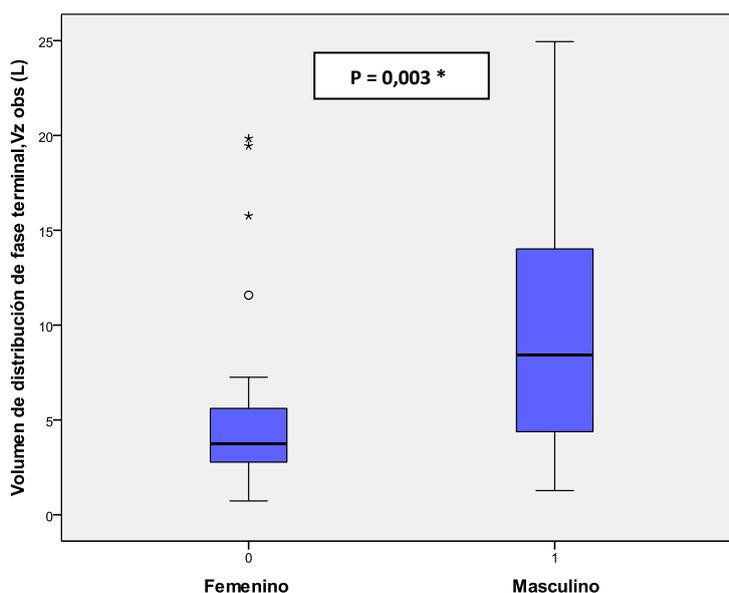


Figura 56.- Volumen de distribución de fase terminal, estratificado por género.

Femenino, 0 (n = 47). Masculino, 1 (n = 25).

Test de contraste U de Mann Whitney, significación $P < 0,05^*$.

4.7. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

Con el fin de explicar la interacción de la edad, en la asociación de la obesidad con el tiempo a la extubación, se realizó un análisis estratificado en cada subgrupo de edad para la condición de obesidad. Se consideraron las variables más representativas (Tabla 43 a Tabla 49).

4.7.1. Subgrupos por edad

La Tabla 65, muestra la comparación realizada en los menores de 50 años

Tabla 65.- Análisis en subgrupo de edad menor de 50 años

Covariable	No obesos n = 15	Obesos n = 21	P
Edad (años)	36,4 ± 11,4	36,1 ± 8,4	0,927
Género femenino, n (%)	10 (67 %)	14 (67 %)	1,000
Porcentaje grasa corporal (%)	26,5 ± 8,4	42,3 ± 5,9	< 0,001*
Índice Masa Corporal IMC (kg m ⁻²)	24,9 (21,6 - 28,1)	41,9 (39,7 - 47,7)	< 0,001*
Propofol (mg kg ⁻¹) Peso real	2,77 (2,27 - 3,43)	2,62 (2,48 - 2,68)	0,489
Fentanilo (µg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso ideal	1,53 (0,71 - 2,18)	1,22 (0,84 - 1,95)	0,785
Rocuronio (mg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso real	0,53 (0,44 - 0,83)	0,87 (0,64 - 1,09)	0,004 *
Morfina (µg kg ⁻¹) Peso ideal	71,8 (54,1 - 81,1)	85,5 (68,8 - 105,0)	0,025 *
Concentración espirada de sevoflurano (%)	1,14 ± 0,13	1,20 ± 0,13	0,194
Entropía de Estado, SE, mediana	40,0 (37,0 - 48,0)	50,0 (44,5 - 52,0)	0,006 *
^a CAM-hora	0,59 (0,48 - 1,17)	0,83 (0,78 - 1,05)	0,048 *
Consumo de sevoflurano líquido (mL)	6,61 ± 2,89	9,98 ± 3,12	0,002 *
Educción anestésica			
Concentración espirada sevoflurano al lavado (%)	1,06 ± 0,13	1,10 ± 0,10	0,301
Entropía de Estado al lavado del circuito	46,7 ± 8,1	55,6 ± 10,8	0,010 *
Entropía de Estado a la extubación	82,0 (76,0 - 87,0)	85,0 (59,5 - 87,0)	0,606
Tiempo de extubación traqueal (min)	8,25 ± 1,70	7,17 ± 1,66	0,063

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

^a CAM-hora, concentración alveolar mínima ajustada a la edad (mediana), multiplicada por tiempo anestésico (horas).

En el subgrupo de menores de 50 años, estratificados por presencia obesidad, no hubo diferencias según edad y género. Los obesos recibieron dosis de rocuronio y morfina ajustada al peso de dosificación, mayores un 64 % y un 19 %, de modo significativo, respectivamente.

En los obesos jóvenes, la concentración espirada de sevoflurano (%), fue ligeramente mayor un 5 %, diferencia no significativa. De igual forma, la SE y la exposición al sevoflurano medido por la CAM-hora, de modo relevante fueron de mayores un 25 % y

41 %, respectivamente. El consumo de sevoflurano líquido, fue mayor de manera importante, con diferencia de medias de 3,38 mL IC95 % (1,32 a 5,44 mL).

Durante la educación, la concentración espirada de sevoflurano (%) fue similar, pero la SE, fue mayor de manera significativa un 19 % en los obesos jóvenes, con diferencia de medias de 8,9 IC95 % (2,5 a 15,0). Sin embargo, la diferencia de medias de los tiempos de extubación, entre no obesos y obesos, fue 1,08 min IC95 % (-0,07 a 2,23 min). Diferencia con relevancia clínica.

La **Tabla 66**, muestra dos variables protectoras del modelo explicativo final, con diferencias significativas, en el subgrupo de menores de 50 años.

Tabla 66.- HR del modelo explicativo final para el subgrupo de menores de 50 años

Ln rocuronio ajustado peso real hora		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,245		(0,099 a 0,567)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-1,406		(-2,309 a -0,568)	
Subgrupos menores de 50 años		NO OBESOS		OBESOS	
Valor central (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)		0,53		0,87	
(HR) de grupo = e ^{valor central x (B)/ e}	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %	
	0,760	(0,638 a 0,895)	0,638	(0,478 a 0,834)	
Efecto protector (%)		24,0 %	(10,5 % a 36,2 %)	36,2 %	(16,6 % a 52,2 %)
Ln consumo sevoflurano líquido		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,304		(0,026 a 0,753)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-1,119		(-3,650 a -0,284)	
Subgrupos menores de 50 años		NO OBESOS		OBESOS	
Valor central (mL sevoflurano líquido)		6,61		9,98	
(HR) de grupo = e ^{valor central x (B)/ e}	HR	IC 95 %	HR	IC 95 %	
	0,055	(<0,001 a 0,502)	0,013	(< 0,001 a 0,353)	
Efecto protector (%)		94,5 %	(49,8 % a 100 %)	98,7 %	(56,6 % a 100 %)

HR, hazard ratio. IC 95 %, Intervalo de confianza al 95 %. Ln, logaritmo natural. Base de los Ln e, e=2,7182...

Coeficiente(B), coeficiente o exponente de cada HR, estimado por variable en el modelo de regresión de Cox.

(HR) de grupo = e^{valor central x (B)/ e}, para variable transformada con Ln.

El efecto protector, es igual a (1- HR), expresado en porcentaje.

Como se aprecia, en la **Tabla 66**, dos de las tres variables significativas, del modelo explicativo final, tuvieron mayor efecto protector de extubación precoz en el subgrupo de obesos menores de 50 años. Para el Ln de dosis normalizada de rocuronio, un 12,3 % (36,2 - 24,0 %) y para el Ln de la dosis de sevoflurano, un 4,3 % (98,7 - 94,5 %).

En la **Tabla 67** , se muestra la comparación realizada en los mayores de 50 años.

Tabla 67.- Análisis en subgrupo de edad mayor de 50 años

Covariable	No Obesos n = 19	Obesos n = 17	P
Edad (años)	65,3 ± 9,3	63,8 ± 9,3	0,645
Género femenino, n (%)	9 (47 %)	14 (83 %)	0,041 *
Porcentaje grasa corporal (%)	30,4 ± 8,1	45,5 ± 6,4	< 0,001*
Índice Masa Corporal IMC (kg m ⁻²)	26,6 (23,8 - 28,2)	35,9 (34,0 - 41,1)	< 0,001*
Propofol (mg kg ⁻¹) Peso real	2,41 (1,91 - 2,74)	2,46 (1,89 - 3,31)	0,680
Fentanilo (µg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso ideal	1,02 (0,86 - 1,61)	1,58 (1,24 - 2,18)	0,030 *
Rocuronio (mg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso real	0,56 (0,45 - 0,70)	0,83 (0,59 - 1,07)	0,043 *
Morfina (µg kg ⁻¹) Peso ideal	72,3 (63,6 - 92,4)	72,7 (57,7 - 100,0)	0,961
Concentración espirada de sevoflurano (%)	0,99 ± 0,13	1,05 ± 0,06	0,085
Entropía de Estado, SE, mediana	40,0 (33,0 - 46,0)	41,0 (35,0 - 48,0)	0,495
^a CAM -hora	0,66 (0,49 - 0,78)	0,60 (0,53 - 0,91)	0,962
Consumo de sevoflurano líquido (mL)	5,49 ± 1,53	6,67 ± 2,01	0,058
Educción anestésica			
Concentración espirada sevoflurano al lavado (%)	0,93 ± 0,13	0,98 ± 0,13	0,247
Entropía de Estado al lavado del circuito	41,5 ± 10,9	43,1 ± 10,2	0,666
Entropía de Estado a la extubación	82,0 (56,0 - 86,0)	86,0(74,0 - 89,0)	0,075
Tiempo de extubación traqueal (min)	6,38 ± 1,70	7,33 ± 1,35	0,074

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

^a CAM-hora, concentración alveolar mínima ajustada a la edad (mediana), multiplicada por tiempo anestésico (horas).

En el subgrupo de mayores de 50 años, la edad fue similar, pero hubo mayor proporción de mujeres en el subgrupo de obesos.

La dosis normalizada de fentanilo fue, de modo significativo, mayor un 55 %, con diferencia de medianas de 0,56 µg kg⁻¹ h⁻¹. El HR crudo del Ln de la dosis normalizada de fentanilo fue de 0,690, IC95 %, (0,457 a 1,041), P = 0,076 (**Tabla 35**). Dosis con efectos protectores no significativos, de 13,0 % IC95 % (-1,5 % a 25,5 %) y 19,4 % IC95 % (-2,4 a 36,6 %) en no obesos y obesos, mayores respectivamente

Por su parte, la dosis normalizada de rocuronio, en los obesos mayores fue de modo significativo mayor un 48 %, con diferencia de medianas de 0,27 mg kg⁻¹ h⁻¹.

En los obesos mayores, la concentración espirada de sevoflurano (%), fue superior un 6 %, diferencia no significativa, mientras que el consumo de sevoflurano fue ligeramente mayor, con diferencia de medias de 1,18mL IC95 % (-0,02 a 2,38 mL). La profundidad anestésica, expresada por la mediana de la SE, fue similar en ambos grupos.

Durante la educción, la concentración espirada de sevoflurano y la SE al lavado fueron similares. La SE al momento de la extubación, fue mayor un 5 % en los obesos mayores de 50 años, diferencia no significativa. La diferencia de medias de los tiempos de

extubación entre no obesos y obesos, fue -0,95 min IC95 % (-2,0 a 0,10 min). Diferencia con relevancia clínica.

La **Tabla 68**, muestra las variables protectoras del modelo explicativo final, con diferencias significativas, en el subgrupo de mayores de 50 años.

Tabla 68.- HR del modelo explicativo final para el subgrupo de mayores de 50 años

Ln rocuronio ajustado peso real hora		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,245		(0,099 a 0,567)	
		Coficiente (B)		IC 95 %	
Coficiente(B)= Ln (HR)		-1,406		(-2,309 a -0,568)	
Subgrupos mayores de 50 años		NO OBESOS		OBESOS	
Valor central (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)		0,56		0,83	
		HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
(HR) de grupo = e^{valor central x (B)/ e}		0,749	(0,621 a 0,890)	0,651	(0,494 a 0,841)
Efecto protector (%)		25,1 %	(11,0 % a 37,9 %)	34,9 %	(15,9 % a 50,6 %)
Ln consumo sevoflurano líquido		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,304		(0,026 a 0,753)	
		Coficiente (B)		IC 95 %	
Coficiente(B)= Ln (HR)		-1,119		(-3,650 a -0,284)	
Subgrupos mayores de 50 años		NO OBESOS		OBESOS	
Valor central (mL sevoflurano líquido)		5,49		6,67	
		HR	IC 95 %	HR	IC 95 %
(HR) de grupo = e^{valor central x (B)/ e}		0,090	(0,001 a 0,564)	0,054	(< 0,001 a 0,498)
Efecto protector (%)		91,0 %	(43,6 % a 99,9 %)	94,6 %	(56,6 % a 100 %)

HR, hazard ratio. IC 95%, Intervalo de confianza al 95%. Ln, logaritmo natural. Base de los Ln e, e=2,7182...

Coficiente(B), es el coeficiente o exponente de cada HR, estimado por variable en el modelo de regresión de Cox.

$(HR) \text{ de grupo} = e^{\text{valor central} \times (B)/ e}$, para variable transformada con Ln.

El efecto protector, es igual a (1- HR), expresado en porcentaje.

Como se aprecia, en la **Tabla 68**, dos de las tres variables significativas, del modelo explicativo final, tuvieron mayor efecto protector, de extubación anticipada, en el subgrupo de obesos mayores de 50 años. El Ln de dosis normalizada de rocuronio un 9,8 % (34,9 % - 25,1 %) y el Ln de la dosis de sevoflurano un 3,6 % (94,6 % - 91,0 %).

4.7.2. Subgrupos de obesidad

La Tabla 69, muestra las diferencias entre los obesos, estratificados por la media de la edad.

Tabla 69.- Análisis en el subgrupo de obesos estratificado por edad

Covariable	Obesos < 50 años	Obesos > 50 años	P
	n = 21	n = 17	
Edad (años)	36,1 ± 8,4	63,8 ± 9,3	< 0,001*
Género femenino, n (%)	14 (67 %)	14 (83 %)	0,470
Porcentaje grasa corporal (%)	42,3 ± 5,9	45,5 ± 6,4	0,115
Índice Masa Corporal IMC (kg m ⁻²)	41,9 (39,7 - 47,7)	35,9 (34,0 - 41,1)	0,031 *
Propofol (mg kg ⁻¹) Peso real	2,62 (2,48 - 2,68)	2,46 (1,89 - 3,31)	0,648
Fentanilo (µg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso ideal	1,22 (0,84 - 1,95)	1,58 (1,24 - 2,18)	0,110
Rocuronio (mg kg ⁻¹ h ⁻¹) Peso real	0,87 (0,64 - 1,09)	0,83 (0,59 - 1,07)	0,122
Morfina (µg kg ⁻¹) Peso ideal	85,5 (68,8 - 105,0)	72,7 (57,7 - 100,0)	0,325
Concentración espirada de sevoflurano (%)	1,20 ± 0,13	1,05 ± 0,06	< 0,001*
Entropía de Estado, SE, mediana	50,0 (44,5 - 52,0)	41,0 (35,0 - 48,0)	0,002 *
^a CAM –hora	0,83 (0,78 - 1,05)	0,60 (0,53 - 0,91)	0,025 *
Consumo de sevoflurano líquido (mL)	9,98 ± 3,12	6,67 ± 2,01	< 0,001*
Educción anestésica	Menores de 50 años	Mayores de 50 años	P
Concentración espirada sevoflurano al lavado (%)	1,10 ± 0,10	0,98 ± 0,13	0,003 *
Entropía de Estado al lavado del circuito	55,6 ± 10,8	43,1 ± 10,2	0,001 *
Entropía de Estado a la extubación	85,0 (59,5 - 87,0)	86,0(74,0 - 89,0)	0,307
Tiempo de extubación traqueal (min)	7,17 ± 1,66	7,33 ± 1,35	0,741

Variables cuantitativas paramétricas expresadas como media ± DE, no paramétricas como mediana (IQR).

Significación estadística P < 0,05 *.

^a CAM-hora, concentración alveolar mínima ajustada a la edad (mediana), multiplicada por tiempo anestésico (horas)

En el subgrupo de obesos, estratificados por media de la edad, la diferencia de medias de la edad fue 27,7 años IC95 % (22,2 a 33,4 años); no hubo diferencia significativa por género, y porcentaje grasa corporal. El subgrupo de obesos jóvenes estuvo conformado principalmente por pacientes con obesidad grado III (IMC ≥ 40). A diferencia, en los obesos mayores, predominó la obesidad grado II (35 > IMC < 40).

La dosis de fentanilo normalizada al peso de dosificación, fue mayor un 30 % en los obesos de más de 50 años, diferencia no significativa.

En los obesos menores de 50 años durante el mantenimiento, la concentración espirada de sevoflurano (%), fue significativamente mayor un 14 %, con diferencia de medias de 0,14 % IC95% (0,08 a 0,20 %) P < 0,001. De manera similar, la mediana de la SE y la CAM-hora fueron mayores un 22 % y 38 %, de modo significativo, respectivamente. A su vez, el consumo de sevoflurano líquido fue mayor, con diferencia de medias de 3,31 mL IC95 % (1,52 a 5,1 mL).

Durante la educación en los obesos menores de 50 años, la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito (%), fue significativamente mayor un 12 %, con diferencia de medias de 0,12 % IC95 % (0,04 a 0,20 %), P = 0,003. También, la SE fue mayor un 29 % de modo significativo, con diferencia de medias de 12,5 IC95 % (5,4 a 19,5) P = 0,001; los tiempos de extubación no mostraron diferencias significativas.

La **Tabla 70**, muestra las variables protectoras del modelo explicativo final con diferencias significativas, en el subgrupo de obesos, estratificados por edad

Tabla 70.- HR del modelo explicativo final para subgrupos de obesos estratificados por edad

Conc espirada sevoflurano al lavado (%)		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,019		(0,001 a 0,101)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-3,987		(-7,309 a -2,290)	
Subgrupos de obesos		Menores de 50 años		Mayores de 50 años	
Valor central (% v/v)		1,10		0,98	
		HR		IC 95 %	
(HR) de grupo = e ^{Valor central x (B)}		0,012	(< 0,001 a 0,081)	0,020	(0,001 a 0,106)
Efecto protector (%)		98,8 %	(91,9 % a 100,0 %)	98,0 %	(89,4 % a 99,9 %)
Ln consumo sevoflurano líquido		HR		IC 95 %	
HR, modelo explicativo final		0,304		(0,026 a 0,753)	
		Coeficiente (B)		IC 95 %	
Coeficiente(B)= Ln (HR)		-1,119		(-3,650 a -0,284)	
Subgrupos de obesos		Menores de 50 años		Mayores de 50 años	
Valor central (mL sevoflurano líquido)		9,98		6,67	
		HR		IC 95 %	
(HR) de grupo = e ^{valor central x (B)/ e}		0,013	(< 0,001 a 0,353)	0,054	(< 0,001 a 0,498)
Efecto protector (%)		98,7 %	(64,7 % a 100,0 %)	94,6 %	(50,2 % a 100,0 %)

HR, hazard ratio. IC 95%, intervalo de confianza al 95 %. Ln, logaritmo natural. Base de los Ln e, e=2,718281...

Coeficiente(B), coeficiente o exponente de cada HR, estimado por variable en el modelo de regresión de Cox.

(HR) de grupo = e^{valor central x (B)}, y (HR) de grupo = e^{valor central x (B)/ e}, para variable normal y transformada con Ln.

El efecto protector, es igual a (1- HR), expresado en porcentaje.

Como muestra la **Tabla 70**, dos de las tres variables significativas, del modelo explicativo final, tuvieron ligeramente mayor efecto protector, de extubación anticipada, en el subgrupo de obesos menores de 50 años. La concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, un 0,8 % (98,8 % - 98,0 %) y el Ln de la dosis total de sevoflurano, un 4,1 %.

5

DISCUSIÓN

5.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Pocos estudios han evaluado el efecto de la obesidad en la farmacocinética y la farmacodinamia del sevoflurano. Al inicio, se simuló la farmacocinética de los halogenados en pacientes no obesos con programas basados en la fisiología.^{289,290} Luego, se describió el incremento de la CAM, en pacientes obesos mórbidos anestesiados con isoflurano, pero no en el grupo de sevoflurano.²⁹¹ Después, se analizaron los cambios en la relación fracción alveolar/ fracción inspirada, Fa/Fi de sevoflurano, durante las fases de inducción y despertar entre obesos y no obesos, sin encontrar diferencias relevantes.²⁹² Los estudios farmacodinámicos con sevoflurano han utilizado el índice de EEG procesado BIS, sin encontrar diferencias significativas en los tiempos de recuperación, estratificados por obesidad.²⁹³ De manera similar, a nivel experimental, la CAM del isoflurano es más alta en ratones con síndrome metabólico que en ratones normales; en contraste, la CAM del sevoflurano, no se modifica en ratones con síndrome metabólico.²⁹⁴ En pacientes obesos mórbidos, se ha demostrado un incremento de la CAM de sevoflurano necesaria para mantener el índice BIS ≤ 50 .²⁹⁵ Recientemente, otras aplicaciones disponibles han permitido modelar en pacientes obesos, la farmacocinética de los halogenados y estimar los tiempos de recuperación.^{296,159} Como podemos ver, los resultados de estos estudios, no coinciden entre ellos con mayores requerimientos de sevoflurano ni tiempos de recuperación más cortos en pacientes obesos. Tampoco se ha evaluado la rapidez con que ocurre el evento tiempo hasta la extubación con sevoflurano en presencia de obesidad. Por otra parte, los metaanálisis se han centrado, en especial, en la recuperación de pacientes obesos anestesiados con desflurano o sevoflurano^{278,297,298}, sin considerar los tiempos de extubación de población no obesa. Con este escenario nos planteamos investigar: cuando los tiempos de extubación son iguales, con anestesia balanceada con sevoflurano en presencia de obesidad, conocer la rapidez con que ocurrió el evento tiempo hasta la extubación y los factores que lo determinaron.

En esta tesis se demostró que el evento tiempo hasta la extubación traqueal, ocurrió de manera proporcional, con mayor rapidez en los pacientes obesos. En el modelo explicativo final, el HR del tiempo de extubación y la obesidad estimada por IMC, mostró un incremento global y significativo, del riesgo relativo de presentar el evento extubación, 2,2 veces más rápido, IC95 % (1,2 a 5,9 veces) P= 0,025.

En la regresión de Cox ajustada por seis variables, tres fueron significativamente protectoras de extubación anticipada: concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito (1 %), Ln dosis normalizada de rocuronio y Ln consumo de sevoflurano.

Cada 1 % de concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, mostró un efecto protector, global y significativo del 98 %, frente a una extubación anticipada, IC95 % (90 % a 100 %).

Otro hallazgo importante de este trabajo, fue la interacción producida por la edad, en la asociación de los tiempos de extubación y la condición de obesidad. En promedio, en los pacientes menores de 50 años, el evento extubación se adelantó en los obesos; por el contrario, en los mayores de 50 años, la extubación se retrasó en ellos.

En el análisis farmacocinético no compartimental, estratificado por obesidad estimada por IMC, el aclaramiento pulmonar observado de sevoflurano, fue significativamente mayor en los obesos, con diferencia de medias de $0,24 \text{ L min}^{-1}$, IC95% (0,05 a 0,42) L min^{-1} $P= 0,015$. Cuando se estratificó la obesidad por % GC, la diferencia de medias del aclaramiento se incrementó a $0,30 \text{ L min}^{-1}$ IC95 % (0,12 a 0,48) L min^{-1} $P= 0,003$.

En los fundamentos teóricos, la revisión narrativa de la nefrotoxicidad del compuesto A, concluyó que la severidad de las alteraciones renales funcionales transitorias estuvo asociada, principalmente, a concentraciones altas de sevoflurano más que al FGF empleado.

Desarrollamos los principales hallazgos, de este estudio observacional por ítems.

5.2. TIEMPO DE EXTUBACIÓN

El tiempo de extubación, también llamado tiempo de recuperación inmediata²⁹⁹, puede ser influenciado por varios factores: edad, género, etnia, estado nutricional y medicación habitual. Al igual que por morbilidades del paciente, tales como, hipoglicemia, hipotiroidismo, hiponatremia e hipotermia inadvertida. Se acepta que el tiempo de extubación es prolongado, cuando es mayor a 15 minutos.^{278,300} Además de las implicaciones que tiene este retraso para los pacientes, el personal sanitario, y la eficiencia de los quirófanos, hay más riesgos atribuidos a la extubación prolongada. Se incrementa el riesgo de complicaciones respiratorias, en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica.

En un ensayo clínico, *Sudré et al.*²⁹⁹ demuestran que el empleo de técnicas anestésicas con fármacos de corta duración (sevoflurano, remifentanilo, rocuronio y ropivacaína), asociado al uso de monitores de profundidad anestésica y adecuada analgesia postoperatoria, obtienen un tiempo de extubación menor a 20 minutos; el cual disminuye la incidencia de atelectasia, neumonía e hipoxemia. Una rápida educación anestésica restablece los reflejos de la vía aérea y reduce las complicaciones respiratorias post operatorias.^{301,302}

En un estudio retrospectivo con 86.123 pacientes, *Vannucci et al.*³⁰³ encuentran que la extubación prolongada (16 a 60 minutos) ocurre en el 9,5 %, mientras que la extubación muy prolongada (> 61 minutos) en el 0,4 % de los casos. Los tiempos de extubación prolongados observados, expresados por mediana (IQR), fueron 20 (17 a 25) minutos. La extubación prolongada, incrementa el riesgo de: intensificación terapéutica, uso de naloxona OR 10,7 IC95 % (9,2 a 12,5) y de flumazenilo, OR 23,8 IC95 % (14,3 a 39,5); reintubación inmediata, OR 3,35 IC95 % (2,0 a 5,5); ventilación prolongada en la unidad de cuidados post anestésicos, OR 3,6 IC95 % (2,7 a 5,0). Entre las características del análisis multivariable, en los factores protectores de extubación prolongada se encuentran: edad, OR 0,99 IC95 % (0,99 a 1,00), género femenino, OR 0,75 IC95 % (0,71 a 0,79) y uso de anestesia inhalatoria vs anestesia total intravenosa, OR 0,54 IC95 % (0,42 a 0,68). El IMC de los pacientes con extubación prolongada, expresado como media IC95 %, fue 30,4 IC95 % (30,2 a 30,6), factor de riesgo, OR 1,008 IC 95 % (1,005 a 1,011).

Como lo menciona *Casati et al.*²⁹², la tasa de eliminación del halogenado es controlada por la ventilación alveolar y por la difusión del anestésico, desde los compartimentos tisulares al pulmón. En consecuencia, depende de la concentración utilizada, duración anestésica, solubilidad del agente, volumen interno del circuito respiratorio, absorción por el circuito anestésico, FGF utilizado durante el lavado del

circuito, gasto cardíaco, ventilación alveolar y diferencia de presiones parciales entre gas alveolar y sangre venosa. Por otra parte, el tiempo de extubación puede ser modificado por los coadyuvantes farmacológicos: tipo y dosis de opioides, profundidad del bloqueo neuromuscular, tipo de antagonismo neuromuscular, y uso combinado de anestesia o analgesia regional, entre otros.

En el Grupo 1 el tiempo de extubación obtenido expresado como media \pm DE (rango) fue $7,2 \pm 1,9$ (3,0 - 11,5) min. Fue similar al promedio ponderado de los tiempos de extubación de los 575 pacientes no obesos de 14 estudios, del metaanálisis de *Dexter et al.*²⁷⁸, expresados como media \pm DE (IC95 %), $6,95 \pm 3,22$ IC95 % (6,69 a 7,21) min. En el Grupo 2, el tiempo de extubación observado fue $7,24 \pm 1,51$ (4,23 - 10,28) min. Tiempo menor, al promedio ponderado de los tiempos de extubación, de los 94 pacientes obesos de 4 estudios, del mismo metaanálisis; expresados como media \pm DE (IC95 %), $9,38 \pm 2,90$ IC95 % (8,79 a 9,97) min, (Tabla 28).

Lucangelo et al.³⁰⁴, realizan un estudio con 80 pacientes, no obesos, con sobrepeso. Emplean sevoflurano con BFGF (≤ 1 L min⁻¹) y fentanilo, comparan, el control automático de la concentración espirada, con el control manual del vaporizador. Utilizan la estación de trabajo Aysis Carestation® con módulo ET control (GE, Madison, WI, EE. UU), logran mantener la concentración espirada de sevoflurano en 1 %. Los valores de CAM ajustada a la edad, fueron 0,60 y 0,57, con control automático y manual, respectivamente. Los valores de índice biespectral, BIS, se mantuvieron entre 40 y 60. Los tiempos de extubación, expresados como mediana (IQR) fueron 7,0 (5,0 - 11,0) min y 8,0 (6,0 - 12,0) min. Estos resultados, en el grupo automatizado, son similares a los observados en nuestro estudio, realizado con el TCI sevoflurano®.

El tiempo de extubación traqueal, se ha logrado disminuir en las últimas décadas, con la introducción de nuevos fármacos y técnicas anestésicas. La comparación en pacientes obesos de un agente inhalatorio poco soluble como el óxido nitroso, con uno muy soluble como el halotano, fue realizada por *Cork et al.*³⁰⁵ Estos investigadores evalúan el tiempo de extubación en pacientes obesos mórbidos (IMC $46 \pm 1,5$) en intervenciones con duración promedio de 140 ± 7 min. Encuentran diferencias en los tiempos de extubación con halotano a 1,12 CAM y N₂O más fentanilo, de $21,6 \pm 5,8$ min y $16,2 \pm 7,4$ min, respectivamente, con diferencias de medias de 5,4 min IC95 % (1,3 a 9,5 min), P= 0,01. Sin embargo, para los autores la solubilidad del halotano en lípidos, no retrasa otros parámetros como el tiempo de estancia en la unidad de recuperación, ni la valoración de la memoria, con el test de retención de dígitos. El halotano es un anestésico muy soluble, comparado con el óxido nitroso, con coeficientes de partición, $\lambda_{\text{sangre/gas}} = 2,54$ y 0,47, respectivamente. De igual forma, muy liposoluble con $\lambda_{\text{grasa/sangre}} = 51$, comparado con el óxido nitroso, $\lambda_{\text{grasa/sangre}} = 2,3$.¹⁴¹

Pocos estudios han comparado los tiempos de extubación con sevoflurano estratificados por obesidad. Las comparaciones de los tiempos de extubación se han realizado con mayor frecuencia en población obesa, comparando la recuperación anestésica entre sevoflurano o desflurano. En la **Tabla 71**, destacamos los principales estudios publicados y los datos del Grupo 2 (obesos).

Tabla 71.- Tiempos de extubación con sevoflurano en pacientes con sobrepeso y obesidad

Estudio	n	Edad	IMC	Remifentanilo µg/kg /min	Fentanilo µg/kg/h	CAM Inicio final	BIS (PSI) [SE]	CAM hora	Tiempo Extubación IC 95 % (min)
Strum ³⁰⁶	24	43	54,0	NO	1,54	0,94	41	3,67	25,5 (20,8 - 30,2)
La Colla ³⁰⁷	14	43	47,9	1,8 (TCI)	NO	0,70 0,35	45-55 60	2,10	16,4 (15,6 - 17,2)
Bilotta ³⁰⁸	28	57	27,7	NO	2,0	1,12	40-50	4,86	15,0 (13,1 - 16,9)
Vallejo ³⁰⁹	35	42	47,6	NO	3,6	1,00 0,50	(25-50)	2,39	9,4 (7,4 - 11,4)
De Baerdemaeker ³¹⁰	25	38	41,0	0,19	NO	1,00	45-55	1,87	7,9 (6,7 - 9,1)
Moustafa ³¹¹	80	38	35,9	0,23	NO	0,62	NO	NR	7,1 (6,8 - 7,4)
Arain ³¹²	20	60	37,7	NO	0,90	0,77 0,35	45-50 60	2,46	6,3 (5,9 - 6,7)
Actual (IMC≥30)	38	49	40,4	0,18	1,47	0,60 0,55	[47] [50]	0,80	7,2 (6,8 - 7,7)

Datos expresados por media, IC95 % (intervalo de confianza 95 %). NO, no utilizado. NR, no reportado.

IMC, Índice de Masa Corporal. Dosis de remifentanilo y fentanilo normalizadas al peso ideal.

CAM inicio-final, concentración alveolar mínima, durante el mantenimiento y al final de la intervención.

BIS (PSI) [SE], Índice Biespectral, "Patient State Index" y Entropía de Estado.

TCI, "Target-controlled infusion" ajustado al peso ideal, según Lemmens ³¹³, $PI = 22x (Talla_m)^2$.

Como muestra la **Tabla 71**, el grupo de obesos con mayor IMC y tiempo de extubación, fue el de *Strum et al.*³⁰⁶ Pacientes intervenidos de bypass gástrico, por laparotomía abierta, con epidural torácica y premedicados con midazolam; inducción endovenosa con propofol fentanilo y succinilcolina; mantenimiento con sevoflurano 0,94 CAM (1,85 %), fentanilo y vecuronio; reversión del bloqueo neuromuscular (BNM) con neostigmina y atropina; analgesia, morfina ajustada al PI, 144 mcg kg⁻¹. La CAM se mantiene sin cambios hasta el final de la intervención.

El estudio de La Colla et al.³⁰⁷, el segundo con mayor IMC, cuenta con 14 pacientes programados para derivación biliodigestiva. A diferencia del estudio anterior, no reciben midazolam, ni fentanilo. La inducción se realiza con propofol, remifentanilo en TCI ajustado al peso ideal y cisatracurio; mientras que el mantenimiento, con sevoflurano a 0,7 CAM, y TCI de remifentanilo. Durante los últimos 20 minutos, se

reduce la CAM a 0,35 buscando mantener el índice de profundidad anestésica, BIS en 60. El tiempo de exposición, medido por la CAM- h, y el tiempo de extubación, se reducen un 42,8 % y 37,7 %, respectivamente, con respecto al estudio de *Strum*.

*Bilotta et al.*³⁰⁸ presentan el estudio con mayor tiempo de exposición al sevoflurano en procedimientos neuroquirúrgicos. Conformado por 18 pacientes con sobrepeso y 10 con obesidad grado I, no se utiliza remifentanilo y la CAM oscila entre 1,0 y 1,25.

*Vallejo et al.*³⁰⁹ estudian pacientes obesos mórbidos, intervenidos de gastroplastia laparoscópica, utilizan midazolam y fentanilo en la premedicación; inducción con propofol y succinilcolina. El mantenimiento, con 1 CAM de sevoflurano y fentanilo a dosis mayores que los demás estudios, sin empleo de remifentanilo, rocuronio a dosis promedio de 0,26 mg kg⁻¹ peso real; durante los últimos 15 minutos se reduce la CAM a 0,5. El monitor de profundidad anestésica empleado, el *Patient State Analyzer 4000* (Physiometrix, N. Billerica, MA, EE. UU) conocido hoy día, como *Patient State Index* (PSI). Revierten el BNM, con neostigmina y glicopirrolato.

*De Baerdemaeker et al.*³¹⁰ analizan 25 pacientes con rango de IMC (32.2- 53.6), intervenidos de gastroplastia laparoscópica. Premedicación, midazolam 1 mg. Inducción con remifentanilo TCI a 4 ng ml⁻¹, ajustado a peso ideal, propofol a 300 mL h⁻¹ hasta pérdida de consciencia y rocuronio 0,9 mg kg⁻¹ (peso ideal). Mantenimiento con sevoflurano a 1 CAM, remifentanilo TCI, sin fentanilo y técnica de bolos de sevoflurano. Al final de la intervención reducen la CAM a 0,5 y logran acortar los tiempos de extubación.

*Moustafa et al.*³¹¹ examinan 80 mujeres, con IMC rango (30,8 - 44,4), intervenidas de cirugía mayor abdominal ginecológica. Inducción con bolos de remifentanilo, propofol y cisatracurio. Mantenimiento con remifentanilo a 0,23 mcg kg⁻¹ min⁻¹ y sevoflurano a 0,62 CAM (1,24 %). Reversión del BNM, con neostigmina y atropina. No describen uso de monitorización de la profundidad anestésica ni duración promedio de las intervenciones. Estratifican la obesidad en subgrupos, IMC < 35, e IMC ≥ 35. Encuentran mayor tiempo de extubación, en la obesidad grado II, que en el grado I. Los tiempos de extubación, fueron similares a los obtenidos en nuestro estudio.

El estudio de *Arain et al.*³¹² tiene la edad promedio mayor, es decir, 60 años; es el primero con IMC < 40 (37,7). Las intervenciones, cirugías electivas con duración estimada mayor a dos horas; por su parte las dosis de midazolam, fentanilo, propofol y succinilcolina se ajustan al peso ideal. El mantenimiento, se realiza con cisatracurio, manteniendo una respuesta del TOFr, además bolos de fentanilo a demanda. Durante los últimos 15 minutos, se refuerza la analgesia con morfina y se reduce la CAM de sevoflurano a 0,35; buscando alcanzar un índice BIS de 60. Los tiempos de extubación, son los más bajos de la **Tabla 71**, similares al grupo control del estudio realizado con desflurano.

Como se ha descrito, la heterogeneidad de los estudios del tiempo de extubación, en población con sobrepeso y obesidad es muy alta. En la **Tabla 71** destaca que el incremento del IMC y el tiempo de exposición al sevoflurano (CAM-h), prolongan el tiempo de extubación. El uso de una CAM $\leq 0,77$, durante el mantenimiento, así como su reducción al final de la intervención $\leq 0,5$, acortan el tiempo de extubación. Sin embargo, la técnica de hacer superficial la anestesia, al finalizar la cirugía, incrementa el riesgo de despertar intraoperatorio.³¹⁴

Utilizando modelos fisiológicos, varios investigadores han realizado simulaciones con ordenador para evaluar la eliminación de los anestésicos volátiles. *Bailey*²⁸⁹ estima en pacientes no obesos, la semivida o la vida media de eliminación sensible al contexto (tiempo para eliminar el 50 % de la concentración del sitio efecto, en función del tiempo de administración), así como los tiempos de disminución del 80 % y el 90 % de las concentraciones estimadas en el “grupo de órganos bien perfundidos” (GRV); rango del tiempo anestésico de 30 a 360 minutos. Utiliza un modelo de cinco compartimentos (pulmonar, órganos bien perfundidos, muscular, graso y tejidos poco perfundidos), modelo limitado por perfusión sin considerar la difusión ni el metabolismo. Encuentra que la semivida de eliminación sensible al contexto, es de 5 minutos, para enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano. Afirma que la semivida de eliminación se correspondería con la recuperación o el inicio de la ventilación espontánea. Así mismo, la eliminación del 80 %, de la concentración de los órganos bien perfundidos, se asociaría con el despertar; siendo menor a 8 minutos para sevoflurano y desflurano, incluso tras seis horas de simulación. Sin embargo, para simulaciones de 90 a 360 minutos, la eliminación del 90 % del sevoflurano, se incrementa de 10 a 60 minutos.

*Lockwood*²⁹⁰ replica el estudio de *Bailey*²⁸⁹, pero con un modelo más complejo, el cual incluye el compartimento hepático y adiciona el metabolismo de los halogenados, utilizando la cinética de Michaelis-Menten, con un modelo de cinética de fluoruros inorgánicos, También incluye dos compartimentos grasos con diferente perfusión, similar al programa *PkQuest*®¹⁴⁰. *Lockwood*²⁹⁰ no encuentra incremento en el tiempo de eliminación del 90 % sensible al contexto, para el sevoflurano, desde el minuto 100 al 360.

Recientemente, con el programa *Gas Man*®⁵⁶, *Weber et al.*²⁹⁶ realizan simulaciones para pacientes con 70, 100, 125 y 150 kg; lo anterior, durante una, cinco y diez horas de administración de una CAM. Estiman el compartimento graso utilizando la escala alométrica, además, definen tiempo de despertar, tiempo de recuperación y tiempo de resolución, a la eliminación sensible al contexto de 67 %, 90 % y 95 % del halogenado. Encuentran que, para igual tiempo de administración, el incremento de la adiposidad de 70 a 150 kg, acorta los tiempos de despertar. Efecto más marcado para

isoflurano, menor para sevoflurano y muy pequeño para desflurano. Para exposiciones de 1 a 5 CAM-h, el incremento de la adiposidad acorta los tiempos de recuperación para sevoflurano e isoflurano. Por el contrario, para simulaciones de 10 horas, el incremento de la adiposidad, prolonga los tiempos de recuperación y resolución de los tres halogenados. En consecuencia, los autores plantean que el tejido adiposo actúa más como un reservorio de anestésicos volátiles. Para resumir, a exposiciones iguales, inferiores a 10 horas, el incremento de la adiposidad acorta los tiempos de despertar; contrario en exposiciones mayores a 10 horas, allí se incrementan los tiempos de eliminación de 90 % y 95 % de los halogenados.

El resultado de esta tesis, fue similar a los hallazgos teóricos de *Weber et al.*²⁹⁶ A tiempos de exposición similares ($P= 0,113$) y menores a 100 min (percentil 75 %), el incremento de la adiposidad, por IMC ($P < 0,001$), (Tabla 30), incrementó el riesgo de extubación anticipada.

Demostración realizada controlando los factores de confusión con la regresión de Cox multivariante. La obesidad, incrementó en forma global y significativa, el riesgo proporcional de presentar el evento extubación, 2,2 veces más rápido, IC95 % (1,2 a 5,9 veces) $P= 0,025$. Con un “aumento del riesgo absoluto”, ARA, 25,6 %, IC95% (4,0 % a 56,7 %), con “número necesario para dañar”, NND, 5 IC95 % (2 a 25), (Tabla 41).

Para mayor claridad, si un paciente obeso no ha presentado todavía el evento extubación traqueal, tiene el doble de probabilidad de presentarlo que un paciente no obeso durante el siguiente minuto. La probabilidad del evento extubación traqueal, del 50 % de los pacientes obesos y no obesos, ocurrió a los 7 y los 8 minutos de forma respectiva (Figura 35).

Analizaremos las tres covariables significativas, de las seis ajustadas, en el modelo explicativo final: concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito (1 %), Ln dosis normalizada de rocuronio, y Ln consumo de sevoflurano (Tabla 41 y Tabla 42).

Las concentraciones espiradas de sevoflurano al lavado del circuito, fueron de $0,99 \pm 0,14 \%$ y $1,05 \pm 0,14 \%$, correspondientes a una CAM ajustada a la edad de $0,53 \pm 0,07$ y $0,55 \pm 0,07$, Grupo 1 y 2, respectivamente. Estos valores de CAM similares, al momento del lavado ($P= 0,253$), fueron superiores a 0,5. Valor de la CAM-Hipnosis, concentración utilizada para mantener la inconsciencia o el componente hipnótico de la anestesia inhalatoria balanceada con sevoflurano.³¹⁵

Durante la educación anestésica o el despertar, hay dos conceptos importantes sobre la CAM. Primero, la CAM-Despertar (CAM awake), “[...] concentración anestésica necesaria, para suprimir una respuesta voluntaria, a una orden verbal (por ejemplo, abrir los ojos), en el 50 % de los pacientes; cuando la concentración anestésica disminuye”, para el sevoflurano es 0,34 CAM. Segundo, la CAM-Amnesia, “[...] concentración anestésica necesaria, para suprimir el recuerdo o la memoria explícita a

un estímulo nocivo”, su valor tiene mayor variabilidad; vale destacar que la amnesia anterógrada se alcanza con 0,25 CAM.^{315,316} En nuestro estudio, los valores de la CAM ajustada a la edad al lavado del circuito, para el 5 % al 95 % de los pacientes (media \pm 1,96 DE), fueron de 0,39 a 0,68 CAM y 0,41 a 0,69 CAM, para Grupo 1 y Grupo 2, respectivamente. Valores superiores, a la CAM-Despertar y CAM-Amnesia.

*Aranake et al.*³¹⁵ aclaran que las fases de inducción y la educación anestésica, no son procesos inversos simétricos. La CAM-Hipnosis o CAM-No despertar, es la concentración alveolar, a la que el 50 % de los pacientes, dejan de responder a las órdenes verbales, cuando se incrementa la concentración (fase de inducción). *Kaskinoro et al.*³¹⁷ encuentran en voluntarios sanos no obesos y jóvenes (19 a 30 años), que la inconsciencia como no respuesta, a un estímulo verbal, se obtiene en promedio con concentraciones espiradas de sevoflurano de 0,90 % \pm 0,24 %. La experiencia clínica y los estudios experimentales, observan una histéresis entre las fases de inducción y educación. La concentración requerida, para producir la falta de respuesta durante la inducción, es más alta que la concentración, para obtener la misma respuesta durante la educación. Esta histéresis, explica el concepto de “inercia neuronal”, definida como una resistencia interna a las transiciones de estado de consciencia. Este intervalo, entre CAM-Despertar y CAM-No despertar, podría ofrecer un margen de seguridad. En el momento, que la concentración anestésica disminuya por debajo de la concentración a la que ocurrió la inducción, la mayoría de los pacientes continuarían inconscientes y sin respuesta.

Las publicaciones que comparan, la farmacología del sevoflurano, estratificados por la condición de obesidad, muestran resultados discordantes.

*Cortinez et al.*²⁹³ comparan 15 pacientes con peso normal, IMC rango (23 a 25), con 15 pacientes obesos, IMC rango (35 a 49). Adultos jóvenes (20 a 50 años), anestesiados con sevoflurano y fentanilo, intervenidos durante 1 a 4 horas, de cirugía laparoscópica. Utilizan un modelo PK/PD, guiado por el índice BIS, además, definen el tiempo de recuperación del 75 %. Correspondiente, al Intervalo entre el menor valor observado del índice BIS, producido por una concentración inspirada del 5 %, hasta la recuperación del valor BIS= 60. No encuentran diferencias significativas, en estos tiempos de recuperación; 6,24 \pm 1,38 min y 5,54 \pm 1,38 min, respectivamente entre no obesos y obesos, P= 0,199.

*Zeidan et al.*²⁹⁵ determinan en 24 pacientes, obesos mórbidos, IMC 49 \pm 4,5 (40-70), con edad expresada en media \pm DE (rango), 29 \pm 6 (20-40) años, la concentración espirada de sevoflurano necesaria para mantener un BIS \leq 50, en el 50 % de los pacientes. Utilizan un método bayesiano y ajustan los datos a la curva sigmoidea de dosis-probabilidad. Respecto a la premedicación, 20 minutos antes de la inducción, fentanilo 100 mcg. Inducción endovenosa con propofol, cisatracurio y mantenimiento

sin remifentanilo. El valor de $CAM_{BIS\ 50}$, fue $1,6 \pm 0,1$ %, valor superior a la $CAM_{BIS\ 50}$ publicada para población no obesa, 0,97 %, IC95 % (0,89 a 1,1 %).

Esta concentración, propuesta por *Zeidan et al.*²⁹⁵ para los pacientes obesos mórbidos jóvenes, debe ser convertida a la CAM ajustada a la edad (40 años), siendo su valor 0,747, equivalente a una concentración espirada de sevoflurano de 1,49 %. De igual forma, para la edad promedio de nuestro estudio, 50 años, correspondería con una concentración de 1,4 %, sin empleo de remifentanilo.

En nuestro estudio, podemos estimar la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, que incrementa el límite inferior del IC95 %, del efecto protector observado, de 89,9 % a 95,0 %. Utilizando el HR del modelo de Cox explicativo final, la concentración que alcanza este objetivo es 1,31 %. El HR sería ($e^{1,31 \times \ln(0,019)}$), IC95 % ($(e^{1,31 \times \ln(0,001)})$ a $(e^{1,31 \times \ln(1,01)})$), equivalente a un HR = 0,005 IC95 % (<0,001 a 0,050). Corresponde con un efecto protector de 99,5 % IC95 % (95 % a 100 %), siempre y cuando las otras cinco variables del modelo no se modifiquen. Esta concentración propuesta correspondería a una CAM ajustada a la edad, promedio de 0,67 en presencia de obesidad y con la técnica anestésica utilizada.

En cuanto a las dosis de rocuronio, hay diferencias importantes. En el Grupo 2 se utilizó dosis para inducción de secuencia rápida, $1,2\text{ mg kg}^{-1}$ peso ideal.²⁷⁵ De esta manera, el control de la vía aérea se realizó en menor tiempo, evitando el riesgo de desaturación y sobre distensión gástrica. El 58 % de los obesos, se sometieron a cirugía bariátrica y necesitaron BNM profundo (conteo post tetánico, PTC, con 1-2 respuestas), recomendado por las pautas de cuidado perioperatorio para cirugía bariátrica, de la Sociedad de Recuperación Mejorada Después de la Cirugía (ERAS).³¹⁸ Por tanto, la perfusión de mantenimiento se ajustó al peso real.

En el Grupo 1 se empleó BNM moderado (estimulación tren de cuatro, TOFr, con 1-2 respuestas). Por esta razón, la diferencia promedio de la dosis de rocuronio fue de $0,32\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$, mayor en el Grupo 2 (Tabla 30). *Palsen et al.*³¹⁹ en un estudio retrospectivo, con más de 88.000 pacientes, describen el empleo de dosis altas de rocuronio, en el 70 % de los pacientes con obesidad mórbida (IMC >40), intervenidos de cirugía laparoscópica. Por otro lado, según el metaanálisis de *Couto et al.*³²⁰ el empleo de BNM profundo, comparado con BNM moderado, requiere en promedio, una diferencia de medias de dosis de rocuronio de $0,25\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$ IC 95 % (0,17- $0,33\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$).

Como mostró la Tabla 42, los coeficientes o los exponentes de la regresión de Cox multivariable, permitieron estimar el HR en cada grupo de estudio. En el Grupo 1, la dosis promedio de rocuronio de $0,55\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$, mostró en promedio un efecto protector, global, y significativo de 24,8 %. En el Grupo 2 (obesos), la dosis de $0,87\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$, tuvo en promedio un efecto protector de 36,3 %.

La dosis de rocuronio, ofreció de manera comparativa en los pacientes obesos, un 11,5% mayor efecto protector, de extubación anticipada.

Este efecto producido por el rocuronio, concuerda con el sinergismo entre agente volátil y el relajante muscular, concepto clásico de la anestesia balanceada. En primer lugar, el halogenado aumenta la potencia del relajante muscular no despolarizante, posiblemente incrementando la afinidad del relajante, en el sitio del receptor.³²¹ De este modo, se favorece el aumento del BNM, que es observable de forma clínica, por los halogenados, comparado con la anestesia endovenosa.^{322,323}

El incremento del BNM, aumenta la profundidad anestésica. *Ekman et al.*³²⁴ demuestran que el BNM atenúa los índices de profundidad anestésica, BIS y Potenciales Auditivos Evocados. En 20 pacientes no obesos, anestesiados con sevoflurano a concentración espirada de 1,26 %, administran rocuronio en perfusión, buscando mantener dos grados de BNM: depresión del 50 %, y 95 % de la altura de la primera respuesta (T1) del TOFr. Evalúan la profundidad anestésica 2 minutos antes y después de un estímulo nocivo (estimulación tetánica cutánea de 60 mA a 100 Hz por 3 s). Además, registran la actividad del electromiograma frontal y temporal, el periodo de evaluación incluye, el estado basal sin relajación, supresión del 50 % y 95 % de T1, así como post-reversión del BNM, con neostigmina y glicopirrolato.

En la fase pre estimulación tetánica, los índices de profundidad no se alteran, pero post estimulación, en el grupo con BNM más profundo (supresión del 95 % de T1), no muestra elevaciones significativas de los índices de profundidad anestésica; durante todo el estudio los registros electromiográficos no se alteraron. Los autores proponen que las aferencias propioceptivas de la estimulación muscular producen excitación cortical, suprimida en parte por un BNM más profundo. Posteriormente, *Xing et al.*³²⁵, realizan un estudio similar en 81 mujeres no obesas. Utilizan sevoflurano a dosis 0,6; 0,8; y 1,0 CAM. El grado de BNM, fue supresión del 50 %, 75 %, y 100 % de T1. Utilizan Entropía de Respuesta y de Estado (RE y SE). De igual manera, no hubo alteraciones en los índices de entropía previos a la estimulación tetánica. Posterior a dicha estimulación, en los grupos con sevoflurano 0,6 CAM y 0,8 CAM; la SE con BNM al 100 %, fue menor de modo significativo, comparada con BNM al 50 % ($P < 0,05$).

Por tanto, estas publicaciones pueden explicar como un BNM profundo, como el utilizado en los pacientes del Grupo 2, mostró un efecto protector mayor que un BNM moderado, al igual que redujo el riesgo de extubación traqueal anticipada, en los pacientes obesos (Tabla 42).

El tercer factor de confusión fue el Ln del consumo de sevoflurano, con un HR en el modelo explicativo final de 0,304 IC95 % (0,026 - 0,753), correspondiente con un efecto protector, global y significativo, de extubación anticipada de 69,6 % IC95 % (24,7 % a 89,9 %). En la práctica diaria, el hecho de conocer en tiempo real la

concentración del agente volátil, se acompaña del desconocimiento de la dosis administrada de halogenado. El consumo, puede ser estimado: por fórmulas ³²⁶, visualizado en el monitor de las estaciones de trabajo más modernas, o cuantificado de forma exacta por el peso del vaporizador o el inyector, antes y después de cada procedimiento. *Dehouwer et al.*⁶³ demuestran que las estimaciones del consumo, en las estaciones de trabajo Zeus® (Dräger, Lübeck, Alemania), Aisys® (GE, Madison, WI, Estados Unidos), y FLOW-i™ (Maquet, Solna, Suecia), visualizadas en el monitor, subestiman el consumo de halogenado un 10 %. Como menciona *Lockwood* ³²⁷, al no conocer la dosis, o ni siquiera considerarla, “[...]nos da igual consumir 5 ml h⁻¹ que 20 ml h⁻¹”. Por esta razón, el impacto ambiental y los costes directos, no son tenidos en cuenta en la práctica diaria. Con el TCI sevoflurano®, el consumo de sevoflurano se corresponde, con la medición electrónica, del volumen inyectado por la jeringa infusora. Por consiguiente, fue fácil conocer el consumo real del agente volátil, con un error menor al 2 %; precisión de la jeringa infusora.

En los pacientes no obesos, el consumo promedio de sevoflurano fue 5,1 mL, equivalente en promedio, con un efecto protector de extubación precoz de 89,3 %. En los pacientes obesos, el consumo promedio fue 8,0 mL, y correspondió con un efecto protector del 97,0 %. Por otro lado, en los obesos, la dosis total de sevoflurano tuvo en promedio, un efecto protector de extubación anticipada 7,7 % mayor, que la utilizada en los pacientes no obesos (**Tabla 42**).

El riesgo de extubación anticipada, observado en los pacientes obesos, es de importancia clínica relevante. El 5º Proyecto Nacional de Auditoría (NAP5), sobre despertar accidental durante anestesia general ³²⁸, considera la obesidad como factor de riesgo de despertar intraoperatorio. Aunque, cabe señalar, en los pacientes de nuestro estudio, no se presentó ningún caso de despertar intraoperatorio. El riesgo de un anticipo de la extubación en la población obesa, fue evidenciado por la regresión multivariante. Las dosis más altas de relajantes y el consumo mayor de sevoflurano en los pacientes obesos, permitieron que la diferencia de medias, de los tiempos de extubación en los dos grupos, fuera menor a 1 minuto en el 95 % de los pacientes, -0,04 min, IC95 % (-0,84 a 0,73 min), P = 0,912.

Para estimar la “diferencia mínima clínicamente importante”, DMCI, se utilizó el tamaño del efecto; expresado como una proporción, entre la media de la variable principal y su desviación estándar, DE; la DMCI fue igual a: media / (4 x DE).³²⁹

El tiempo de extubación de la muestra estudiada, expresado como media ± DE, fue 7,23 ± 1,70 min. La DMCI corresponde a: 7,23 min / (4 x 1,7 min) = 1,06 min. Por tanto, los límites del IC 95 % de la diferencia de medias (-0,84 a 0,73 min), entre el Grupo 1 y 2, no mostraron una DMCI.

5.3. CONCENTRACIONES DE SEVOFLURANO

Con el dispositivo TCI sevoflurano©, la concentración espirada del 1 %, se alcanzó en promedio en 9,5 y 6,3 minutos en el Grupo 1 (no obesos), y Grupo 2 (obesos) respectivamente (**Figura 30**). En cuanto a la cinética de captación del sevoflurano, las ratios FA/Fi, de 0,6 y 0,8 se alcanzaron, 0,2 y 4,9 minutos más rápido en los pacientes del Grupo 2 (**Figura 31**). La rapidez observada, en la elevación de la FA/Fi en los pacientes obesos, puede ser explicada por cambios en la mecánica pulmonar. En los pacientes con sobrepeso y obesidad mórbida, se acepta una reducción del 10 % al 33 % de la CFR.²²⁴

*Casati et al.*²⁹², en un estudio prospectivo con 14 pacientes, no obesos (n = 7), con IMC 22 IC95 % (20 a 24), y obesos mórbidos (n = 7), IMC 42 IC95 % (39 a 45), comparan las curvas de la relación FA/Fi durante la inducción. Utilizan circuito de no reinhalación con FGF muy alto (15 L min⁻¹) y ventilación controlada durante 30 minutos. La elevación inicial de la relación FA/Fi en el primer minuto, es significativamente mayor en los pacientes obesos mórbidos. La posible explicación para los autores fue “[...] un incremento del volumen sanguíneo circulante, como del gasto cardíaco en reposo, con una disminución de la CFR y la capacidad pulmonar total en los pacientes obesos”. Durante la educación, compararon las curvas de relación de la fracción alveolar sobre fracción alveolar inicial (FA/FA0). Observan, un lavado más lento en los primeros tres minutos, en los obesos mórbidos. Este retraso es explicado por el mayor gasto cardíaco que removía el sevoflurano captado, de los tejidos al pulmón. No observan diferencias en los tiempos de extubación y concluyen que las diferencias farmacocinéticas encontradas no tienen implicación clínica.

*La Colla et al.*³⁰⁷, encuentran en pacientes con obesidad Grado III, ratios de FA/Fi de 0,6 y 0,8 menores a 1 y 10 minutos respectivamente, utilizan circuito de no reinhalación con FGF muy alto.

Por definición, la constante de tiempo de llenado de un compartimento es inversamente proporcional al FGF empleado y directamente proporcional al volumen del compartimento. El FGF utilizado por el TCI de sevoflurano©, fue de 0,5 a 1,0 L min⁻¹. Por tanto, los tiempos necesarios para alcanzar las ratios FA/Fi, de 0,6 y 0,8 fueron mayores que los obtenidos con FGF alto.

La CAM ajustada a la edad y la concentración espirada durante el mantenimiento, fueron ligeramente mayores en los obesos, solo la concentración inspirada de sevoflurano, fue 9 % mayor de modo significativo, en los pacientes obesos.

5.4. PROFUNDIDAD ANESTÉSICA

La Entropía de Estado (SE), es uno de los índices de EEG procesado, estimado por el Módulo de Entropía (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia). fue utilizada en esta tesis como indicador de la profundidad anestésica. Su algoritmo estuvo descrito por *Viertiö-Oja et al.*³³⁰ El índice SE fue derivado de la entropía espectral, correspondiente a la entropía de Shannon (mide la predictibilidad de los valores de amplitud futuros del EEG, basándose en la distribución de probabilidad de los valores observados), aplicada al espectro de potencia normalizado del EEG. La SE es calculada en el rango de frecuencia de 0,8 Hz a 32 Hz, en parte incluye el espectro dominante del EEG; por tanto, de manera principal, refleja el estado cortical del paciente. Los valores entre 40 y 60 son los recomendados para anestesia general.

En nuestro estudio, la CAM ajustada a la edad ($P= 0,118$), y las concentraciones espiradas durante el mantenimiento ($P= 0,078$), fueron ligeramente mayores un 5 % y 6 % en los obesos (**Tabla 30**).

Con estas concentraciones, los niveles de SE, no fueron superiores a 47 y 51 en el 75 % de los pacientes, del Grupo 1 y 2 respectivamente ($P= 0,016$). Durante la educación, la SE al lavado del circuito respiratorio, fue mayor en los obesos, con diferencia de medias de 6,0 IC95 % (0,8 a 11,2). De igual manera, el 95 % de los valores de SE al lavado (media + 1,96 x DE), no fueron superiores a 63,4 y 73,7 unidades, en cada uno de los Grupos (**Tabla 30 y Tabla 31**).

Hay pocos estudios, que evalúan la interrelación entre el sevoflurano y la monitorización del EEG procesado, en pacientes obesos.

*Gaszyński et al.*³³¹ comparan los periodos de BIS > 60 en 120 pacientes obesos (IMC > 33), anestesiados con TIVA o sevoflurano, con edades expresadas como media (rango) de 35,9 (17 a 64 años) y 40 (18 a 65 años), respectivamente. Los periodos de tiempo con valores de BIS > 60, fueron similares en ambos grupos. Los casos con valores de BIS > 80, de modo significativo, fueron más frecuentes en el grupo de anestesia total intravenosa. Los autores explican estos incrementos del BIS por el aumento basal del gasto cardíaco y el mayor porcentaje de grasa corporal, factores responsables de la rápida redistribución de los agentes inductores. Por consiguiente, se incrementa el riesgo de despertar intraoperatorio durante la inducción en los pacientes obesos. A pesar de las limitaciones de la SE, como monitor de EEG procesado, varias publicaciones respaldan su uso.

En un metaanálisis *Chhabra et al.*³³² en seis ensayos clínicos con 383 pacientes, encuentran que el uso de la SE comparado con el grupo estándar reduce el tiempo de

extubación, con diferencia de medias de -5,42 min, IC95 % (-8,77 a -2,08 min). En cuatro estudios con procedimientos ambulatorios, la diferencia de medias fue -3,20 min, IC95 % (-3,94 a -2,45 min).

*Wu et al.*³³³ en un ensayo clínico, evalúan el tiempo de recuperación anestésica en pacientes obesos, IMC rango (30,9 a 59,2), sometidos a cirugía bariátrica, ochenta pacientes en cuatro grupos: anestesia con desflurano o sevoflurano, con o sin guía con el módulo de entropía. La SE acorta los tiempos de extubación en los pacientes con desflurano, pero no los reduce en el grupo de sevoflurano. La monitorización con SE reduce, de modo significativo, el riesgo de agitación postoperatoria con reducción absoluta de riesgo de 27,5 %, IC95 %, (8,6 % a 46,4 %), NNT de 4, IC95 % (2 a 12).

*Chen et al.*³³⁴, en un ensayo clínico con 76 pacientes no obesos, de cirugía torácica, encuentran que el uso del módulo de entropía acorta la exposición al sevoflurano de 3,01 a 2,47 CAM-h. De igual forma, disminuye el tiempo de apertura ocular con diferencia de medias -2,57 min, IC 95 % (-0,77 a -4,31 min), $P = 0,005$. Además, reduce el porcentaje de tiempo con anestesia profunda ($SE < 40$) con diferencia medias de -24,2 % IC95 % (-36,3 % a -12,2 %). De igual forma, el uso de SE disminuye los riesgos absolutos de delirio postoperatorio, NNT 4, IC95 % (3 a 11) y agitación al despertar, NNT 7, IC95 % (3 a 200).

En nuestro estudio, la SE al lavado del circuito mejoró la verosimilitud del modelo explicativo final de Cox, entre el tiempo de extubación y la condición obesidad (Tabla 41). La SE alcanzó el valor de 90, posterior a la extubación con coeficientes de variación altos, 119 % y 121 %, en cada grupo de estudio (Tabla 31).

Durante la transición de un estado de consciencia a otro los monitores de EEG procesado como la SE requieren de un lapso de tiempo para mostrar el índice correcto. *Kreuzer et al.*³³⁵, midieron estos retrasos con registros de EEG de pacientes anestesiados. Para pasar de un índice de $SE \leq 40$ a índice ≥ 80 , el tiempo de retraso es de 32 ± 15 segundos, con el fin de que el índice sea estable y se considere que el paciente está despierto, el tiempo es de 43 ± 20 segundos. Por tanto, la monitorización con EEG procesado puede limitar la posibilidad de detectar un despertar intraoperatorio, así mismo, la fiabilidad de un estudio farmacodinámico.

Cabe señalar que existen estudios contradictorios sobre la concordancia de los niveles del BIS y la SE.

*Obert et al.*³³⁶, comparan la concordancia de los monitores de profundidad anestésica con la frecuencia de borde espectral del monitor BIS, utilizan la reproducción de registros de EEG de 180 pacientes anestesiados con sevoflurano. Datos expresados como mediana (IQR), edad 59.5 (43.0 a 73.0 años), IMC 27,3 (24,0 a 30,8) y CAM ajustada a la edad 0,94 (0,8 - 1,1). La mejor correlación es para la SE con una rho de Spearman de 0,92; la segunda correlación es para el BIS con valor rho de 0,60.

En un estudio retrospectivo de 3.690 casos, *Epstein et al.*³³⁷ determinan la incidencia de índices de EEG procesado, discordantes y elevados. Los cuales están definidos como valores > 70, ocurridos durante concentraciones espiradas de sevoflurano, estables y mayores a 1,5 %, durante al menos dos minutos. Para la SE, la incidencia fue del 3,6 %, IC95 %, (2,8 % a 4,4 %), los valores discordantes y elevados de profundidad anestésica son más frecuentes con la SE. Según los autores, el valor elegido de 70 como umbral de discordancia no implica riesgo de despertar intraoperatorio, dado que un valor BIS, o SE de 70 mantenido, es un valor apropiado durante la anestesia general; pero no congruente con una concentración espirada mayor a 1,5 %.

5.5. FACTORES MODIFICADORES DEL EFECTO

5.5.1. Edad

La edad es un factor decisivo en el perfil farmacocinético de los anestésicos inhalados, el algoritmo de la CAM es ajustado a la edad y el valor de referencia es la CAM a los 40 años. Según *Mapleson*³³⁸, la variación de la CAM es de un 6 % por cada década.

*Matsuura et al.*²⁸³ administrando solo sevoflurano sin fármacos coadyuvantes, en población no obesa, determinan la CAM que mantiene el índice BIS en 50, CAM_{BIS50} . Los valores hallados para tres grupos de edad fueron: “[...] jóvenes, ≤ 40 años, 1,28 % IC 95 % (1,24 %-1,32 %), edad mediana (41-69 años), 0,97 % IC95 % (0,89 %-1,05 %) y mayores de 70 años 0,87 % IC 95 % (0,84 %-0,90 %)”.

Por su parte, *Cortinez et al.*³³⁹ encuentran que la edad incrementa la “vida media de la Ke_0 ”, de 1,69 min a los 25 años a 2,78 min a los 75 años. Estos hallazgos fueron explicados por “[...] la disminución de la proporción del gasto cardíaco, que perfunde los tejidos ricamente vascularizados”.

En nuestro estudio, el análisis bivariante se estratificó por la media de la edad. En el grupo de menores de 50 años, la media de la edad fue 36,2 años. Por el ajuste de la CAM a la edad, la concentración espirada de sevoflurano durante el mantenimiento fue, de manera significativa, más alta que la empleada en los mayores de 50 años. En los pacientes jóvenes, esta concentración y la técnica utilizada, lograron mantener la SE menor o igual a 51, en el 75 % de los pacientes.

Sin embargo, en el grupo de mayores de 50 años, con edad media de 64,6 años, la concentración espirada de sevoflurano durante el mantenimiento fue menor, de modo significativo, logró mantener la SE menor o igual a 47 en el 75 % de los pacientes mayores (**Tabla 43**).

La distribución de los tiempos de extubación, estratificados por la media de la edad (50 años), mostró asociación estadísticamente significativa, $P = 0,026$ (**Tabla 33**). Los tiempos de extubación fueron mayores, de modo significativo, en los menores de 50 años, con diferencia de medias 0,79 min IC95 % (0,03 a 1,54 min) (**Tabla 36 y Figura 37**).

Las diferencias observadas en los tiempos de extubación entre menores y mayores de 50 años, probablemente ocurrieron por: mayor tiempo promedio de exposición al halogenado, 24 min ($P = 0,031$), mayores concentraciones espiradas de sevoflurano durante el mantenimiento y el lavado del circuito, con diferencias de medias de 0,15 % IC95 % (0,09 a 0,20 %) y 0,13 % IC95 % (0,07 a 0,19 %), respectivamente. Además, la

dosis de rocuronio y el consumo de sevoflurano, fueron mayores en los menores de 50 años, con diferencia de medianas de $0,20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ($P = 0,327$) y diferencia de medias de $2,53 \text{ mL IC95 \%}$ ($1,24$ a $3,38 \text{ mL}$) $P < 0,001$, respectivamente (Tabla 43 y Tabla 44).

Por lo anterior, los pacientes mayores de 50 años, con una diferencia de edad promedio de 2,8 décadas, recibieron dosis menores de halogenado. La reducción observada de la concentración espirada de sevoflurano, fue de $5,2 \%$ por década; por su parte, la concentración objetivo de $0,6 \text{ CAM}$, ajustada a la edad ($1,03 \% \pm 0,06 \%$), guiada con SE y los fármacos coadyuvantes, logró ser reducida durante el mantenimiento y el lavado del circuito a $0,59 \text{ CAM}$ ($1,02 \% \pm 0,11 \%$) y $0,55 \text{ CAM}$ ($0,95 \% \pm 0,13 \%$), de forma respectiva.

En contraste, en los menores de 50 años, la concentración objetivo de $0,6 \text{ CAM}$ ajustada a la edad ($1,21 \% \pm 0,09 \%$), en forma similar, se redujo a $0,57 \text{ CAM}$ ($1,17 \% \pm 0,13 \%$) y $0,53 \text{ CAM}$ ($1,08 \% \pm 0,12 \%$), respectivamente. La reducción de la CAM observada fue ligeramente mayor en los menores de 50 años, que en los mayores de 50 años; sin embargo, los índices de SE fueron menores en los mayores de 50 años. Por otro lado, en los mayores de 50 años no se observaron niveles altos de profundidad anestésica, como lo describen varias publicaciones.

*Purdon et al.*³⁴⁰ en un estudio retrospectivo, analizan los cambios producidos por la edad en el EEG de pacientes anestesiados con propofol o sevoflurano. Características del grupo de sevoflurano ($n = 95$), edad entre 18 a 89 años, IMC $29,1 \pm 6,5$, duración quirúrgica $93,4 \pm 72,4$ minutos y concentración al final de la espiración $1,7 \%$. Seleccionan dos grupos: pacientes jóvenes ($n = 34$), edad $26,9 \pm 6,0$ años; pacientes mayores ($n = 12$), edad $77,2 \pm 5,4$ años. Según los autores, los índices de EEG procesado que se utilizaron en los monitores de profundidad anestésica, dependen de la potencia y la potencia relativa, en las bandas delta (menos de 4 Hz) y alfa (8 a 12 Hz). Describen cambios significativos con la edad con los dos anestésicos, teniendo en cuenta el aumento de la edad, se aprecian reducciones marcadas en la potencia de la señal de todas las frecuencias: la potencia y la coherencia de la banda alfa, muestra una reducción mayor. Esto predispone a los pacientes mayores a registrar valores de BIS más altos, por consiguiente, al mantener el índice BIS entre 40 a 60, puede inducir al uso de concentraciones o fracciones de CAM más altas en los pacientes mayores.

*Ni et al.*³⁴¹ en estudio retrospectivo ($n = 4.699$), mayores de 30 años, al igual que CAM ajustada a la edad $0,96 \pm 0,26$. Encuentran una reducción de la CAM por década de $3,01 \%$, IC95 \% ($2,56 \%$ a $3,45 \%$), $P = <0,001$. En el subgrupo de pacientes menores de 75 años ($n = 4.118$), la disminución estimada por década fue $2,71 \%$ IC95 \% ($2,16 \%$ a $3,26 \%$). Reducciones de la CAM por década menores un 50% , al valor ampliamente aceptado de 6% .²⁰⁹ Además, en los pacientes mayores, a pesar de recibir fracciones de

CAM más altas, de forma paradójica, muestran valores de BIS más altos. Este fenómeno es llamado “Paradoja de la edad”. Los autores sugieren que el algoritmo del BIS es inexacto en los adultos mayores.

En nuestro estudio, no se emplearon concentraciones espiradas altas de sevoflurano. Es posible que al utilizar dosis más bajas de sevoflurano se produjeran reducciones menores de la potencia de las señales del EEG. De este modo, se evitaron elevaciones menores del índice de EEG procesado en las personas mayores.

*Obert et al.*³³⁶ evalúan la concordancia de los monitores de profundidad anestésica, con la “frecuencia de borde espectral” del monitor BIS. Encuentran que tanto la SE como el BIS, incrementan con la edad 2 unidades por cada década. La “frecuencia de borde espectral” se incrementa menos 0,5 unidades por década, esta tendencia en los pacientes ancianos, a valores más altos de los índices de SE y BIS, pueden exponerlos a dosis más altas de anestésicos. La entropía espectral disminuye si un rango de frecuencia se vuelve dominante, como sucede con el predominio delta durante la anestesia general. Sin embargo, aumenta cuando la potencia se distribuye de manera uniforme entre las frecuencias, como ocurre en los estados de vigilia, dado que, con la edad, posiblemente el espectro de potencia normalizado se aplana, la entropía espectral en consecuencia aumenta.

*Kreuzer et al.*³⁴² estudiaron de forma retrospectiva 180 registros de EEG frontal de pacientes, anestesiados con inducción propofol-fentanilo y mantenimiento con sevoflurano; demuestran que las características espectrales y de entropía, se alteran con la edad. Evalúan los monitores BIS y el módulo de Entropía de General Electric, encontrando un aumento de estos parámetros con la edad.

*Saraiva et al.*³⁴³ fueron los primeros en describir la asociación estadística entre edad, adiposidad y tiempos de recuperación. Realizan un análisis de regresión múltiple en 21 pacientes, anestesiados con halotano, edades de 15 a 70 años, pesos de 46 a 98 kg; evalúan el porcentaje de grasa corporal midiendo los pliegues cutáneos. Los coeficientes de regresión para la edad, fueron negativos en los cuatro tiempos de recuperación evaluados y significativos en los dos últimos: capacidad de responder una pregunta (decir su nombre) y orientación en tiempo y espacio. El aumento de la adiposidad se asocia con incremento significativo de los tiempos de recuperación, al obedecer órdenes, y la orientación temporo-espacial. También evalúan la captación de halotano por diferencia de concentraciones y FGF utilizado, encuentran que el aumento de la adiposidad por % GC, incrementa la captación de halotano, $P = 0,019$. No obstante, el incremento de la edad disminuye la captación de anestésico, $P = 0,006$, la posible explicación para los autores de este hallazgo, fue: “[...] con el incremento de la edad, la captación disminuye, posiblemente por disminución del gasto cardíaco”.

A menor captación con la edad, menor saturación de los tejidos y menor cantidad de anestésico para eliminar. *Strum et al.*³⁴⁴ evalúan, en pacientes no obesos, el efecto de la edad en la farmacocinética de varios halogenados con alta liposolubilidad. Tras la administración del halogenado por 30 minutos, examinaron la eliminación durante 5 a 12 días. Compararon dos grupos con edades promedio de 31 y 73 años, determinaron que los volúmenes de los compartimentos de grasa, adyacentes a las vísceras y el tejido graso, aumentaban con la edad. Estos dos compartimentos fueron equivalentes a la estimación antropométrica de la grasa corporal total que incrementa con la edad. Por otro lado, la perfusión de los compartimentos, ricamente vascularizados (vísceras), y tejido graso, disminuyen con la edad. Estos hallazgos, sugieren a los autores un retraso en la eliminación del anestésico en pacientes mayores no obesos.

Las menores necesidades de anestesia en los pacientes ancianos, se pueden atribuir al declive de las funciones cerebrales ocasionadas por los cambios morfológicos que ocurren con la edad. Se ha estimado que el cerebro sufre una “reducción de volumen del 0,1 % al 0,2 % anual, entre los 30 y los 50 años”, la reducción se incrementa a “0,3 % al 0,5 % anual, después de los 70 años”.³⁴⁵ Estos cambios se acompañan del deterioro de las funciones cardiorrespiratoria, hepática y renal, que se producen por el proceso de envejecimiento. Además, en la población senil, es frecuente observar efectos adversos, como el delirio y la disfunción cognitiva postoperatoria.

Otro hallazgo importante de esta tesis, fue la interacción producida por la edad en la asociación de los tiempos de extubación y la presencia de obesidad. En promedio, en los pacientes menores de 50 años, el evento extubación se anticipó en los obesos; sin embargo, en los mayores de 50 años, la extubación se retrasó en ellos (**Figura 38**). Esta modificación del efecto producida por la edad fue significativa, $P= 0,001$ (**Tabla 45**).

La obesidad, al ser una enfermedad inflamatoria crónica, cursa con un incremento del gasto cardíaco en su etapa inicial, este compensa las necesidades metabólicas del aumento de la adiposidad en los obesos jóvenes. A medida que se cronifica la obesidad, se evidencia el desarrollo de disfunción diastólica, sistólica y aparición de insuficiencia cardíaca en las fases más avanzadas.²¹⁸ Por tanto, es de esperar que ocurra una disminución del gasto cardíaco en los obesos mayores. También, la función de otros órganos puede ser alterada por esteatosis hepática, cambios de la actividad enzimática y enfermedad renal crónica. La severidad de estas alteraciones se ven posiblemente relacionadas con la duración de la obesidad, ocasionando un metabolismo y depuración menos eficiente en los obesos mayores.^{219,254}

*Bautin et al.*³⁴⁶ investigan en 36 pacientes, de cirugía cardíaca, la correlación de la reducción del gasto cardíaco con la concentración espirada de sevoflurano, necesaria para mantener la SE menor a 40; el nivel de SE menor a 40, se obtuvo en 65 conjuntos

de variables. En 19 conjuntos de datos, con índice cardíaco $\leq 2,2 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^2$, la concentración espirada de sevoflurano fue 1,15 % IC95 % (1,02 % a 1,28 %). En los 46 conjuntos restantes, con índice cardíaco $>2,2 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^2$, la concentración espirada de sevoflurano fue 1,37 % IC95 % (1,28 % a 1,46 %), la edad de los pacientes, media \pm DE, fue $58,5 \pm 4,6$ años.

El diagrama de dispersión muestra una correlación no lineal, entre el índice cardíaco y la concentración espirada de sevoflurano. Esto propone un aumento potencial del efecto anestésico del sevoflurano en pacientes con gasto cardíaco reducido.

La interacción de la edad en la recuperación inmediata de los pacientes obesos, se ha descrito con otros fármacos.

*Diepstraten et al.*³⁴⁷ realizan un metaanálisis con farmacocinética poblacional de concentraciones plasmáticas de propofol en 94 pacientes, con edades de 9 a 79 años, peso real de 37 a 187 kg. Describen como “[...] el aclaramiento del propofol aumenta con el peso corporal total, siguiendo una función alométrica. Además, que la edad influye en el aclaramiento, de forma bilineal con dos pendientes distintas, lo que refleja un aumento inicial y una disminución posterior, como resultado del envejecimiento”. El punto de inflexión de la edad es de 41 años.

5.5.2. Género

Entre varones y mujeres, existen varias diferencias fisiológicas y farmacológicas, que regulan los efectos de la anestesia. El SNC, según el género, es diferente como resultado de eventos genéticos y hormonales, las modificaciones que ocurren en la pubertad consolidan las diferencias de género durante la edad adulta. Estas diferencias específicas pueden influir en la sensibilidad y el metabolismo de los anestésicos generales ejerciendo cambios en la inducción, el mantenimiento y la recuperación de los agentes anestésicos.³⁴⁸

En la población estudiada, estratificada por género, no hubo diferencias significativas por edad ($P = 0,855$), IMC ($P = 0,523$) y CAM-hora ($P = 0,425$). El peso magro fue en promedio mayor 18 kg en los varones ($P < 0,001$) y el porcentaje de grasa corporal estimado, fue mayor en las mujeres un 52 %, con diferencia de medias de 14,2 %, IC95 % (10,5 % a 18,2 %). Durante el mantenimiento y la inducción, la CAM ajustada a la edad y la concentración espirada de sevoflurano fueron similares; sin embargo, en las mujeres, la SE al lavado del circuito fue en promedio mayor un 11 % con diferencia de medias de 4,8 IC95 % (-0,8 a 10,4), $P = 0,085$ (Tabla 50).

Las diferencias en los tiempos de extubación no fueron significativas ($P = 0,833$). Las mujeres recibieron dosis de fentanilo mayores, de modo significativo, que los varones ($P = 0,019$). La Tabla 36 mostró que la dosis de fentanilo normalizada al peso ideal,

mayor que $1,33 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, incrementó en forma significativa el tiempo de extubación en 0,82 min IC95 % (0,05 a 1,58). El HR crudo para el tiempo de extubación, ajustado por el Ln del fentanilo normalizado al peso ideal, fue 0,690 IC95 % (0,457 a 1,042), $P = 0,076$. Mostró un efecto protector no significativo de extubación anticipada de 31 %, IC95 % (-4,1 % a 54,3 %) (Tabla 35). La dosis promedio de fentanilo, mayor en las mujeres en $0,51 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, a la de los varones, tuvo un efecto protector no significativo en promedio de 18,8 % y 13,0 %, respectivamente en mujeres y varones. Diferencia de solo el 6 %, IC95 % (-1 % a 10 %), es posible, que hubiese retrasado el tiempo de extubación en las mujeres (Tabla 50).

*Pleym et al.*³⁴⁹ en una revisión narrativa, describen que las mujeres son más sensibles a los efectos de los opioides y los relajantes musculares; pero menos sensibles al efecto de los hipnóticos. *Katoh et al.*³⁵⁰ evalúan el efecto del fentanilo sobre la CAM-Despertar de sevoflurano, en 30 pacientes no obesos. Utilizan el TCI de fentanilo a concentraciones de 1 y 2 ng mL^{-1} , miden las concentraciones plasmáticas en los dos grupos; CAM-Despertar de sevoflurano en el grupo sin fentanilo de $0,36 \pm 0,03$. Se reduce a $0,34 \pm 0,05$ y $0,30 \pm 0,04$ CAM-Despertar, en los grupos de 1 y 2 ng mL^{-1} de fentanilo, de manera respectiva. Concentraciones cercanas a 2 ng mL^{-1} , pueden ser obtenidas con un bolo de fentanilo de $1,5 \mu\text{g kg}^{-1}$. Dosis similar al promedio por hora utilizado en las mujeres.

La sensibilidad mayor al remifentanilo por parte de las mujeres, se ha confirmado para la dosis de inserción de mascarilla laríngea³⁵¹. La dosis de remifentanilo para prevenir la tos a la extubación es menor en mujeres jóvenes³⁵² y ancianas.³⁵³ Las diferencias en la composición corporal entre varones y mujeres, pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos anestésicos.³⁵⁴

*Buchanan et al.*³⁵⁵ realizan un estudio prospectivo, multicéntrico en 500 pacientes, ASA 1 y 2 con sobrepeso, intervenidos con anestesia inhalatoria (73 % con sevoflurano). Encuentran que, a concentraciones anestésicas similares, las mujeres tienen índices del BIS más altos ($P = 0,03$). Los tiempos hasta la apertura ocular ($P < 0,001$), así como de respuesta a comandos verbales ($P = 0,01$), fueron menores de modo significativo en las mujeres con diferencias de medias de -2,4 min IC95 % (-3,06 a -1,74 min) y -1,5 min IC95 % (-2,6 a -0,4 min), de forma respectiva.

En resumen, aunque son pocos los estudios, la descripción de niveles menores de profundidad anestésica en las mujeres, a iguales concentraciones anestésicas, implica una resistencia al efecto hipnótico de los halogenados; por consiguiente, un riesgo mayor de despertar intraoperatorio. En el 5º Proyecto de Auditoría Nacional, NAP5 del Reino Unido³⁵⁶, de los 300 eventos de despertar intraoperatorio registrados, el 65 % de ellos ocurrieron en mujeres.

5.6. OBESIDAD ESTIMADA POR PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL.

Aunque el IMC se correlaciona con el grado de adiposidad y el riesgo metabólico en grandes poblaciones; es insensible a la distribución real de la grasa corporal, por tanto, fue necesario estimar el porcentaje de grasa corporal (% GC). Para ello, recurrimos a las ecuaciones de regresión del programa PKQuest®,¹⁴⁰ las cuales fueron realizadas en una población numerosa con amplios rangos de edad, IMC y diversidad étnica. El error estándar promedio de las estimaciones fue del 5 %.^{158,159}

Los límites de % GC por género, que definen obesidad (varón % GC \geq 25, mujer % GC \geq 35) fueron propuestos en 1995 por la OMS.²⁷⁹ Sin embargo, para varios investigadores no hay consenso en el punto de corte del % GC para las mujeres.³⁵⁷

*Okorodudu et al.*²⁸⁸ realizan un metaanálisis con 25 estudios, encuentran que el punto de corte del % GC utilizado para estimar obesidad en las mujeres, está comprendido entre 30 % y 35 %, con una media ponderada de 34 %. En el estudio de *Gába et al.*³⁵⁸ con 2.409 mujeres, el punto de corte de obesidad por % GC utilizado fue 35 %.

Según *Okorodudu et al.*²⁸⁸ los valores de corte de IMC, utilizados comúnmente para diagnosticar la obesidad (IMC \geq 30), tienen una especificidad agrupada del 97 % IC95 % (96 % a 97 %), es decir, capacidad de detectar personas no obesas con IMC < 30. Pero la sensibilidad agrupada para detectar el incremento de la adiposidad es de 42 % IC95 % (31 % a 43 %). En otras palabras, el índice IMC \geq 30 utilizado para identificar la adiposidad anormal, no identifica a la mitad de las personas con un exceso de % GC.

En nuestro estudio, al estratificar la obesidad por % GC, el grupo de pacientes obesos pasó de 38 (estimados por IMC \geq 30) a 54 pacientes; estos 16 pacientes que se sumaron, pertenecían al grupo 1 de no obesos con sobrepeso. En la **Tabla 32** se mostró la regresión de Cox cruda entre el tiempo de extubación y los estimadores de obesidad, IMC y % GC. Al estratificar la obesidad por IMC \geq 30, el HR no fue significativo, P = 0,566; en cambio, al estratificar por % GC (varón % GC \geq 25, mujer % GC \geq 35), el HR fue significativo. Resultando, un riesgo crudo de extubación anticipada de 1,8 veces IC 95 % (1,01 a 3,13 veces), P = 0,044.

De forma similar, las diferencias de medias de los tiempos de extubación entre no obesos y obesos, estratificados por IMC \geq 30 y % GC, fueron de -0,04 min, IC95 % (-0,84 a 0,73 min) P = 0,912, y 0,85 min, IC95 % (-0,06 a 1,76 min) P = 0,068, de forma respectiva. Se aprecia un cambio de signo en la diferencia y un anticipo promedio de la extubación, no significativo de 51 segundos, en los obesos estimados por % GC.

5.7. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO NO COMPARTIMENTAL

El análisis farmacocinético no compartimental (*Non Compartmental Analysis*, NCA), después de la administración de un fármaco, permite determinar el grado de exposición estimando el área bajo la curva AUC y los parámetros PK asociados. Tiene la ventaja de requerir menos supuestos que las estimaciones basadas en modelos compartimentales.²⁸¹ Los enfoques, estándar en dos etapas, además del análisis no compartimental, se utilizan en pequeños grupos de pacientes con características demográficas similares, con el objetivo de optimizar la pauta de dosificación.³⁵⁹ Nuestro objetivo fue buscar diferencias en los parámetros PK que pudiesen explicar las diferencias encontradas en los tiempos de extubación.

El análisis no compartimental realizado, corresponde a un estudio extravascular (pulmonar). Por consiguiente, los parámetros estimados reflejan los eventos cinéticos que ocurren en el gas espirado en equilibrio con el gas alveolar, al mismo tiempo con la concentración sanguínea en el capilar pulmonar. En consecuencia, la biodisponibilidad es igual a 1, similar en el gas espirado y la sangre pulmonar.²⁵² Varias publicaciones sobre farmacología de los halogenados han asumido esta hipótesis.^{60,140,152,166,168} El análisis, se estratificó por: obesidad estimada por IMC y % GC, tiempo de extubación, edad y género.

En el NCA, estratificado por obesidad definida por IMC, los pacientes obesos mostraron varios parámetros significativamente más altos, relacionados con mayor exposición: C Max (%), AUC 0-t, AUC 0-inf, AUMC 0-inf y dosis total. El porcentaje de dosis eliminada fue mayor un 0,4 %, P = 0,034. El aclaramiento pulmonar fue más alto con diferencia de medias 0,24 L min⁻¹, IC95 % (0,05 a 0,42) L min⁻¹, P = 0,015.

No hubo diferencias significativas en la constante de eliminación terminal, λ_z , P = 0,652; vida media de eliminación terminal, $t_{1/2}$, P = 0,928; tiempo medio de residencia, MRT, P = 0,513 y volumen de distribución de fase terminal, Vz, P = 0,580. El volumen de distribución de fase terminal ajustado al peso real, fue menor un 23 % en los obesos, P = 0,073 (Tabla 54).

La correlación de Spearman entre el aclaramiento pulmonar y el consumo promedio hora de sevoflurano, fue moderada en el Grupo 1 y fuerte en el Grupo 2. La regresión lineal entre estas dos variables, mostró un coeficiente de determinación de 74,4 % y un error estándar de la estimación de 13,5 %. En otras palabras, conociendo la velocidad de infusión de sevoflurano (mL h⁻¹), mostrada cada segundo por el TCI sevoflurano®, podemos estimar el aclaramiento del sevoflurano (Figura 42).

Según *Casati et al.*³⁶⁰ en el paciente obeso “[...] el volumen de distribución se incrementa si el fármaco es liposoluble y se distribuye en los tejidos magros y grasos. Mientras que el aclaramiento está normal o incrementado”. *Higuchi et al.*³⁶¹ comparan los niveles de fluoruros inorgánicos durante la exposición a 4,5 CAM-hora de sevoflurano, en población obesa y con peso normal. Los niveles de fluoruros fueron superiores de forma significativa en los pacientes obesos ($P < 0,001$). Se explican sus resultados por el incremento del gasto cardíaco y el flujo esplácnico en los pacientes obesos. Por tanto, una mayor parte del gasto cardíaco pasa por el hígado, lo que aumenta la exposición del sevoflurano a las enzimas microsomales hepáticas.

La obesidad, la diabetes mellitus no tratada y el abuso de alcohol, aumentan la actividad y el contenido hepático del citocromo P450 2E1; por tanto, se debe considerar una desfluoración mayor del sevoflurano.³⁶² Este incremento del metabolismo del sevoflurano en los pacientes obesos, podría explicar su mayor aclaramiento.

Para *Lemmens et al.*³⁶³ las diferencias farmacocinéticas producidas por la obesidad, ocurren por “[...] el incremento del IMC, que aumenta la captación anestésica y disminuye la elevación de la relación F_i/F_A en los pacientes obesos”. Es decir, se retrasa el equilibrio entre la F_i y la F_e , además, plantean que “[...] el uso de dosis sub CAM, 0,6 de un anestésico soluble como el isoflurano, no prolonga el tiempo de despertar en anestésias de 180 minutos”.

En el análisis no compartimental de la obesidad estratificada por % GC, Los pacientes obesos mostraron: mayor constante de eliminación terminal, λ_z ($P = 0,021$), menor vida media de eliminación terminal, $t_{1/2}$ ($P = 0,003$), mayor porcentaje de dosis eliminada, ($P < 0,001$), menor tiempo medio de residencia, MRT, con diferencia de medias $-1,53$ min IC95 % $(-2,66$ a $-0,38$ min) $P = 0,008$, aclaramiento pulmonar, mayor un 23 %, con diferencia de medias de $0,30$ L min^{-1} IC95 % $(0,12$ a $0,48$ L min^{-1}), $P = 0,003$, volumen de distribución de fase terminal, V_z , menor un 44 %, de modo significativo, con diferencia de medianas de $3,11$ L ($P = 0,021$) (**Tabla 62**). Estas diferencias observadas al estratificar la obesidad por % GC, son coherentes con los cambios cardiovasculares, respiratorios y metabólicos, producidos por el aumento de la adiposidad. Por lo anterior, el tiempo de extubación fue menor en los obesos estimados por % GC, con diferencia de medias de $-0,85$ min, IC95 % $(-1,76$ a $0,06$ min), $P = 0,068$.

Con respecto al análisis no compartimental de la variable principal, el tiempo de extubación mostró correlaciones de Spearman, débiles y significativas. Tiempo medio de residencia, MRT ($\text{Rho} = 0,333$) y el V_z obs, ajustado al peso magro ($\text{Rho} = 0,318$) (**Tabla 58**). La distribución del MRT (media $2,92$ min), mostró asociación estadística significativa con el tiempo de extubación, $P = 0,009$; con diferencia de medias significativa de $1,17$ min IC95 % $(0,46$ a $1,92$ min) (**Tabla 59** y **Tabla 60**).

En los pacientes del Grupo 1, las distribuciones de los tiempos de extubación fueron significativas para: concentración espirada máxima (%), $P = 0,009$; aclaramiento pulmonar, $P = 0,014$; tiempo medio de residencia, $P = 0,002$. En los pacientes del Grupo 2, las distribuciones de los tiempos de extubación fueron significativas para vida media de eliminación terminal, $P = 0,032$ y volumen de distribución terminal ajustado al peso magro, $P = 0,025$.

El análisis farmacocinético estratificado por la media de la edad (**Tabla 63**), mostró diferencias significativas. Los menores de 50 años tuvieron exposición más alta al sevoflurano, expresada por incrementos significativos de AUC 0-t, AUC 0-inf, C Max (%), AUMC 0-inf, y dosis total. De igual forma, la vida media de eliminación y el volumen de distribución final, V_z fueron mayores. Estos hallazgos sumados al mayor tiempo anestésico y la dosis de rocuronio ligeramente mayor (**Tabla 43**), explicarían el mayor tiempo de extubación observado en los menores de 50 años, con diferencia de medias de 0,79 min, IC 95 % (0,03 a 1,54 min), (**Tabla 44**).

En el análisis farmacocinético estratificado por género, en las mujeres, el área bajo la curva extrapolada a infinito y normalizada a la dosis, como el aclaramiento pulmonar de sevoflurano, normalizado al peso magro, fue significativamente mayor un 53 % y 30 %, con diferencia de medianas de 5,2 ($\text{g mL}^{-1} \text{ min}$) y 7,3 ($\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$), de manera respectiva. El volumen de distribución de fase terminal, V_z y V_z , ajustado al peso real, fue mayor de manera relevante en los varones, con diferencias de medianas de 4,7 L y 33,5 ml kg^{-1} , respectivamente (**Tabla 64**).

*Eleveld et al.*³⁶⁴ encuentran hallazgos similares para el propofol en el rango de edad de 22 a 69 años. En los varones, el volumen del compartimento central, V_1 , es mayor; sin embargo, en las mujeres el aclaramiento es mayor, dicho aclaramiento de propofol observado en las mujeres, comparado con el de los varones, explica la rápida educación observada en ellas.

5.8. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

La interacción descrita de la edad en los factores modificadores del efecto, hizo necesario realizar un análisis retrospectivo de subgrupos de edad, estratificado por su valor central. En el subgrupo de menores de 50 años, el evento extubación se anticipó en promedio 1 minuto en los obesos, $P = 0,063$. Las diferencias significativas entre obesos y no obesos jóvenes, fueron: consumo de sevoflurano, significativamente mayor en 3,38 mL ($P = 0,002$), dosis de rocuronio mayor en $0,34 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ($P = 0,004$), dosis de morfina mayor en $13,7 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ ($P = 0,025$) y CAM-hora mayor en 0,24 ($P = 0,048$). No obstante, en los obesos jóvenes los niveles de SE durante el mantenimiento y la educación, fueron mayores de modo significativo con diferencia de medianas de 10 ($P = 0,006$) y medias de 8,9 unidades ($P = 0,010$), de manera respectiva (Tabla 65).

Resumiendo, en los obesos jóvenes hubo mayor exposición al sevoflurano, recibieron dosis mayores de rocuronio y morfina ajustadas al peso de dosificación; sin embargo, la profundidad anestésica y el tiempo de extubación fueron menores en ellos. Se sugieren, entre las posibles causas del anticipo de la extubación y la menor profundidad anestésica observada en los obesos jóvenes: un mayor gasto cardiaco acompañado del incremento del aclaramiento pulmonar observado. Es probable que sea explicado por la mayor desfluoración del sevoflurano, descrita en obesos jóvenes por Higuchi *et al.*³⁶¹

En el subgrupo de mayores de 50 años (Tabla 67) se evidenció un retraso de la extubación en los obesos de 0,95 min, $P = 0,074$. las diferencias significativas entre obesos y no obesos mayores fueron: predominio de género femenino ($P = 0,041$), dosis normalizada de fentanilo, mayor en $0,56 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ($P = 0,030$), y dosis de rocuronio superior en $0,27 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ($P = 0,043$). El nivel de profundidad anestésica fue similar en los dos subgrupos durante el mantenimiento; pero la SE a la extubación fue ligeramente mayor, 4 unidades en los obesos mayores ($P = 0,075$). La estimación del HR crudo del Ln de la dosis normalizada de fentanilo (Tabla 35), para los valores centrales de los no obesos y obesos mayores, mostró un efecto protector no significativo de anticipo de la extubación de 13,0 % y 19,4 %, respectivamente; esta pequeña diferencia, posiblemente, no explica de manera total el retraso observado en la extubación de los obesos mayores.

En el modelo explicativo final, la dosis normalizada de rocuronio y la dosis total de sevoflurano, mostraron efectos protectores significativos similares en ambos subgrupos estratificados por edad. Sus efectos mayores estuvieron en los obesos jóvenes, un 12,3 % y 4,3 %, respectivamente. De igual forma, en los obesos mayores fueron superiores

un 9,8 % y 3,6 %, de manera respectiva (**Tabla 66** y **Tabla 68**). En consecuencia, estos dos factores de confusión no afectaron la interacción producida por la edad.

En los subgrupos de obesidad estratificados por media de la edad, los obesos jóvenes mostraron mayor IMC que los obesos mayores ($P = 0,031$). También las concentraciones espiradas de sevoflurano, durante el mantenimiento y la educación fueron mayores, con diferencia de medias de 0,14 % IC95 % (0,08 % a 0,20 %) y 0,12 % IC95 % (0,04 % a 0,20 %), de forma respectiva. De igual manera, la exposición al sevoflurano (CAM-h) y la dosis total de sevoflurano, fueron mayores con diferencia de medianas 0,23 CAM-h y diferencia de medias de 3,31 mL IC95 % (1,52 a 5,1 mL), de modo respectivo. Sin embargo, las variables significativas del modelo explicativo final no mostraron diferencias marcadas entre los subgrupos de obesidad (**Tabla 70**). Por tanto, no se pudo cuestionar la fiabilidad del término de la interacción edad-obesidad.

5.9. INYECCIÓN DE HALOGENADOS

La anestesia inhalatoria se realizó con FBGF ($0,5 \text{ a } \leq 1,0 \text{ L min}^{-1}$) e inyección de sevoflurano líquido en la rama inspiratoria del circuito respiratorio, con el dispositivo controlado por objetivo, TCI sevoflurano© versión 3.0.¹⁵ El empleo de la técnica con FBGF ha demostrado ser segura en obesos mórbidos intervenidos de cirugía bariátrica. *Öterkuş et al.*³⁶⁵ utilizando FBGF o FGF alto (4 L min^{-1}), comparan la oxigenación tisular evaluada por gasometría y niveles de lactato, sin encontrar diferencias significativas. De igual forma, *Akbas et al.*³⁶⁶ al comparar FBGF ($0,75 \text{ L min}^{-1}$) o FGF medio ($1,5 \text{ L min}^{-1}$), no hallan diferencias significativas en la oxigenación cerebral.

El uso de la inyección electrónica del agente volátil, permite administrar el fármaco necesario para saturar el circuito respiratorio, el paciente y compensar las fugas del analizador de gases. *Goldberg et al.*¹⁷⁹ expresaron su preocupación por la forma tradicional en que se utilizan los anestésicos volátiles, señalaron que los gases anestésicos son fármacos con un rango terapéutico estrecho. Por ello, los anestesiólogos se han centrado de manera principal en conocer las concentraciones respiratorias y los tiempos de exposición. De este modo, se pasa por alto la dosis total administrada al paciente y se desconoce la cantidad de gases esparcidos a la atmósfera sin transformación.

En consecuencia, la inyección de halogenados guiada por modelos de captación, como la realizada en esta tesis, permite reducir la cantidad total de gases administrados al paciente y vertidos al medio ambiente. Como muestra la **Tabla 30**, el consumo promedio de sevoflurano líquido por hora fue de 4,7 y 6,0 mL, en el Grupo 1 y 2, de manera respectiva. Cantidad inferior a los 13 mL o 20 g h^{-1} , estimado por *Ryan et al.*³⁸ para administrar 1 CAM-h con vaporizador y FGF de $0,5 \text{ a } 2,0 \text{ L min}^{-1}$ (**Tabla 2**). Representado comparativamente una reducción promedio del “equivalente de CO_2 emitido durante 20 años” (CDE_{20}) de 64 % y 54 %, en los grupos 1 y 2, de forma respectiva.

En cuanto al consumo de sevoflurano realizado por estaciones de trabajo con control automatizado de la concentración espirada, *Kennedy*³⁶⁷ hace una aclaración importante. “En las versiones, Aisys-CS-2® (GE, Madison, WI, Estados Unidos) y Flow-i™ (Getinge, Solna, Suecia), el consumo de agente volátil depende del área bajo la curva del FGF x tiempo. En los minutos iniciales, el FGF puede ser de 10 L min^{-1} y reducirse a 2 y 1 L min^{-1} a los 5 y 8 minutos”, con el TCI sevoflurano©, el FGF es $\leq 1 \text{ L min}^{-1}$ desde la inducción. Esto permite consumos bajos solo superados por el uso de FGF

metabólico, disponible en el sistema ACG® de la estación Zeus® (Dräger, Lübeck, Alemania).

Con el TCI sevoflurano© el número de interacciones por hora, expresado como mediana (IQR), fue 3,5 (1,0 - 6,0) y 3,0 (1,0 - 5,0), en cada grupo de estudio. Las interacciones fueron menores a las realizadas con FBGF y control manual del vaporizador, pero mayores a las realizadas con control automatizado.

*Lucangelo et al.*³⁶⁸ comparan el control manual con el control automático de la estación de trabajo Carestation® (GE, Madison, WI, EE. UU), habilitando, según grupo, el módulo de control automático de gases, ET Control. Evalúan la técnica con FBGF de 1 L min⁻¹ en 80 pacientes no obesos, durante procedimientos de 150 minutos. En el grupo de control manual registran el número de interacciones sobre el flujómetro de oxígeno y el dial del vaporizador. Estos cambios son necesarios para mantener constante la concentración espirada de sevoflurano en 1 % y la concentración espirada de oxígeno > 35 %. El número total de interacciones realizadas por el anestesiólogo sobre el FGF y el dial del vaporizador, fue de 107 (42,8/h) y 137 (54,8/h), respectivamente, en el grupo de control manual. Mientras que, con el modo de control automatizado, ET control, el número de interacciones posteriores a la programación inicial fue cero. El consumo promedio de sevoflurano por hora fue 7,2 y 6,3 mL, con control manual y ET control, de forma respectiva. Con el TCI sevoflurano©, el consumo promedio en la población no obesa fue menor al utilizar un FGF más bajo, 0,5 a 1,0 L min⁻¹.

5.10. CONSUMO Y DOSIFICACION DE FÁRMACOS

La anestesia inhalatoria actual es un tratamiento complejo y multi-farmacológico, donde se coadministran varios fármacos para cubrir los 4 componentes principales de la anestesia: hipnosis, analgesia, relajación muscular y estabilidad neurovegetativa, en respuesta a la actividad simpática inducida por el estrés quirúrgico.

En cuanto a la dosificación empleada durante la técnica anestésica es importante destacar que cada coadyuvante se empleó según las recomendaciones publicadas. La dosis de propofol como agente inductor, se administró con infusión continua empleando TCI con el modelo de Marsh. Se utilizó el peso real y el peso ajustado al 40 % en el Grupo 1 y el Grupo 2, respectivamente, siendo la dosis normalizada al peso real similar en ambos grupos, $P = 0,840$. La dosis normalizada de propofol empleada fue similar a la dosis en bolo ajustado al peso real de $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$, publicada por *Van Kralingen et al.*²⁵⁶ revisada en la **Tabla 25**.

Una ventaja de la dosificación continua sobre el uso de un bolo sería evitar la caída de la concentración cerebral de propofol. De esta manera, se disminuiría el riesgo de despertar intraoperatorio durante la intubación de la población obesa³⁵⁶, como lo ha recomendado el 5º Proyecto Nacional de Auditoría sobre “despertar accidental durante anestesia general” (NAP5).^{369,370} Además, se atenuarían los efectos hemodinámicos producidos por la administración de un bolo rápido de propofol.

La dosis normalizada de fentanilo y morfina, fueron mayores en los pacientes obesos con diferencia de medianas de $0,25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ y $7,7 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$, respectivamente; diferencias no significativas. Según *Shibutani et al.*²⁶² el fentanilo tiene un aclaramiento mayor en los pacientes obesos. Con respecto a la morfina, *Hoogd et al.*³⁷¹ indican que en los pacientes obesos mórbidos, el metabolismo de la morfina no está alterado. No obstante, la exposición a sus dos metabolitos, los glucurónidos 3 y 6 de morfina, está aumentada por disminución de sus aclaramientos.

Las dosis de remifentanilo se administraron con TCI en ambos grupos de estudio. Excepto en pacientes con $\text{IMC} \geq 35$, en los cuales se ajustó la dosis al peso magro según *Janmahasatian et al.*²⁴⁶ siendo las dosis normalizadas similares en ambos grupos, $P = 0,137$. Por tanto, en los pacientes con $\text{IMC} < 35$, la dosificación del remifentanilo fue similar utilizando TCI o infusiones ajustadas al peso magro.

En cuanto a las dosis de rocuronio, factor de confusión, hubo diferencias importantes revisadas en el ítem "5.2. Tiempos de extubación". En el Grupo 2 (obesos) se utilizó dosis para inducción de secuencia rápida, $1,2 \text{ mg kg}^{-1}$ ajustada al peso ideal. El rocuronio es hidrofílico, con dosis ajustada al peso ideal alcanza su inicio en igual

tiempo que con dosis ajustadas al peso real (**Tabla 27**). Para el mantenimiento, la perfusión de rocuronio se ajustó al peso real con el objetivo de mantener BNM profundo; siendo la dosis total utilizada, expresada con mediana (IQR) de 0,87 (0,60 - 1,07) mg kg h⁻¹ (**Tabla 30**). Según el metaanálisis de *Couto et al.*³²⁰ para mantener el BNM profundo (PTC con 1-2 respuestas), se requiere una dosis promedio de rocuronio de 0,81 mg kg⁻¹ h⁻¹. La infusión de mantenimiento debe individualizarse para cada paciente y debe guiarse siempre por la respuesta a la monitorización del BNM.

5.11. VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA

En cuanto a la validez interna del estudio, podemos destacar varias características. Las dos cohortes prospectivas proceden de una cohorte interna consecutiva, diferenciada por el factor de exposición (obesidad definida por IMC) y los factores de confusión. Los pacientes seleccionados fueron anestesiados por el mismo investigador, utilizando estaciones de trabajo del mismo modelo en un único centro hospitalario. Las características de la población de las dos cohortes no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, la edad y el porcentaje de fumadores activos fue mayor en el Grupo 1; mientras que en el Grupo 2 el porcentaje de mujeres y el número de pacientes ASA 3, fue superior. El tipo de intervenciones realizadas fueron diferentes, los procedimientos laparoscópicos más frecuentes, complejos y prolongados en el Grupo 2. En consecuencia, los pacientes obesos requirieron dosis más altas de rocuronio y mayor exposición al sevoflurano. No obstante, la diferencia de medias de los tiempos de extubación, entre los dos grupos, no mostró diferencias significativas. Este escenario, población estudiada y procedimientos realizados, reflejan la práctica clínica de nuestro centro hospitalario. Los tres factores de confusión, concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, Ln dosis normalizada de rocuronio y Ln consumo total de sevoflurano, fueron controlados por la regresión de Cox multivariante.

La concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito del 1 %, fue protectora de extubación anticipada, con “reducción del riesgo absoluto” (RRA) de 25,0 %, IC95 % (22,7 % a 25,6 %) y “número necesario a tratar” (NNT), 4 IC95 % (4 a 4). La validez externa de este hallazgo, se aprecia en varios conceptos aceptados y revisados en esta tesis. El HR estimado para la concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito, se corresponde con el efecto protector de la CAM de inconsciencia, 0,5 CAM (1 % de concentración).³¹⁵ También tiene validez externa para la concentración alveolar de despertar, $0,17 \pm 0,05$ %.³⁷² Valor que corresponde con un HR = 0,50 IC95 % (0,280 a 0,671) con efecto protector de extubación anticipada del 50,0 % IC95 % (32,9 a 70,0 %).

Con el modelo explicativo final, se estimó la concentración espirada de sevoflurano necesaria, para incrementar el límite inferior del intervalo de confianza del efecto protector de extubación precoz en población obesa de 90 % a 95 %. Siendo el valor 1,31 % correspondiente a CAM ajustada a la edad de 0,67, similar a la CAM 0,7 estimada en población obesa por *Zeidan et al.*²⁹⁵

El Ln de la dosis normalizada de rocuronio, mostró un efecto protector de anticipo de la extubación, con “reducción del riesgo absoluto” (RRA) 18,6 %, IC95 % (10,2 a 22,7 %), y “número necesario a tratar” (NNT), 5 IC95 % (4 a 10). Las dosis normalizadas de rocuronio en cada grupo de estudio, además de su efecto protector de extubación precoz son congruentes con la reducción de la CAM, producida por utilizar BNM. En el Grupo 1, la dosis promedio de rocuronio de $0,55 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, mostró un efecto protector del 24,8 %, correspondiente con una reducción de la CAM del 25 %; valor aceptado cuando se emplea BNM moderado durante anestesia balanceada. Los obesos requirieron en su mayoría BNM profundo. En consecuencia, la dosis normalizada de rocuronio de $0,87 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, evidenció un efecto protector de 36,2 % que permitió una reducción mayor de la CAM en el Grupo 2.

5.12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como se mencionó en la validez interna, la principal limitación de este estudio observacional fue la presencia de factores de confusión. La utilización del IMC, para estratificar la obesidad, mostró baja sensibilidad a fin de diagnosticar el incremento anormal de la adiposidad. Por esta razón, recurrimos a las ecuaciones de estimación del porcentaje de grasa corporal, método sencillo, no invasivo ni costoso, como las técnicas de medición de referencia (**Figura 22**). Las ecuaciones utilizadas para este cálculo fueron publicadas por *Levitt et al.*^{158,159} Por este motivo, es necesario validar y protocolizar otros indicadores del grado de adiposidad. Por citar uno de ellos, el índice de adiposidad = (perímetro de la cadera (cm) / talla (m) * 1,5) -18. Como se puede apreciar es interesante, permite estimar el porcentaje de grasa corporal sin necesidad de utilizar el peso corporal.³⁷³

Los índices de profundidad anestésica, basados en EEG procesado, como el BIS y la SE, tienen retraso en tiempo real y en sus algoritmos no consideran las modificaciones producidas por la edad. En consecuencia, es probable que sean inexactos en pacientes de edad avanzada. La monitorización del EEG sin procesar y su espectrograma, se afecta menos por el incremento de la edad. Por esta razón, debería ser utilizado con más frecuencia en la evaluación del efecto hipnótico en los pacientes mayores.

Con respecto al análisis no compartimental, el muestreo del analizador de gases fue incluido en el consumo total de sevoflurano, por ser estas fugas constantes, modificaron de manera similar las estimaciones en ambos grupos. En cuanto al análisis de subgrupos no se consideró realizarlo durante el diseño del estudio, por ende, se efectuó en forma retrospectiva con una potencia menor, causada por el reducido tamaño muestral de los subgrupos.

6

CONCLUSIONES

Según los objetivos propuestos y los resultados alcanzados, para el tipo de pacientes analizados con rango de edad (17 - 84 años), IMC (19,6 - 51,5) y duración anestésica (30 - 272 min), podemos concluir:

1. Con la técnica anestésica empleada, los tiempos de extubación son similares en los dos grupos. Con menor variabilidad en los pacientes obesos y sin diferencias mínimas clínicamente importantes.
2. El evento tiempo de extubación, se anticipa proporcionalmente en los pacientes obesos, en forma global y significativa. Explicado por un mayor aclaramiento pulmonar observado de sevoflurano, en obesidad definida por IMC, como estimada por porcentaje de grasa corporal.
3. Las variables protectoras de extubación anticipada, fueron: concentración espirada de sevoflurano al lavado del circuito (1 %), Ln dosis normalizada de rocuronio, y Ln consumo de sevoflurano. Se propone utilizar en población obesa, una CAM ajustada a la edad de 0,67, con mayor efecto protector de extubación anticipada.
4. la edad produce interacción en la relación del tiempo de extubación y la condición obesidad. Modificación del efecto, probablemente explicada por el aumento del gasto cardiaco, en los obesos jóvenes y el deterioro multifuncional que acompaña la cronificación de la obesidad en los obesos mayores.
5. El análisis farmacocinético no compartimental, estratificado por obesidad estimada por porcentaje de grasa corporal, muestra diferencias mayores y significativas en los parámetros farmacocinéticos, que las observadas al estratificar por IMC. Es necesario validar otros estimadores de adiposidad para la realización de estudios clínicos.
6. La dosis de propofol, remifentanilo, fentanilo y morfina ajustadas al peso de dosificación no muestran diferencias significativas. Las dosis de rocuronio ajustadas al peso real, son mayores en los pacientes obesos, explicadas por el BNM profundo utilizado en cirugía bariátrica.
7. El consumo de sevoflurano con el dispositivo TCI sevoflurano©, es bajo en ambos grupos, esto indica un mínimo impacto ambiental.
8. El número de interacciones de usuario sobre el TCI sevoflurano© en la primera hora, es similar en ambos grupos. Esto significa un desempeño aceptable en pacientes no obesos y obesos.



BIBLIOGRAFÍA

1. ONU. Protocolo de Kyoto de la convención marco de las naciones unidas sobre el cambio climático. Vol. 61702. 1998. p. 20.
2. Vollmer MK, Rhee TS, Rigby M, Hofstetter D, Hill M, Schoenenberger F, et al. Modern inhalation anesthetics: Potent greenhouse gases in the global atmosphere. *Geophys Res Lett*. 2015;42(5):1606–11.
3. United Nations Environment Program. The Kigali Amendment to the Montreal Protocol: HFC Phase-down. 28th Meeting of the Parties to the Montreal Protocol, 10-14 October, 2016, Kigali, Rwanda. p. 1–7.
4. Sherman J, Le C, Lamers V, Eckelman M. Life cycle greenhouse gas emissions of anesthetic drugs. *Anesth Analg*. 2012;114(5):1086–90.
5. Brattwall M, Warrén-Stomberg M, Hesselvik F, Jakobsson J. Brief review: Theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia. *Can J Anesth*. 2012;59(8):785–97.
6. de Castro J, Bolfi F, de Carvalho LR, Braz JRC. The temperature and humidity in a low-flow anesthesia workstation with and without a heat and moisture exchanger. *Anesth Analg*. 2011;113(3):534–8.
7. Weinberg L, Story D, Nam J, McNicol L. Pharmacoeconomic of volatile inhalation anaesthesia: an 11-year retrospective analysis. *Anesth Intensive Care*. 2010;38:845–9.
8. Upadya M, Saneesh PJ. Low-flow anaesthesia - underused mode towards “sustainable anaesthesia”. *Indian J Anaesth*. 2018;62(3):166–72.
9. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. 2021.
10. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
11. Ortiz-Moncada M del R. Epidemiología de la Obesidad en España. *Área Medicina Preventiva y Salud Pública Universidad de Alicante*. 2015. p. 1–22.
12. Candia-Arana CA, Acosta-Cardozo EAR. Anestesia cuantitativa continua asistida por computador. Evaluación de un controlador de asa abierta. *Rev Col Anest*. 2001;29(1):43–9.
13. Candia-Arana CA, Acosta-Cardozo EAR. Software “Anestesia Cuantitativa Asistida Por Computador”. Certificado de Registro de Soporte lógico 13-10-254. Dirección Nacional de Derecho de Autor. Colombia. 2003.
14. Candia-Arana CA, Álvarez-Gómez JA, Roca-González J, Fabregat-López J, Dominguez-Serrano N. Predictive performance of an open-loop controller for sevoflurane with minimal fresh gas flow. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(Supplement 44):32.
15. Candia-Arana CA, Castillo-Monzón CG, Álvarez-Gómez JA, Roca-González J, Eslava-Schmalbach JH. Desempeño predictivo y clínico de un dispositivo target-controlled infusion para sevoflurano en una estación de trabajo convencional : correlación farmacocinética del modelo empleado. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2014;42(4):255–64.
16. Heyse B, Proost JH, Hannivoort LN, Eleveld DJ, Luginbühl M, Struys MMRF, et al. A response surface model approach for continuous measures of hypnotic and analgesic effect during sevoflurane-remifentanyl interaction: quantifying the pharmacodynamic shift evoked by stimulation. *Anesthesiology*. 2014;120(6):1390–9.
17. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, et al. Opioid-Volatile Anesthetic Synergy. *Anesthesiology*. 2006;105(2):267–78.
18. Kim J-K, Kim D-K, Lee M-J. Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration during isoflurane, sevoflurane or desflurane anaesthesia. *J Int Med Res*. 2014;42(1):130–7.
19. Pilge S, Kreuzer M, Karatchiviev V, Kochs EF, Malcharek M, Schneider G. Differences between state entropy and bispectral index during analysis of identical electroencephalogram signals: a comparison with two randomised anaesthetic techniques. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(5):354–65.
20. El Hor T, Van Der Linden P, De Hert S, Mélot C, Bidgoli J. Impact of entropy monitoring on volatile anesthetic uptake. *Anesthesiology*. 2013;118(4):868–73.
21. Aimé I, Verroust N, Masson-Lefoll C, Taylor G, Laloë P-A, Liu N, et al. Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? *Anesth Analg*. 2006;103(6):1469–77.
22. Ministerio de Economía y Competitividad Gobierno de España. Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación 2013-2016. <http://www.ciencia.gob.es>. 2013. p. 32.
23. Baker AB. Back to basics. A simplified non-mathematical approach to low flow techniques in anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 1994;22(4):394–5.
24. Foldes FF, Ceravolo AJ, Carpenter SL. The administration of nitrous oxide-oxygen anesthesia in closed systems. *Ann Surg*. 1952;136(6):978–81.

25. Virtue RW. Minimal-flow Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology*. 1974;40(2):196–8.
26. Baum J. Low-flow Anaesthesia: The Theory and Practice of Low Flow, Minimal Flow and Closed System Anaesthesia. Nunn K, editor. Butterworth-Heinemann Ltd; 2001.
27. Vecil M, Stefano CDI, Saltarini M, Monte ADE. Low flow, minimal flow and closed circuit system inhalational anesthesia in modern clinical practice. *Signa Vitae*. 2008;3 Suppl 1:S33–6.
28. Rathgeber J, Kazmaier S, Penack O, Züchner K. Evaluation of heated humidifiers for use on intubated patients: a comparative study of humidifying efficiency, flow resistance, and alarm functions using a lung model. *Intensive Care Med*. 2002;28(6):731–9.
29. International Standards Organization. Medical electrical equipment — Part 2-74: Particular requirements for basic safety and essential performance of respiratory humidifying equipment. ISO 80601-2-74:2017.
30. Kleemann PP. Humidity of anaesthetic gases with respect to low flow anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 1994;22(4):396–408.
31. Bilgi M, Goksu S, Mizrak A, Cevik C, Gul R, Koruk S, et al. Comparison of the effects of low-flow and high-flow inhalational anaesthesia with nitrous oxide and desflurane on mucociliary activity and pulmonary function tests. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(4):279–83.
32. Pungsornruk K, Forbes MP, Hellier C, Bryant M. A renewed call for environmentally responsible anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(6):800–1.
33. Watts N, Adger WN, Agnolucci P, Blackstock J, Byass P, Cai W, et al. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015;386(10006):1861–914.
34. Anstey MHR. Climate change and health - what's the problem? *Global Health*. 2013;9(1):1–5.
35. Campbell M, Pierce JMT. Atmospheric science, anaesthesia, and the environment. *BJA Educ*. 2015;15(4):173–9.
36. Sulbaek Andersen MP, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpichev B, Sander SP. Medical intelligence article: assessing the impact on global climate from general anesthetic gases. *Anesth Analg*. 2012;114(5):1081–5.
37. Sulbaek Andersen MP, Sander SP, Nielsen OJ, Wagner DS, Sanford TJ, Wallington TJ. Inhalation anaesthetics and climate change. *Br J Anaesth*. 2010;105(6):760–6.
38. Ryan SM, Nielsen CJ. Global warming potential of inhaled anesthetics: application to clinical use. *Anesth Analg*. 2010;111(1):92–8.
39. Shine KP. Climate effect of inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth*. 2010;105(6):731–3.
40. Ishizawa Y. Special article: general anesthetic gases and the global environment. *Anesth Analg*. 2011;112(1):213–7.
41. Ryan S, Sherman J. Sustainable anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;114(5):921–3.
42. Sherman JD, Ryan S. Ecological Responsibility in Anesthesia Practice. *Int Anesthesiol Clin*. 2010;48(3):139–51.
43. Yasny JS, White J. Environmental implications of anesthetic gases. *Anesth Prog*. 2012;59(4):154–8.
44. Ang TN, Baroutian S, Young BR, Hyland MM, Taylor M, Burrell R. Adsorptive separation of volatile anaesthetics: A review of current developments. *Sep Purif Technol*. 2019;211:491–503.
45. <https://www.businesswire.com/news/home/>. Blue-Zone Technologies Ltd. Receives Drug Approval From Health Canada for Its Branded Generic DESFLURANE, USP. [Internet]. 20200429005589. 2020 [cited 2021 Feb 2]. p. <https://www.businesswire.com/news/home/20200429005>.
46. Singaravelu S, Barclay P. Automated control of end-tidal inhalation anaesthetic concentration using the GE Aisys Carestation™. *Br J Anaesth*. 2013;110(4):561–6.
47. Carette R, De Wolf AM, Hendrickx JFA. Automated gas control with the Maquet FLOW-i. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(3):341–6.
48. Schober P, Loer SA. An innovative anaesthesia machine: the closed system. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(6):640–4.
49. Gestores-Sanitarios CA. 5º Foro de transformación sanitaria: Las claves de la Sostenibilidad del Sistema Sanitario. *DBS Health*. 2015. p. 1–24.
50. Reyes G. anestésicos inhalados y fármaco-economía. *SCARE Curso farmacoeconomía Unidad 7*. 2010. p. 1–13.
51. Álvarez SL. Práctica anestésica y contención de gastos (Anesthesia and cost containment). *Cir May Amb*. 2013;18(2):73–4.
52. Rinehardt EK, Sivarajan M. Costs and wastes in anesthesia care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(2):221–5.
53. Odin I, Feiss P. Low flow and economics of inhalational anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(3):399–413.

54. Ryksen E, Diedericks B. Calculation of comparative utilisation and cost: a South African perspective on intravenous vs. inhalational anaesthesia for procedures of differing duration. *South African J Anaesth Analg.* 2012;18(6):310–7.
55. Laster MJ, Fang Z, Eger EI. Specific gravities of desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, and sevoflurane. *Anesth Analg.* 1994;78(6):1152–3.
56. Philip JH. Workbook for Gas Man[®] a simulation and teaching tool. 2012. p. 199.
57. Philip JH. Using screen-based simulation of inhaled anaesthetic delivery to improve patient care. *Br J Anaesth.* 2015;115 Suppl(suppl 2):ii89–94.
58. Biro P. Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(8):968–72.
59. Feldman JM. Managing fresh gas flow to reduce environmental contamination. *Anesth Analg.* 2012;114(5):1093–101.
60. Lowe HJ, Ernst EA. *The Quantitative Practice of Anesthesia—Use of closed circuit.* Williams and Wilkins. Baltimore; 1981. 1–249 p.
61. Ekbohm K, Assareh H, Anderson RE, Jakobsson JG. The effects of fresh gas flow on the amount of sevoflurane vaporized during 1 minimum alveolar concentration anaesthesia for day surgery: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(3):290–3.
62. Leelanukrom R, Tuchinda L, Jiamvorakul P, Koomwong A. Desflurane concentrations and consumptions during low flow anesthesia. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(1):64–70.
63. Dehouwer A, Carette R, Ridder S De, Wolf AM De, Hendrickx JFA. Accuracy of inhaled agent usage displays of automated target control anesthesia machines. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(5):539–43.
64. Biro P, Kneschke O, Theusinger OM. Accuracy of calculated volatile agent consumption from fresh gas content. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(5):619–24.
65. Kennedy RR, French RA. The development of a system to guide volatile anaesthetic administration. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(2):182–90.
66. Kennedy RR, French RA. Changing patterns in anesthetic fresh gas flow rates over 5 years in a teaching hospital. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1487–90, table of contents.
67. Nair BG, Peterson GN, Neradilek MB, Newman SF, Huang EY, Schwid HA. Reducing wastage of inhalation anesthetics using real-time decision support to notify of excessive fresh gas flow. *Anesthesiology.* 2013;118(4):874–84.
68. Ryu H-G, Lee J-H, Lee K-K, Gil N-S, Kim CS, Sim S-E, et al. The effect of low fresh gas flow rate on sevoflurane consumption. *Korean J Anesthesiol.* 2011;60(2):75–7.
69. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2021. INSST. Madrid; 2021. p. 1–183.
70. Boiano JM, Steege AL. Precautionary practices for administering anesthetic gases: A survey of physician anesthesiologists, nurse anesthetists and anesthesiologist assistants. *J Occup Environ Hyg.* 2016;13(10):782–93.
71. Belloso DA, Guerra CB, Casas AC, Piñol EG, Pérez FJG, Lancharro PM, et al. Agentes químicos en el ámbito sanitario. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. 2010. p. 17–53.
72. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Límites de Exposición Profesional para agentes Químicos en España 2016. INSHT, editor. INSHT. INSHT; 2016.
73. Instituto de Seguridad y Salud Ocupacional del Seguro Social Alemán. GESTIS International Limit Values [Internet]. <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. [cited 2021 Sep 17].
74. Division of Occupational Health and Safety (DOSH). Waste Anesthetic Gas (WAG) Program Manager. NIH Office of Research Services. 2019. p. 1–17.
75. Paladino MA. La salud del anestesiólogo (Cuarta parte) Riesgos biológicos y ambientales. *Rev Arg Aenst.* 2005;63(4):235–52.
76. Straub JM, Hausdörfer J. Accumulation of acetone in blood during long-term anaesthesia with closed systems. *Br J Anaesth.* 1993;70(3):363–4.
77. Versichelen L, Rolly G, Vermeulen H. Accumulation of foreign gases during closed-system anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1996;76(5):668–72.
78. Nunn G. Low-flow anaesthesia. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2008;8(1):1–4.
79. Morris LE. Closed carbon dioxide filtration revisited. *Anaesth Intensive Care.* 1994;22(4):345–58.
80. Keijzer C, Perez RSGM, Lange JJ De. Compound A and carbon monoxide production from sevoflurane and seven different types of carbon dioxide absorbent in a patient model. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(1):31–7.
81. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. Effect

- of a 3-hour administration. *Anesthesiology*. 1994;80(3):556–65.
82. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of Compound A in Rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*. 1994;80(3):566–73.
 83. Kharasch ED, Hoffman GM, Thorning D, Hankins DC, Kilty CG. Role of the renal cysteine conjugate beta-lyase pathway in inhaled compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(6):1624–33.
 84. Fukuda H, Kawamoto M, Yuge O, Fujii K. A comparison of the effects of prolonged (>10 hour) low-flow sevoflurane, high-flow sevoflurane, and low-flow isoflurane anaesthesia on hepatorenal function in orthopaedic patients. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(2):210–8.
 85. Eger EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1997;84(1):160–8.
 86. Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1996;82(1):173–6.
 87. Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1262–8.
 88. Goldberg ME, Cantillo J, Gratz I, Deal E, Vekeman D, McDougall R, et al. Dose of compound A, not sevoflurane, determines changes in the biochemical markers of renal injury in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 1999;88(2):437–45.
 89. Ebert TJ, Frink EJ, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(3):601–10.
 90. Bito H, Ikeda K. Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans. Effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. *Anesthesiology*. 1994;80(1):71–6.
 91. Eger II EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1997;85(5):1154–63.
 92. Kharasch ED, Frink EJ, Artru A, Michalowski P, Rooke GA, Nogami W. Long-Duration Low-Flow Sevoflurane and Isoflurane Effects on Postoperative Renal and Hepatic Function. *Anesth Analg*. 2001;93(6):1511–20.
 93. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1998;86(3):662–7.
 94. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1997;86(6):1231–7.
 95. Kharasch ED, Frink EJ, Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nogami WM. Assessment of Low-flow Sevoflurane and Isoflurane Effects on Renal Function Using Sensitive Markers of Tubular Toxicity. *Anesthesiology*. 1997;86(6):1238–53.
 96. Groudine SB, Fragen RJ, Kharasch ED, Eisenman TS, Frink EJ, McConnell S. Comparison of renal function following anesthesia with low-flow sevoflurane and isoflurane. *J Clin Anesth*. 1999;11(3):201–7.
 97. Frink EJ, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown BR. Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1064–9.
 98. Conzen PF, Kharasch ED, Czerter SFA, Artru AA, Reichle FM, Michalowski P, et al. Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology*. 2002;97(3):578–84.
 99. Bito H, Ikeda K. Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1994;79(5):946–51.
 100. Higuchi H, Wada H, Usui Y, Goto K, Kanno M, Satoh T. Effects of probenecid on renal function in surgical patients anesthetized with low-flow sevoflurane. *Anesthesiology*. 2001;94(1):21–31.
 101. Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. Comparison of plasma alpha glutathione S-transferase concentrations during and after low-flow sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(10):1226–9.
 102. Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. *Anesth Analg*. 2001;92(3):650–5.

103. Fang ZX, Eger EI. Factors affecting the concentration of compound A resulting from the degradation of sevoflurane by soda lime and Baralyme in a standard anesthetic circuit. *Anesth Analg.* 1995;81(3):564–8.
104. Di Filippo A, Marini F, Pacenti M, Dugheri S, Focardi L, Novelli GP. Sevoflurane low-flow anaesthesia: best strategy to reduce Compound A concentration. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(8):1017–20.
105. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L, Mayer DB. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90(3):683–8.
106. Jin LX, Baillie TA, Davis MR, Kharasch ED. Nephrotoxicity of Sevoflurane Compound A [Fluoromethyl-2,2-Difluoro-1-(Trifluoromethyl)Vinyl Ether] in Rats: Evidence for Glutathione and Cysteine Conjugate Formation and the Role of Renal Cysteine Conjugate β -Lyase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;210(2):498–506.
107. Bito H, Ikeda K. Long-duration, low-flow sevoflurane anesthesia using two carbon dioxide absorbents. Quantification of degradation products in the circuit. *Anesthesiology.* 1994;81(2):340–5.
108. Yamakage M, Yamada S, Chen X, Iwasaki S, Tsujiguchi N, a Namiki. Carbon dioxide absorbents containing potassium hydroxide produce much larger concentrations of compound A from sevoflurane in clinical practice. *Anesth Analg.* 2000;91(1):220–4.
109. Kobayashi S, Bito H, Obata Y, Katoh T, Sato S. Compound A concentration in the circle absorber system during low-flow sevoflurane anesthesia: comparison of Dräger sorb Free[®], Amsorb[®], and Sodasorb II[®]. *J Clin Anesth.* 2003;15(1):33–7.
110. Marini F, Bellugi I, Gambi D, Pacenti M, Dugheri S, Focardi L, et al. Compound A, formaldehyde and methanol concentrations during low-flow sevoflurane anaesthesia: comparison of three carbon dioxide absorbers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(5):625–32.
111. Versichelen L, Bouche MP, Struys M, Van Bocxlaer J, Mortier E, de Leenheer AP, et al. Compound A production from sevoflurane is not less when KOH-free absorbent is used in a closed-circuit lung model system. *Br J Anaesth.* 2001;86(3):345–8.
112. Reichle FM, Conzen P, Czerner S, Gröger G, Peter K. [Low alkali-hydroxide content in soda limes does not lead to reduction of compound A formation from sevoflurane during low-flow anaesthesia]. *Anaesthesist.* 2001;50(3):155–61.
113. Bouche M-PLA, Versichelen LFM, Struys MMRF, Van Bocxlaer JFP, De Leenheer AP, Mortier EP, et al. No compound a formation with Superia during minimal-flow sevoflurane anesthesia: a comparison with Sofnolime. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1680-5.
114. Moriwaki G, Bito H, Ikeda K. Partly exhausted soda lime or soda lime with water added, inhibits the increase in compound A concentration in the circle system during low-flow sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997;79(6):782–6.
115. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of the water content of soda lime on compound A concentration in the anesthesia circuit in sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;88(1):66–71.
116. Bouche MPLA, Versichelen LFM, Struys MMRF, Bocxlaer JFP Van, Leenheer AP De, Mortier EP, et al. No compound A formation with Superia[®] during minimal-flow sevoflurane anesthesia: A comparison with Sofnolime[®]. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1680–5.
117. Yamakage M, Kimura A, Chen X, Tsujiguchi N, Kamada Y, Namiki A. Production of compound A under low-flow anesthesia is affected by type of anesthetic machine. *Can J Anaesth.* 2001;48(5):435–8.
118. AbbVie Inc. ULTANE[®] volatile liquid for inhalation. FDA Reference ID: 4089433. 2017. p. 1–31.
119. AbbVie-Spain. SLU. SEVORANE[®] Líquido volátil para inhalación. Ficha Técnica. AEMPS. Madrid; 2018. p. 1–13.
120. da Silva IRF, Frontera JA. Neurologic complications of acute environmental injuries. *Handbook of Clinical Neurology.* 2017. p. 685–704.
121. Levy RJ. Carbon monoxide and anesthesia-induced neurotoxicity. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;60(1):50–8.
122. Levy RJ. Anesthesia-Related Carbon Monoxide Exposure: Toxicity and Potential Therapy. *Anesth Analg.* 2016;123(3):670–81.
123. Coppens MJ, Versichelen LFM, Rolly G, Mortier EP, Struys MMRF. The mechanisms of carbon monoxide production by inhalational agents. *Anaesthesia.* 2006;61(5):462–8.
124. Middleton V, Van Poznak A, Artusio JF, Smith SM. Carbon monoxide accumulation in closed circle anesthesia systems. *Anesthesiology.* 1965;26(6):715–9.

125. Lentz RE. Carbon monoxide poisoning during anesthesia poses puzzles. *J Clin Monit.* 1995;11(1):66–7.
126. Navarro-Vargas JR, Benítez-Quiroz HJ. El síndrome del lunes por la mañana. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2003;XXXI(3):169–73.
127. Holak EJ, Mei DA, Dunning MB, Gundamraj R, Noseir R, Zhang L, et al. Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown: modeling of exposures under clinical conditions. *Anesth Analg.* 2003;96(3):757–64.
128. Fatheree RS, Leighton BL. Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme-sevoflurane reaction. *Anesthesiology.* 2004;101(2):531–3.
129. Dunning MB, Bretscher LE, Arain SR, Symkowski Y, Woehlck HJ. Sevoflurane Breakdown Produces Flammable Concentrations of Hydrogen. *Anesthesiology.* 2007;106(1):144–8.
130. Baxter PJ, Garton K, Kharasch ED. Mechanistic aspects of carbon monoxide formation from volatile anesthetics. *Anesthesiology.* 1998;89(4):929–41.
131. Fang ZX, Eger EI, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon Monoxide Production from Degradation of Desflurane, Enflurane, Isoflurane, Halothane, and Sevoflurane by Soda Lime and Baralyme Registered Trademark. *Anesth Analg.* 1995;80(6):1187–93.
132. Baxter PJ, Kharasch ED. Rehydration of Desiccated Baralyme Prevents Carbon Monoxide Formation from Desflurane in an Anesthesia Machine. *Anesthesiology.* 1997;86(5):1061–5.
133. The National Institute for Occupational Safety and Health. Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH): Carbon monoxide. [Internet]. CDC-NIOSH Publications and Products. 1994 [cited 2021 Sep 21].
134. Orozco-ibarra M, Pedraza-chaverrí J. Hemo oxigenasa: aspectos básicos y su importancia en el sistema nervioso central. *Arch Neurocién.* 2010;15(1):47–55.
135. Park SY, Chung CJ, Jang JH, Bae JY, Choi SR. The safety and efficacy of minimal-flow desflurane anesthesia during prolonged laparoscopic surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63(6):498–503.
136. Sánchez R, Arboleda G. Mitocondria y muerte celular. *Nova- Publicación científica en ciencias biomédicas.* 2008;6(10):101–236.
137. Cheng Y, Levy RJ. Subclinical carbon monoxide limits apoptosis in the developing brain after isoflurane exposure. *Anesth Analg.* 2014;118(6):1284–92.
138. Shinohara M, Serhan CN. Novel Endogenous Proresolving Molecules:Essential Fatty Acid-Derived and Gaseous Mediators in the Resolution of Inflammation. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(6):655–64.
139. Cheng Y, Mitchell-Flack MJ, Wang A, Levy RJ. Carbon monoxide modulates Cytochrome Oxidase Activity and Oxidative Stress in the Developing Murine Brain During Isoflurane Exposure. *Free Radic Biol Med.* 2015;86:191–9.
140. Levitt DG. Computer Assisted Human Pharmacokinetics : Non-compartmental Deconvolution, Physiologically Based, Intestinal Absorption, Non-Linear. <http://www.pkquest.com/home>; 2017. p. 1–138.
141. Yasuda N, Targ AG, Eger EI. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg.* 1989;69(3):370–3.
142. Enlund M, Wiklund L, Lambert H. A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia.* 2001;56(5):429–32.
143. KETY SS. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev.* 1951;3(1):1–41.
144. Franks NP, Zecharia AY. Sleep and general anesthesia. *Can J Anesth.* 2011;58(2):139–48.
145. Davis NR, Mapleson WW. Structure and quantification of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth.* 1981;53(4):399–405.
146. Mapleson WW. An electric analogue for uptake and exchange of inert gases and other agents. *J Appl Physiol.* 1963;18(2):197–204.
147. Lowe HC. Doses-Regulated Penthrane Anesthesia. Abbott laboratories. 1972.
148. Levitt DG. PKQuest_Java: free, interactive physiologically based pharmacokinetic software package and tutorial. *BMC Res Notes.* 2009;2(1):158.
149. Lerou JGC, Mourisse J. Applying a physiological model to quantify the delay between changes in end-expired concentrations of sevoflurane and bispectral index. *Br J Anaesth.* 2007;99(2):226–36.
150. Lin CY. Uptake of anaesthetic gases and vapours. *Anaesth Intensive Care.* 1994;22(4):363–73.
151. Mapleson WW. Circulation-time models of the uptake of inhaled anaesthetics and data for quantifying them. *Br J Anaesth.* 1973;45(4):319–34.
152. Kennedy RR, French RA, Spencer C. Predictive accuracy of a model of volatile anesthetic uptake. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1616–21.

153. Lerou JG, Booij LH. Model-based administration of inhalation anaesthesia. 1. Developing a system model. *Br J Anaesth*. 2001;86(1):12–28.
154. Connor CW, Philip JH. The Severinghaus square root of time relationship for anesthetic uptake and its implications for the stability of compartmental pharmacokinetics. *Physiol Meas*. 2008;29:685–701.
155. Brody S. *Bioenergetics and Growth*. Vol. 241, Herman Frasch Foundation. New York: Hafner Publishing Company; 1945. 1–1010 p.
156. Bangaari A, Panda NB, Puri GD. A simple method for evaluation of the uptake of isoflurane and its comparison with the square root of time model. *Indian J Anaesth*. 2013;57(3):230–5.
157. Hendrickx JF, Van Zundert AA, De Wolf AM. Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output. *Br J Anaesth*. 1998;81(4):495–501.
158. Levitt DG, Heymsfield SB, Pierson RN, Shapses SA, Kral JG. Physiological models of body composition and human obesity. *Nutr Metab (Lond)*. 2007;4(1):19.
159. Levitt DG, Heymsfield SB, Pierson RN, Shapses SA, Kral JG. Erratum to: Physiological models of body composition and human obesity. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6(1):7.
160. Levitt DG. Heterogeneity of human adipose blood flow. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7(1):1.
161. Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Smith MA. Effect of temperature on the solubility of desflurane, sevoflurane, enflurane and halothane in blood. *Br J Anaesth*. 1997;79(4):517–20.
162. Zhou JX, Liu J. The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesth Analg*. 2001;93(1):234–8.
163. Esper T, Wehner M, Meinecke C-D, Rueffert H. Blood/Gas partition coefficients for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population. *Anesth Analg*. 2015;120(1):45–50.
164. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991;72(3):316–24.
165. Rietbrock S, Wissing H, Kuhn I, Fuhr U. Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: description of a novel method based on routine monitoring data. *Br J Anaesth*. 2000;84(4):437–42.
166. Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S, Fuhr U. Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth*. 2000;84(4):443–9.
167. Hendrickx JFA, Lemmens HJM, Shafer SL. Do distribution volumes and clearances relate to tissue volumes and blood flows? A computer simulation. *BMC Anesthesiol*. 2006;6(1):7.
168. Enlund M, Kietzmann D, Bouillon T, Züchner K, Meineke I. Population pharmacokinetics of sevoflurane in conjunction with the AnaConDa®: Toward target-controlled infusion of volatiles into the breathing system. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(4):553–60.
169. Cortínez LI, Anderson BJ. Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sevoflurane using compartment models in children and adults. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(10):834–40.
170. Struys M, Absalom A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics for routine use of TCI. In: *Refresher Course Lectures, European Society of Anaesthesiology*. Copenhagen, Denmark; 2008. p. 83–9.
171. Jacobs JR. Infusion rate control algorithms for pharmacokinetic model-driven drug infusion devices. *Int Anesthesiol Clin*. 1995;33(3):65–82.
172. Vagts DA, Lockwood GG. The uptake of sevoflurane during anaesthesia. *Anaesthesia*. 1998;53(9):862–6.
173. Mantilla CB. *Molecular and Cellular Mechanisms of Anesthesia*. In: Trentman TL, Faust RJ, editors. *Faust's Anesthesiology Review, 5th Edition*. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 133–5.
174. Hao X, Ou M, Zhang D, Zhao W, Yang Y, Liu J, et al. The Effects of General Anesthetics on Synaptic Transmission. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(10):936–65.
175. Schnider TW, Minto CF, Struys MMRF, Absalom AR. The Safety of Target-Controlled Infusions. *Anesth Analg*. 2016;122(1):79–85.
176. MAYO CW, BICKFORD RG, FAULCONER A. Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery. *J Am Med Assoc*. 1950;144(13):1081–3.
177. SOLTERO DE, FAULCONER A, BICKFORD RG. The clinical application of automatic anesthesia. *Anesthesiology*. 1951;12(5):574–82.
178. Zwart A, Smith NT, Beneken JE. Multiple model approach to uptake and distribution of halothane: the use of an analog computer. *Comput Biomed Res*. 1972;5(3):228–38.
179. Goldberg IS, Mostert JW, Lanzl EF, Lowe HJ. A pharmacokinetic model of closed-circuit inhalation anesthesia. *Ann Biomed Eng*. 1978;6(3):231–49.
180. Spain JA, Ernst EA, Lowe HJ. Computer assisted closed circuit anesthesia. *Anesthesiology*.

- 1980;53(3):S366.
181. Westenskow DR, Jordan WS, Hayes JK. Uptake of enflurane: a study of the variability between patients. *Br J Anaesth.* 1983;55(7):595–601.
182. Chilcoat RT, Lunn JN, Mapleson WW. Computer assistance in the control of depth of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1984;56(12):1417–32.
183. Lampert BA, Hall SM, McClure A, MacKrell TN. Computer-controlled anesthetic delivery system. *South Med J.* 1984;77(8):1001–6.
184. Westenskow DR, Zbinden AM, Thomson DA, Kohler B. Control of end-tidal halothane concentration. Part A: Anaesthesia breathing system and feedback control of gas delivery. *Br J Anaesth.* 1986;58(5):555–62.
185. Westenskow DR, Wallroth CF. Closed-loop control for anesthesia breathing systems. *J Clin Monit.* 1990;6(3):249–56.
186. Neidhardt A. [Programmed injection of liquid volatile anesthetics into the system. A plea for a tightly closed circuit]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1987;6(5):381–4.
187. Loeb RG, Brunner JX, Westenskow DR, Feldman B, Pace NL. The Utah anesthesia workstation. *Anesthesiology.* 1989;70(6):999–1007.
188. Lerou JG, Dirksen R, Beneken Kolmer HH, Booij LH. A system model for closed-circuit inhalation anesthesia. I. Computer study. *Anesthesiology.* 1991;75(2):345–55.
189. Lerou JG, Dirksen R, Beneken Kolmer HH, Booij LH, Borm GF. A system model for closed-circuit inhalation anesthesia. II. Clinical validation. *Anesthesiology.* 1991;75(2):230–7.
190. Lerou JG, Vermeulen PM, Dirksen R, Booij LH, Borm GF. The predictive performance of a system model for enflurane closed-circuit inhalational anesthesia. *Anesthesiology.* 1993;79(5):932–42.
191. Vermeulen PM, Lerou JG, Dirksen R, Booij LH, Borm GF. A system model for halothane closed-circuit anesthesia. Structure considerations and performance evaluation. *Anesthesiology.* 1995;83(3):515–27.
192. Lockwood GG, Chakrabarti MK, Whitwam JG. A computer-controlled closed anaesthetic breathing system. *Anaesthesia.* 1993;48(8):690–3.
193. Lockwood GG, Chakrabarti MK, Whitwam JG. The uptake of isoflurane during anaesthesia. *Anaesthesia.* 1993;48(9):748–52.
194. Devchand D, Chakrabarti MK, Lockwood GG. The uptake of enflurane during anaesthesia. *Anaesthesia.* 1995;50(6):491–5.
195. Walker TJ, Chakrabarti MK, Lockwood GG. Uptake of desflurane during anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996;51(1):33–6.
196. Pal SK, Lockwood GG, White DC. Uptake of isoflurane during prolonged clinical anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001;86(5):645–9.
197. Ross JAS, Wloch RT, White DC, Hawes DW. Servo-controlled closed-circuit anaesthesia: A method for the automatic control of anaesthesia produced by a volatile agent in oxygen. *Br J Anaesth.* 1983;55(11):1053–60.
198. Hofland J, Westerkamp B, Tenbrinck R, Erdmann W, Ruprecht J. Towards Quantitative Totally Closed-Circuit Anesthesia – Development over a 100-year Period. *J Anesth Hist.* 2018;4(1):61.
199. Candia-Arana CA. Anestesia cuantitativa estado actual. Revisión del tema. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2001;XXIX(1):33–41.
200. Struys MMRF, Kalmar AF, De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, et al. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):306–17.
201. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992;20(1):63–94.
202. Candia-Arana CA, Acosta-Cardozo EAR. Registro Territorial de la Propiedad Intelectual, Región de Murcia. N° 08/2013/317 Software: “TCI ANESTESIA INHALATORIA. Versión 2.0”. 15 de abril 2013.
203. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
204. Hendrickx JF, Soetens M, Van der Donck A, Meeuwis H, Smolders F, De Wolf AM. Uptake of desflurane and isoflurane during closed-circuit anesthesia with spontaneous and controlled mechanical ventilation. *Anesth Analg.* 1997;84(2):413–8.
205. Candia-Arana CA, Nieto L. Solicitud de patente de modelo de utilidad “Cámara Refrigerada para Jeringa Infusora.” *Gaceta de la Propiedad Industrial* N° 506 del 30 de Julio de 2001. :522.
206. Candia-Arana CA. ¿Es posible la Anestesia Cuantitativa Asistida por Computador en Pediatría ? In: Jaramillo J, Reyes G, Gómez JM, editors. *Anestesiología Pediátrica.* 1ª. Bogotá: Sociedad Colombiana de anestesiología y Reanimación; 2003. p. 1047–57.

207. Candia-Arana CA, Roca-Gonzalez J. Registro Territorial de la Propiedad Intelectual, Región de Murcia. N° 08/2013/383 Software: TCI SEVOFLURANE Versión 3.0. 7 de mayo 2013.
208. Candia-Arana CA. Controlador de asa abierta para sevoflurano con flujos mínimos guiado por entropía. *Rev Mex Anest.* 2009;32 Supl 1:S177–81.
209. Nickalls RWD, Mapleson WW. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth.* 2003;91(2):170–4.
210. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, et al. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg.* 2010;111(2):368–79.
211. Parra-Higuera CJ. Esquema Práctico para la Anestesia Cuantitativa. *Rev Col Anest.* 1982;10:7–13.
212. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. 2021.
213. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254–66.
214. Malhotra G, Eckmann D. Anesthesia for Bariatric Surgery. 9 Th. Gropper MA, Miller RD, editors. *Miller's Anesthesia*. Elsevier Inc; 2020. p. 1911–28.
215. Després J, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(December):881–7.
216. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Library, editor. Consultation on Obesity (1999 : Geneva, Switzerland). WHO Technical Report Series 894; 2000. 268 p.
217. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity [Internet]. Feingold K, Anawalt B, Boyce A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; Apr 12; 2018.
218. Matei V, Popescu WM. Nutritional Diseases: Obesity and Malnutrition. 7 th. Hines RL, Marchall KE, editors. *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease*. Elsevier Inc; 2018. p. 385–405.
219. Fernandez-Bustamante A, Bucklin BA. Anestesia y Obesidad. 8ª. Barash PG, Cullen B, Stoelting RK, et al, editors. *Anestesia Clínica*. Wolters Kluwer; 2018. p. 2040–66.
220. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 2017;183:57–70.
221. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755–67.
222. Cattano D, Katsiampoura A, Corso RM, Killoran P V, Cai C, Hagberg CA. Predictive factors for difficult mask ventilation in the obese surgical population. *F1000Research.* 2014;3(0):239.
223. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, et al. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1229–36.
224. Eikerman M. Respiratory Concerns in the Obese Patient. Ortiz VE, Wiener-krosnisk J, editors. *Perioperative Anesthetic Care of the Obese Patient*. Informa Healthcare USA.inc; 2010. p. 12–25.
225. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1–17.
226. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Española Cardiol.* 2016;69(6):579–87.
227. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med.* 2018;66(5):1.10-9.
228. Lorenzo A De, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Lorenzo N Di, Renzo L Di. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):681–703.
229. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177175.
230. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71–87.
231. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(5):310–4.
232. Al-Gindan YY, Hankey CR, Govan L, Gallagher D, Heymsfield SB, Lean MEJ. Derivation and validation of simple anthropometric equations to predict adipose tissue mass and total fat mass with MRI as the reference method. *Br J Nutr.* 2015;114(11):1852–67.
233. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991;65(2):105–14.

234. Lean ME, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(1):4–14.
235. Baerdemaeker L De, Margaron M. Best anaesthetic drug strategy for morbidly obese patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):119–28.
236. Pai MP. Drug dosing based on weight and body surface area: mathematical assumptions and limitations in obese adults. *Pharmacotherapy.* 2012;32(9):856–68.
237. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(2):119–33.
238. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the “ideal” body weight equations. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1066–9.
239. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1974;8(11):650–5.
240. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(1):59–74.
241. Nafiu OO, Mills K, Tremper KK. Some Cautionary Tales About Ideal Body Weight Dosing of Anesthetic Medications: It Is Not All That Ideal! *Anesth Analg.* 2018;127(2):586–8.
242. Lemmens HJM. Perioperative pharmacology in morbid obesity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:485–91.
243. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology.* 1993;78(4):657–65.
244. Cortínez LI, De la Fuente N, Eleveld DJ, Oliveros A, Crovari F, Sepulveda P, et al. Performance of propofol target-controlled infusion models in the obese: pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg.* 2014;119(2):302–10.
245. Lancker P Van, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, Kock M De, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients. *Anaesthesia.* 2011;66(8):721–5.
246. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051–65.
247. Holford NHG, Anderson BJ. Allometric size: The scientific theory and extension to normal fat mass. *Eur J Pharm Sci.* 2017;109S(May):S59–64.
248. Cortínez LI, Anderson BJ. Advances in pharmacokinetic modeling: target controlled infusions in the obese. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(4):415–22.
249. Redlarski G, Palkowski A, Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity. *Sci Rep.* 2016;6:27966.
250. Anderson BJ, Holford NHG. What is the best size predictor for dose in the obese child? *Paediatr Anaesth.* 2017;27(12):1176–84.
251. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia.* 1932;6(11):315–53.
252. go.drugbank.com. Sevoflurane [Internet]. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01236#BE0000218>. 2021 [cited 2021 Aug 15]. p. 6.
253. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11(6):1–19.
254. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(3):275–85.
255. Pearsall MF, Feldman JM. When does apparatus dead space matter for the pediatric patient? *Anesth Analg.* 2014;118(4):776–80.
256. Kralingen S Van, Diepstraten J, Garde EMW Van De, Lely AJ Van Der, Dongen EPA Van, Ramshorst B Van, et al. Comparative evaluation of propofol 350 and 200mg for induction of anaesthesia in morbidly obese patients: A randomized double-blind pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(6):572–4.
257. Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJM. Lean Body Weight Scalar for the Anesthetic Induction Dose of Propofol in Morbidly Obese Subjects. *Anesth Analg.* 2011;113(1):57–62.
258. Subramani Y, Riad W, Chung F, Wong J. Optimal propofol induction dose in morbidly obese patients: A randomized controlled trial comparing the bispectral index and lean body weight scalar. *Can J Anesth Can d’anesthésie.* 2017;64(5):471–9.
259. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical Pharmacokinetics of Alfentanil, Fentanyl and Sufentanil. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(4):275–92.

260. Gupta DK, Krejcie TC, Avram MJ. Pharmacokinetics of opioids. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic Pharmacology*. 2 th. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 509–30.
261. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology*. 1990;73(6):1091–102.
262. Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight (“pharmacokinetic mass”). *Anesthesiology*. 2004;101(3):603–13.
263. Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanil or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14(4):498–503.
264. De Baerdemaeker LEC, Jacobs S, Den Blauwen NMM, Pattyn P, Herregods LLG, Mortier EP, et al. Postoperative results after desflurane or sevoflurane combined with remifentanil in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2006;16(6):728–33.
265. Johnson KB, Syroid ND, Gupta DK, Manyam SC, Pace NL, LaPierre CD, et al. An evaluation of remifentanil-sevoflurane response surface models in patients emerging from anesthesia: model improvement using effect-site sevoflurane concentrations. *Anesth Analg*. 2010;111(2):387–94.
266. Tams C, Syroid N, Vasilopoulos T, Johnson K. Optimizing intraoperative administration of propofol, remifentanil, and fentanyl through pharmacokinetic and pharmacodynamic simulations to increase the postoperative duration of analgesia. *J Clin Monit Comput*. 2019;33(6):959–71.
267. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10–23.
268. James WPT. Research on obesity. *Nutr Bull*. 1977;4(3):187–90.
269. La Colla L, Albertin A, La Colla G. Pharmacokinetic model-driven remifentanil administration in the morbidly obese: the “critical weight” and the “fictitious height”, a possible solution to an unsolved problem? *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(6):397–8.
270. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Porta A, Aldegheri G, Di Candia D, et al. Predictive performance of the “Minto” remifentanil pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing from a new method for calculating lean body mass. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(2):131–9.
271. Fink H, Blobner M, Jaevendra-Martin JA. Neuromuscular Blocking Drugs. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic Pharmacology*. 2 th. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 608–38.
272. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The Pharmacodynamic Effects of Rocuronium When Dosed According to Real Body Weight or Ideal Body Weight in Morbidly Obese Patients. *Anesth Analg*. 2004;99(4):1086–9.
273. Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT, Claudius C, Sørensen AM, Viby-Mogensen J, et al. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg*. 2009;109(3):787–92.
274. Sakızçı-Uyar B, Çelik S, Postacı A, Bayraktar Y, Dikmen B, Özkoçak-Turan I, et al. Comparison of the effect of rocuronium dosing based on corrected or lean body weight on rapid sequence induction and neuromuscular blockade duration in obese female patients. *Saudi Med J*. 2016;37(1):60–5.
275. Gaszynski TM, Szewczyk T. Rocuronium for rapid sequence induction in morbidly obese patients: a prospective study for evaluation of intubation conditions after administration 1.2 mg kg⁻¹ ideal body weight of rocuronium. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(8):609–10.
276. Murcia Salud. Hospital General Universitario Santa Lucía Cartagena-España [Internet]. Datos generales del centro. 2016 [cited 2016 Oct 26]. p. 2.
277. (AMM) WMA-WMA. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *World Med Assoc Inc*. 2013;310(20):1–8.
278. Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth Analg*. 2010;110(2):570–80.
279. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995. p. 1–452.
280. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239–43.
281. Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental analysis. Reisfeld B, Mayeno A, editors. *Methods Mol Biol*. 2012;929:377–89.
282. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*.

- 2010;99(3):306–14.
283. Matsuura T, Oda Y, Tanaka K, Mori T, Nishikawa K, Asada A. Advance of age decreases the minimum alveolar concentrations of isoflurane and sevoflurane for maintaining bispectral index below 50. *Br J Anaesth.* 2009;102(3):331–5.
284. Kennedy RR, Minto C, Seethepalli A. Effect-site half-time for burst suppression is longer than for hypnosis during anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 2008;100(1):72–7.
285. Soehle M, Ellerkmann RK, Grube M, Med C. Comparison between Bispectral Index and Patient State Index as Measures of the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. *Anesthesiology.* 2008;109(5):799–805.
286. Enekvist B, Bodelsson M, Stureson LW, Johansson A. Larger tidal volume increases sevoflurane uptake in blood: a randomized clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(9):1111–6.
287. Yang LPH, Keam SJ. Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. *Drugs.* 2009;69(7):919–42.
288. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2010;34(5):791–9.
289. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg.* 1997;85(3):681–6.
290. Lockwood G. Theoretical context-sensitive elimination times for inhalation anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2010;104(5):648–55.
291. Torri G, Casati A, Albertin A, Comotti L, Bignami E, Scarioni M, et al. Randomized Comparison of Isoflurane and Sevoflurane for Laparoscopic Gastric Banding in Morbidly Obese Patients. *J Clin Anesth.* 2001;8180(01):565–70.
292. Casati A, Marchetti C, Spreafico E, Mamo D. Effects of obesity on wash-in and wash-out kinetics of sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(3):243–5.
293. Cortínez LI, Gambús P, Trocóniz IF, Echevarría G, Muñoz HR. Obesity does not influence the onset and offset of sevoflurane effect as measured by the hysteresis between sevoflurane concentration and bispectral index. *Anesth Analg.* 2011;113(1):70–6.
294. Pal D, Walton ME, Lipinski WJ, Koch LG, Lydic R, Britton SL, et al. Determination of minimum alveolar concentration for isoflurane and sevoflurane in a rodent model of human metabolic syndrome. *Anesth Analg.* 2012;114(2):297–302.
295. Zeidan A, Mazoit JX. Minimal alveolar concentration of sevoflurane for maintaining bispectral index below 50 in morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(4):474–9.
296. Weber J, Schmidt J, Wirth S, Schumann S, Philip JH, Eberhart LHJ. Context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics in obese patients explored with Gas Man®. *J Clin Monit Comput.* 2021;35(2):343–54.
297. Liu F, Cherg Y, Chen S, Su Y, Huang S-Y, Lo P-H, et al. Postoperative recovery after anesthesia in morbidly obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2015;62(8):907–17.
298. Singh PM, Borle A, McGavin J, Trikha A, Sinha A. Comparison of the Recovery Profile between Desflurane and Sevoflurane in Patients Undergoing Bariatric Surgery—a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg.* 2017;27(11):3031–9.
299. Sudré ECM, de Batista PR, Castiglia YMM. Longer Immediate Recovery Time After Anesthesia Increases Risk of Respiratory Complications After Laparotomy for Bariatric Surgery: a Randomized Clinical Trial and a Cohort Study. *Obes Surg.* 2015;25(11):2205–12.
300. Epstein RH, Dexter F, Brull SJ. Cohort study of cases with prolonged tracheal extubation times to examine the relationship with duration of workday. *Can J Anaesth.* 2013;60(11):1070–6.
301. Tsai A, Schumann R. Morbid obesity and perioperative complications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):103–8.
302. Bazarro S, Ball L, Pelosi P. Perioperative management of obese patient. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(6):560–7.
303. Vannucci A, Riordan IR, Prifti K, Sebastiani A, Helsten DL, Lander DP, et al. Prolonged time to extubation after general anaesthesia is associated with early escalation of care: A retrospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(5):494–504.
304. Lucangelo U, Garufi G, Marras E, Ferluga M, Turchet F, Bernabè F, et al. End-tidal versus manually-controlled low-flow anaesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2014;28(2):117–21.
305. Cork RC, Vaughan RW, Bentley JB. General anesthesia for morbidly obese patients—an examination of postoperative outcomes. *Anesthesiology.* 1981;54(4):310–3.
306. Strum EM, Szenohradzki J, Kaufman WA, Anthonie GJ, Manz IL, Lumb PD. Emergence and recovery

- characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1848–53, table of contents.
307. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Mangano A. Faster wash-out and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. *Br J Anaesth*. 2007;99(3):353–8.
308. Bilotta F, Doronzio A, Cuzzone V, Caramia R, Rosa G, PINOCCHIO Study Group. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21(3):207–13.
309. Vallejo MC, Sah N, Phelps AL, O'Donnell J, Romeo RC. Desflurane versus sevoflurane for laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *J Clin Anesth*. 2007;19(1):3–8.
310. De Baerdemaeker LEC, Struys MMRF, Jacobs S, Den Blauwen NMM, Bossuyt GRPJ, Pattyn P, et al. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an “inhalation bolus” technique. *Br J Anaesth*. 2003;91(5):638–50.
311. Moustafa AAM, Abdelazim IA. Impact of obesity on recovery and pulmonary functions of obese women undergoing major abdominal gynecological surgeries. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(3):333–9.
312. Arain SR, Barth CD, Shankar H, Ebert TJ. Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: sevoflurane or desflurane. *J Clin Anesth*. 2005;17(6):413–9.
313. Lemmens HJM, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight--a new formula. *Obes Surg*. 2005;15(7):1082–3.
314. Chung HS. Awareness and recall during general anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(5):339–45.
315. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*. 2013;68(5):512–22.
316. Lobo SA, Ojeda J, Dua A, Singh K, Lopez J. Minimum Alveolar Concentration. *StatPearls*. 2021.
317. Kaskinoro K, Maksimow A, Långsjö J, Aantaa R, Jääskeläinen S, Kaisti K, et al. Wide inter-individual variability of bispectral index and spectral entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane. *Br J Anaesth*. 2011;107(4):573–80.
318. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O’Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg*. 2022;46(4):729–51.
319. Palsen S, Wu A, Beutler SS, Gimlich R, Yang HK, Urman RD. Investigation of intraoperative dosing patterns of neuromuscular blocking agents. *J Clin Monit Comput*. 2019;33(3):455–62.
320. Couto M, Couto JG, Nunes CS, Vide S, Amorim P, Mendes J. Systematic Review on Rocuronium Continuous Infusion for Deep Neuromuscular Blockade. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(1):64–72.
321. Paul M, Fokt RM, Kindler CH, Dipp NCJ, Yost CS. Characterization of the interactions between volatile anesthetics and neuromuscular blockers at the muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg*. 2002;95(2):362–7, table of contents.
322. Amin AM, Mohammad MY, Ibrahim MF. Comparative study of neuromuscular blocking and hemodynamic effects of rocuronium and cisatracurium under sevoflurane or total intravenous anesthesia. *Middle East J Anaesthesiol*. 2009;20(1):39–51.
323. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998;45(6):526–32.
324. Ekman A, Stålberg E, Sundman E, Eriksson LI, Brudin L, Sandin R. The effect of neuromuscular block and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2007;105(3):688–95.
325. Xing Y, Xu D, Xu Y, Chen L, Wang H, Li S. Effects of Neuromuscular Blockages on Entropy Monitoring During Sevoflurane Anesthesia. *Med Sci Monit*. 2019;25:8610–7.
326. Golembiewski J. Economic considerations in the use of inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(8 Suppl 4):S9–12.
327. Lockwood G. Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 385–96.
328. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk

- factors. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):549–59.
329. Oliveira AG. *Biostatistics Decoded*. 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd, editor. Oxford: Wiley; 2020. 363–412 p.
330. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(2):154–61.
331. Gaszyński T, Wiczorek A. A comparison of BIS recordings during propofol-based total intravenous anaesthesia and sevoflurane-based inhalational anaesthesia in obese patients. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(4):239–47.
332. Chhabra A, Subramaniam R, Srivastava A, Prabhakar H, Kalaivani M, Paranjape S. Spectral entropy monitoring for adults and children undergoing general anaesthesia. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;3(3):CD010135.
333. Wu Y-M, Su Y-H, Huang S-Y, Lo P-H, Chen J-T, Chang H-C, et al. Recovery Profiles of Sevoflurane and Desflurane with or without M-Entropy Guidance in Obese Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021;11(1).
334. Chen J-T, Wu Y-M, Tiong T-Y, Cata JP, Kuo K-T, Li C-C, et al. Spectral Entropy Monitoring Accelerates the Emergence from Sevoflurane Anesthesia in Thoracic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2022;11(6).
335. Kreuzer M, Zanner R, Pilge S, Paprotny S, Kochs EF, Schneider G. Time delay of monitors of the hypnotic component of anesthesia: analysis of state entropy and index of consciousness. *Anesth Analg*. 2012;115(2):315–9.
336. Obert DP, Schweizer C, Zinn S, Kratzer S, Hight D, Sleigh J, et al. The influence of age on EEG-based anaesthesia indices. *J Clin Anesth*. 2021;73:110325.
337. Epstein RH, Maga JM, Mahla ME, Schwenk ES, Bloom MJ. Prevalence of discordant elevations of state entropy and bispectral index in patients at amnestic sevoflurane concentrations: a historical cohort study. *Can J Anaesth*. 2018;65(5):512–21.
338. Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1996;76(2):179–85.
339. Cortínez LI, Trocóniz IF, Fuentes R, Gambús P, Hsu Y-W, Altermatt F, et al. The influence of age on the dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations and bispectral index. *Anesth Analg*. 2008;107(5):1566–72.
340. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, et al. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl:i46–57.
341. Ni K, Cooter M, Gupta DK, Thomas J, Hopkins TJ, Miller TE, et al. Paradox of age: older patients receive higher age-adjusted minimum alveolar concentration fractions of volatile anaesthetics yet display higher bispectral index values. *Br J Anaesth*. 2019;123(3):288–97.
342. Kreuzer M, Stern MA, Hight D, Berger S, Schneider G, Sleigh JW, et al. Spectral and Entropic Features Are Altered by Age in the Electroencephalogram in Patients under Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiology*. 2020;132(5):1003–16.
343. Saraiva RA, Lunn JN, Mapleson WW, Willis BA, France JM. Adiposity and the pharmacokinetics of halothane. The effect of adiposity on the maintenance of and recovery from halothane anaesthesia. *Anaesthesia*. 1977;32(3):240–6.
344. Strum DP, Eger EI, Unadkat JD, Johnson BH, Carpenter RL. Age affects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. *Anesth Analg*. 1991;73(3):310–8.
345. Heilman KM, Nadeau SE. *Cognitive Changes and the Aging Brain*. Heilman KM, Nadeau SE, editors. *Cognitive Changes and the Aging Brain*. Cambridge University Press; 2019.
346. Bautin AE, Siganevich A V, Malaya EY, Khomenko EA, Gordeev ML, Solntsev VN. Correlation of cardiac output and sevoflurane required to maintain anesthetic depth targeted with entropy index. *Ann Card Anaesth*. 2014;17(1):4–7.
347. Diepstraten J, Chidambaran V, Sadhasivam S, van Oud-Alblas HJB, Inge T, van Ramshorst B, et al. An integrated population pharmacokinetic meta-analysis of propofol in morbidly obese and nonobese adults, adolescents, and children. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2(9):e73.
348. Mawhinney LJ, Mavourakh D, Lewis MC. Gender-specific differences in the central nervous system's response to anesthesia. *Transl Stroke Res*. 2013;4(4):462–75.
349. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(3):241–59.
350. Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K. Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. *Br J Anaesth*. 1994;73(3):322–5.

351. Joe HB, Kim JY, Kwak HJ, Oh SE, Lee SY, Park SY. Effect of sex differences in remifentanil requirements for the insertion of a laryngeal mask airway during propofol anesthesia: A prospective randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e5032.
352. Soh S, Park WK, Kang SW, Lee BR, Lee JR. Sex differences in remifentanil requirements for preventing cough during anesthetic emergence. *Yonsei Med J*. 2014;55(3):807–14.
353. Lee SY, Jeong YY, Lee BH, Kim JE. Sex-related differences in effect-site concentration of remifentanil for preventing anesthetic emergence cough in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2018;13:81–9.
354. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(11):529–47.
355. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):832–9.
356. NAP5. Accidental Awareness during General Anaesthesia in the United Kingdom and Ireland. Report and findings. 2014th ed. Pandit JJ, Cook TM, editors. London: The Royal College of anaesthetists and the association of anaesthetists of great Britain and Ireland; 2014. 1–270 p.
357. Snitker S. Use of body fatness cutoff points. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):1057.
358. Gába A, Příkladová M. Diagnostic performance of body mass index to identify adiposity in women. *Eur J Clin Nutr*. 2015;70(8):898–903.
359. Patel K, Kirkpatrick CMJ. Pharmacokinetic concepts revisited—basic and applied. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(12):1983–90.
360. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: Pharmacokinetic considerations. Vol. 17, *Journal of Clinical Anesthesia*. 2005. p. 134–45.
361. Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1018–21.
362. Schindler E, Hempelmann G. [Perfusion and metabolism of liver and splanchnic nerve area under sevoflurane anesthesia]. *Anaesthesist*. 1998;47 Suppl 1:S19–23.
363. Lemmens HJM, Saidman LJ, Eger EI, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg*. 2008;107(6):1864–70.
364. Eleveld DJ, Proost JH, Cortínez LI, Absalom AR, Struys MMRF. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg*. 2014;118(6):1221–37.
365. Öterkuş M, Dönmez İ, Nadir AH, Rencüzoğulları İ, Karabağ Y, Binnetoğlu K. The effect of low flow anesthesia on hemodynamic and peripheral oxygenation parameters in obesity surgery. *Saudi Med J*. 2021;42(3):264–9.
366. Akbas S, Ozkan AS. Comparison of effects of low-flow and normal-flow anesthesia on cerebral oxygenation and bispectral index in morbidly obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective, randomized clinical trial. *Wideochirurgia i inne Tech maloinwazyjne = Videosurgery other miniinvasive Tech*. 2019;14(1):19–26.
367. Kennedy RR. Seeing the wood for the trees: Insights into reducing inhalational agent consumption. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(7):861–2.
368. Lucangelo U, Ajčević M, Accardo A, Borelli M, Peratoner A, Comuzzi L, et al. FLOW-i ventilator performance in the presence of a circle system leak. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(2):273–80.
369. Nightingale P. Accidental awareness under general anaesthesia in the United Kingdom and Ireland. *J R Coll Physicians Edinb*. 2014;44(4):289–90.
370. Pandit JJ, Cook TM. Appropriate dosing of lipid-soluble anaesthetics in obese patients: NAP5 recommendations. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):141–2.
371. de Hoogd S, Väitalo PAJ, Dahan A, van Kralingen S, Coughtrie MMW, van Dongen EPA, et al. Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide, and Morphine-6-Glucuronide. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(12):1577–87.
372. Katoh T, Suguro Y, Kimura T, Ikeda K. Cerebral awakening concentration of sevoflurane and isoflurane predicted during slow and fast alveolar washout. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1012–7.
373. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):1083–9.



ANEXOS

8.1. Informes del Comité Ético de Investigación Clínica



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud:

CERTIFICA:

Que este CEIC, en su reunión celebrada el día 07 de mayo de 2014 ha revisado la documentación presentada para la realización del proyecto de investigación:

Cod.: **n-pr**

TÍTULO: Evaluación del desempeño de un dispositivo TCI para sevofluorano en pacientes con obesidad mórbida.

Promotor: n-pr

Investigador/es ámbito de tutela Área II: D. Cesar Augusto Candia Arana, Servicio de Anestesiología del HGUSL.

Tras verificar en la documentación presentada y en base a las Directrices de estudios observacional, este comité **da su visto bueno y lo pone en conocimiento de la autoridad pertinente.**

Lo que firmo en Cartagena, a 07 de mayo de 2014

 Edo. D^a Laly Gómez Sannicolás



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud:

CERTIFICA:

Que este CEIC, en su reunión celebrada el día 30 de octubre de 2018 ha revisado la documentación presentada para la realización de la **enmienda 2** (cambio de título) al proyecto de investigación con título original: "Evaluación del desempeño de un dispositivo TCI para Sevoflurano en pacientes con obesidad mórbida" cuyo título fue modificado y aprobado en la **enmienda 1** "¿Son iguales los tiempos de extubación con Sevoflurano en población obesa y no obesa? Importancia de la entropía en la anestesia balanceada empleando un dispositivo tci para Sevoflurano: reducción del consumo y ausencia de despertar intraoperatorio"

Cod.: **n-pr** Promotor: n-pr

TÍTULO DEFINITIVO: "Tiempos de extubación y análisis farmacocinético no compartimental en pacientes obesos y no obesos anestesiados con un dispositivo controlado por objetivo para Sevoflurano"

Investigador/es ámbito de tutela Área II: D. Cesar Augusto Candia Arana, Servicio de Anestesiología del HGUSL.

Tras verificar en la documentación presentada y en base a las Directrices de estudios observacional, este comité **da su visto bueno y lo pone en conocimiento de la autoridad pertinente.**



Lo que firmo en Cartagena, a 30 de octubre de 2018

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás



8.2. Consentimiento informado

EVALUACION DE UN “DISPOSITIVO TCI PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ANESTESIA GENERAL INHALATORIA CON SEVOFLUORANO”.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Invitación a participar en el estudio.

La administración de anestesia general que puede ser requerida para la realización de su intervención quirúrgica.....

Puede usted necesitar en cualquier momento el empleo de gases anestésicos, uno de ellos y ampliamente conocido y usado desde los años 90 es el SEVOFLURANO. Este medicamento se administra exclusivamente por *médicos especialistas en anestesiología y reanimación* usando *vaporizadores* específicos incorporados en la máquina de anestesia. Este equipo permite administrar al paciente las concentraciones necesarias para mantener un nivel adecuado de profundidad anestésica y es monitorizado con un analizador de gases en forma continua durante todo el acto anestésico. Como este proceso de captación del anestésico por parte del paciente puede requerir reducciones o incrementos en las dosis administradas de SEVOFLUORANO, con el fin de evitar sobredosificación o infra dosificación, es necesario realizar modificaciones frecuentemente sobre el vaporizador principalmente durante la primera hora.

La Anestesiología es una especialidad médica en constante evolución. Este perfeccionamiento hace que ingresen nuevos equipos que mejoran la administración de los fármacos a los pacientes y reducen el riesgo de exposición crónica al personal del quirófano. Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el cual debemos contar con su consentimiento si decide en forma voluntaria colaborar con el mismo.

Este estudio ha sido aprobado por el *Comité Ético de Investigación Clínica* del Complejo Hospitalario Universitario “Sta Lucía/Rosell”.

Si usted va a ser sometido a anestesia general con gases, se le va asegurar la vía aérea con un tubo orotraqueal y a través de él recibirá oxígeno y SEVOFLURANO. El Dispositivo a emplear y evaluar para la administración del anestésico inhalado es el **TCI de Sevoflurano®**

¿Qué es el TCI de Sevoflurano®?

Es un dispositivo electrónico conformado por un ordenador que mediante el software TCI SEVOFLURANE © versión 3.0, controla una *jeringa infusora volumétrica* de alta precisión, la cual inyecta segundo a segundo los mililitros del agente inhalatorio en el circuito respiratorio de la máquina de anestesia y mantiene estable las concentraciones del SEVOFLURANO con mínimas modificaciones y oscilaciones dado que ajusta sus

cálculos considerando las características del paciente (edad , sexo, peso y talla) y del circuito de la máquina de anestesia empleada. Se ha desarrollado a partir de los estudios de captación publicados del sevofluorano. Su primera evaluación se publicó en el 2001 y desde entonces se ha empleado en varios estudios.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El estudio pretende evaluar el desempeño del TCI de SEVO en la población general de nuestro hospital incluyendo pacientes con índice de masa corporal mayor de 30.

Beneficio Potencial.

Su participación permitirá confirmar los beneficios de esta técnica, que ha demostrado optimizar el uso apropiado del sevofluorano a dosis mínimas y con la misma efectividad, lo que permitirá crear certeza para implementar su uso.

Información adicional

Su médico anesthesiólogo estará siempre disponible para responder cualquier pregunta que pueda tener en relación con este estudio.

Por todo ello le pedimos su colaboración, siendo necesario que de usted su **Consentimiento informado**, firmando el presente documento.

Cartagena a.....de.....del 201

Paciente:.....DNI.....

Médico responsable: Dr. César Augusto Candia Arana.....

Colegiado: 3007024

Revocación del consentimiento:

Yo,.....con DNI....., revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha ____/____/____, y expreso mi deseo de no ser incluido en el estudio.

Firmado:..... fecha ____/____/____.