

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía y sus especialidades



**ESTUDIO DE TOXICIDAD HEPÁTICA Y RENAL
CAUSADA POR LA ADMINISTRACIÓN DE
SEVOFLURANO 2,5% DURANTE
PROCEDIMIENTOS SEDATIVOS DE LARGA
DURACIÓN EN MODELO ANIMAL.**

Memoria presentada para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía por:

Lucía Gallego Ligorit

Directores:

Dra. Marina Soro Domingo
Prof. Francisco Javier Belda Nácher

Valencia. Agosto de 2012.

MARINA SORO DOMINGO, Doctora en Medicina y Cirugía,

FRANCISCO JAVIER BELDA NÁCHER, Profesor Asociado de Anestesiología
del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por Dña. Lucía Gallego Ligorit, con el tema “Estudio de toxicidad Hepática y Renal causada por la administración de Sevoflurano 2,5% durante procedimientos sedativos de larga duración en modelo animal” ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia, a 10 de septiembre de dos mil doce.

AGRADECIMIENTOS.

A la Dra. Marina Soro, por su tiempo y por todo lo que me ha enseñado. Por dirigirme durante todos estos años y por quererme también. Por elegirme para este proyecto, su proyecto.

Al Profesor Fco. Javier Belda. Gracias porque contigo tengo un objetivo marcado. Llegar a ser como tú o, al menos, intentarlo. Por haberme apoyado y seguir haciéndolo cada día.

Gracias Vida. Por vivirme y vivirla conmigo. Por compartirme, apoyarme y ayudarme. Por acompañarme durante todo este tiempo. Por quererme vivir. Gracias a mis otras pequeñas vidas.

Gracias a mis padres, Mercedes y Manuel, porque soy lo que fueron y, de alguna manera, aspiro a ser los que son. Grandes y buenas personas.

Este proyecto no se habría podido llevar a cabo sin un equipo. Un grupo de personas con las que he pasado días y noches trabajando. Compañeros que son tan dueños como yo de este trabajo.

A Inmaculada Noguera y Ana Díaz, veterinarias de la Fundación de Investigación. Por su ayuda incondicional y por transmitirme su experiencia y conocimientos.

A la Dra. Ana Alvariño, por su trabajo en el análisis de las muestras obtenidas en el estudio. Por su paciencia.

Gracias, finalmente, al Dr. Enrique Bernal Delgado, Jefe de la Unidad de Investigación en Servicios de Salud del Instituto Aragonés de Ciencias de la

Salud. Gracias a él la estadística resultó un mundo apasionante y mucho más sencilla. Algo al servicio del investigador y no a la inversa.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	17
I.1. Sedación en las Unidades de Cuidados Críticos. Sedación intravenosa	17
I.2. Alternativa a la sedación intravenosa: Sedación inhalatoria	37
I.2.1. Agentes Inhalatorios.	38
I.2.2. Ventajas de los Anestésicos Inhalatorios utilizados como agentes sedantes en las Unidades de Cuidados Críticos.	40
I.2.3. Experiencia de la utilización de los Anestésicos Inhalatorios como agentes sedantes en las Unidades de Cuidados Críticos.	45
I.2.4. Elección del Agente Inhalatorio para la Sedación en las Unidades de Cuidados Críticos.	48
I.2.5. Desventaja de la Sedación con Anestésicos Inhalatorios en las Unidades de Cuidados Críticos.	50
I.3. Administración del agente inhalatorio por medio del dispositivo AnaConDa®	51
I.4. Antecedentes de sedación con sevoflurano en las UCC, mediante el dispositivo AnaConDa®	57
I.5. Toxicidad del Sevoflurano	61
I.5.1. Metabolización del Sevoflurano.....	61
I.5.2. Ión fluoruro elevado en sangre. Nefrotoxicidad.	62
I.5.3. Hepatotoxicidad y Anestésicos Inhalatorios.	76
I.6. Resumen y Justificación del trabajo actual	81
II. HIPÓTESIS	83

III. OBJETIVOS.....	85
III.1. Objetivo Principal.....	85
III.2. Objetivos Secundarios.....	85
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	87
IV.1. Centro de Investigación y financiación.....	87
IV.2. Legislación en el ámbito de la Experimentación Animal.....	87
IV.3. Diseño del Estudio.....	88
IV.4. Sujetos y Grupos de Estudio.....	89
IV.5. Aleatorización y Método de control de sesgos.....	91
IV.6. Protocolo Experimental.....	93
IV.6.1. Manejo anestésico, mantenimiento de la sedación y analgesia.....	93
IV.6.2. Manejo ventilatorio.....	96
IV.6.3. Cateterizaciones Vasculares.....	97
IV.6.4. Manejo Hemodinámico.....	97
IV.6.5. Manejo de la Hipertermia Maligna.....	98
IV.6.6. Nutrición parenteral y Corrección de la Hiperglucemia.....	99
IV.6.7. Tratamientos profilácticos.....	100
IV.6.8. Cuidados generales.....	101
IV.7. Variables del Estudio.....	101
IV.7.1. Niveles de Fluoruros plasmáticos.....	101
IV.7.2. Marcadores bioquímicos de función y lesión renal.....	102
IV.7.3. Marcadores bioquímicos de función y lesión hepática.....	103
IV.7.4. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos.....	105
IV.7.5. Tiempos de las determinaciones de las distintas variables.....	107
IV.8. Finalización de la Experiencia.....	109

IV.9. Análisis de Datos.....	110
V. RESULTADOS.....	113
V.1. Sujetos, Grupos de Estudio y Calidad de Sedación.....	113
V.2. Resultados de Supervivencia.....	115
V.3. Características Basales.....	117
V.3.1. Niveles de Fluoruros Plasmáticos.....	117
V.3.2. Parámetros de Función Renal.....	117
V.3.3. Parámetros de Función Hepática.....	118
V.3.4. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos.....	119
V.4. Fase de Sedación.....	123
V.4.1. Estudio descriptivo del grupo de animales sedados con Propofol.....	123
V.4.2. Estudio descriptivo del grupo de animales sedados con Sevoflurano.....	131
V.4.3. Estudio comparativo entre los grupos de animales sedados con Propofol y Sevoflurano.....	139
VI. DISCUSIÓN.....	157
VI.1. Control Basal.....	159
VI.2. Diseño del Estudio y Modelo Experimental.....	161
VI.3. Fluoruros Plasmáticos y Función Renal.....	165
VI.4. Mantenimiento de la Función Hepática.....	177
IV.5. Efecto de los fármacos a nivel Hemodinámico.....	181
VI.6. Efecto de los fármacos a nivel Respiratorio.....	185
VI.7. Limitaciones del Estudio.....	189
VII. CONCLUSIONES.....	193
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	195

PRINCIPALES ABREVIATURAS.

- $\mu\text{mol/L}$ = Micromoles por litro.
- AAT = Aspartato aminotransferasa.
- ABE = Exceso de bases.
- ACD = AnaConDa[®].
- α -GST = α -glutation-S-transferasa.
- AI = Agentes Inhalatorios/Anestésicos Inhalatorios.
- ANOVA = Análisis de la varianza.
- BIS = Índice biespectral.
- CA = Contenido alveolar de anestésico.
- Ca = Contenido arterial de oxígeno.
- CAM = Concentración Alveolar Mínima.
- CK = Creatina quinasa.
- CrCl = Aclaramiento de creatinina.
- CPK = Creatina fosfoquinasa.
- CRF = Capacidad residual funcional.
- DS = Desviación estándar o típica.
- dyn = dinas.
- ELWI = Índice de agua pulmonar extravascular.
- Et/End-tidal = AI final de la espiración.
- F⁻ = Flúor.
- F = Unidades French.

- FA = Fracción alveolar/Fosfatasa Alcalina.
- FC = Frecuencia cardíaca.
- FDA = United States Food and Drug Administration.
- FEt = Fracción espiratoria del gas.
- FG = Filtración glomerular.
- Fi = Fracción inspiratoria de un gas.
- FiCO₂ = Fracción inspiratoria de dióxido de carbono.
- FiO₂ = Fracción inspiratoria de oxígeno.
- FR = Frecuencia respiratoria.
- G = Unidades Gauge.
- GC = Gasto cardíaco.
- GGT = Gamma Glutamil Transpeptidasa.
- GOT = Transaminasa Glutámico Oxalacética, AST o Aspartato Aminotransferasa.
- GPT = Transaminasa Glutámico Pirúvica, ALT o Alanina Aminotransferasa.
- Hb = Hemoglobina.
- HCO₃⁻ = Bicarbonato.
- HF = Ácido Fluorhídrico.
- HTA = Hipertensión arterial.
- Hto = Hematocrito.
- IC = Índice cardíaco.
- IL = Interleucina.
- IR = Insuficiencia renal.
- IRA = Insuficiencia renal aguda.
- IRC = Insuficiencia renal crónica.

- IRVA = Índice de resistencias vasculares sistémicas.
- ITBI = Índice de volumen de sangre intratorácico.
- iv = Intravenoso.
- LDH = Lactato deshidrogenasa.
- lpm = Latidos por minuto.
- MAC = Minimal Alveolar Concentration.
- mEq = Miliequivalentes.
- N₂O = Óxido nitroso.
- NAG = N-Acetil-b-D-Glucosaminidasa.
- NPT = Nutrición parenteral total.
- p = Valor de significación.
- PA = Presión parcial alveolar.
- Pa = Presión parcial arterial.
- PaCO₂ = Presión arterial de dióxido de carbono.
- PAM = Presión arterial media.
- PAO₂ = Presión alveolar de oxígeno.
- PaO₂ = Presión arterial de oxígeno.
- PA-Pv = Gradiente de presión parcial alvéolo-venoso de anestésico.
- Pb = Presión barométrica.
- pciv = Perfusión continua intravenosa.
- P_ECO₂ = Presión CO₂ en el aire espirado.
- PEEP = Presión positiva al final de la espiración.
- p-GST = p-glutation-S-transferasa.
- PIP = Presión inspiratoria pico.
- ppm = Partes por millón.

- PSV = Modo ventilatorio con soporte de presión.
- RASS = Escala de Richmond de Sedación y Agitación.
- rpm = Respiraciones por minuto.
- RVS = Resistencias vasculares sistémicas.
- SAT = Prueba de despertar espontáneo.
- SBT = Prueba de respiración espontánea.
- s/g = Coeficiente de partición sangre/gas.
- sc = Subcutáneo.
- SNC = Sistema Nervioso Central.
- SpO₂ = Saturación periférica de oxígeno.
- SVRI = Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas.
- UCC = Unidades de Cuidados Críticos.
- UI = Unidades Internacionales.
- VA = Ventilación alveolar.
- VALI = Daño Pulmonar asociado a la Ventilación Mecánica.
- VVS = Variación del volumen sistólico.

I. INTRODUCCIÓN.

I.1. Sedación en las Unidades de Cuidados Críticos. Sedación intravenosa.

La mayoría de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Críticos (UCC) reciben sedación en algún momento de su estancia debido a su grave estado físico, al alto nivel de invasividad de la monitorización, los cuidados de enfermería, la privación del sueño, etc^{1,2}. Esta sedación se prolonga horas y con mucha frecuencia varios días debido, sobre todo, a la complejidad de los pacientes y a su dependencia de la ventilación mecánica.

La sedación se define, en el contexto de las UCC como la provisión de analgesia y la satisfacción de la necesidad de ansiólisis, hipnosis y amnesia del paciente³. La sedación de los pacientes críticos debe emplearse únicamente cuando se ha tratado adecuadamente el dolor y las causas fisiopatológicas que sean potencialmente reversibles^{4,5}.

Una buena sedación reduce la respuesta al estrés, evita la ansiedad, aumenta el confort, mejora la tolerancia a la ventilación mecánica y facilita el trabajo de enfermería^{6,7,8,9}. Unido a lo anterior, los sedantes producen un efecto amnesiante que evitaría los trastornos psicológicos graves a largo plazo observados en un 15% de los pacientes que han estado ingresados en estas unidades^{10,11,12}. Junto con su capacidad de producir ansiólisis, hipnosis y amnesia, algunos de estos agentes poseen actividad analgésica. Pero además, existen datos a favor de que la elección de los agentes sedantes, así como de la estrategia de sedación, puede

tener un impacto importante en el pronóstico cognitivo, duración de la ventilación mecánica y pronóstico del enfermo crítico¹³.

Cuando la sedación es inadecuada, produce discomfort, agitación y trastornos como hipertensión, taquicardia y falta de sincronización con el soporte ventilatorio.

Según Ostermann et al¹⁴ y la Conferencia de Consenso posterior sobre sedación en pacientes críticos adultos⁴, un **agente sedante ideal** debería tener un inicio de acción rápido, producir sedación eficaz, permitir una rápida recuperación de la conciencia al retirarlo, ser fácil de administrar, no acumularse en el organismo, tener pocos efectos adversos, no interaccionar con otros fármacos y no ser caro. La elección del fármaco sedante utilizado debe basarse en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo, así como en su seguridad y eficacia. Otro factor a tener en cuenta es el coste del tratamiento que incluye, tanto el coste del agente, como el del sistema de administración y del tratamiento de los efectos secundarios tratables.

Actualmente, disponemos de varias **guías clínicas de sedación de pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Críticos**^{15,4,16}. Las más recientes, son las publicadas en Alemania¹⁷ y en España¹⁸. Todas ellas exponen cuáles son los fármacos más utilizados (agentes intravenosos como el midazolam, propofol y remifentanilo), las diferentes escalas de valoración de la sedación y diferentes algoritmos de actuación.

A continuación se detallan, a modo de resumen, los **puntos considerados como claves para conseguir una adecuada sedación**:

1. Realizar una analgesia y sedación apoyada por un protocolo en vez de continuar una anestesia.

El objetivo de la sedación debe estar claramente definido para cada paciente y se ha de adaptar a las variaciones que sufra su situación clínica⁹. Las investigaciones de Kollef, M.H.¹⁹ y de Kress²⁰ mostraron que una sedación adaptada a las necesidades podía reducir el periodo de ventilación mecánica y de tratamiento en las UCC. Se debería limitar la sedación profunda sólo a algunos casos especiales (dificultades en la adaptación del paciente a la ventilación mecánica, elevada presión intracraneal, etc.).

Para lograr este objetivo se recomienda el uso de protocolos de sedación y ventilación con comprobaciones de seguridad específicas en el caso de pacientes críticos^{9,13,21}. Brook, A.D. et al. constataron que, mediante una sedación realizada siguiendo estos protocolos, se redujo el número de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y que el personal de las UCC era capaz de administrar sedantes con seguridad²². Sackey y cols. han demostrado recientemente que un protocolo basado en la rotación de fármacos sedantes (incluyendo agentes intravenosos e inhalatorios), la dosificación guiada por objetivo, la interrupción diaria de sedantes y analgésicos, los test de respiración espontánea y la monitorización del dolor reducen la sobredosificación iatrogénica, con efectos beneficiosos sobre el pronóstico bien documentados⁹.

2. Realizar cada día varias evaluaciones de la necesidad de terapia sedante y pruebas de despertar¹³.

Girard TD et al. presentaron en 2008 un concepto de sedación más desarrollado y guiado mediante un protocolo que, además de la interrupción diaria de la terapia sedante, incluía una prueba de despertar espontáneo (SAT) y otra de respiración espontánea (SBT) tras realizar controles de seguridad específicos. Se pudo constatar que se reducía drásticamente el periodo de ventilación mecánica, el periodo de permanencia en las UCC y en el hospital, y la mortalidad en comparación con el grupo de control, sin SAT y con un RASS de entre -4 y -2,5²³.

Además, la interrupción diaria de la sedación podría tener un efecto protector sobre el pronóstico psicológico y cognitivo a largo plazo¹³.

3. Controlar el nivel de sedación y calcular el medicamento necesario para dicho grado y la correspondiente adaptación de la dosis (se recomienda hacerlo cada ocho horas como mínimo).

La valoración del nivel de sedación en las Unidades de Cuidados Críticos es transcendental. Tan importante es evitar estados de alerta en pacientes con relajación muscular, como el hecho de tenerlos sobredados^{13,17}.

Las escalas de sedación permiten medir, por parte del médico, el nivel de sedación de los pacientes. La Escala de Richmond de Sedación y Agitación (RASS) se considera el estándar principal del seguimiento del nivel de sedación¹³ (Tabla 1). La RASS es válida y fiable en pacientes de cuidados intensivos y muestra una alta fiabilidad entre valores y mediciones válidas de las variaciones en el nivel

de sedación en curso²⁴. Existen otros sistemas alternativos para evaluar el nivel de sedación, como la escala de Ramsay, la de Sedación-Agitación, etc.¹⁷

Una alternativa a las escalas de sedación son los métodos de medición instrumental de la misma. Estos son especialmente útiles en los casos de valoración de niveles de sedación elevados, especialmente si se administran bloqueantes neuromusculares¹³. En los casos de pacientes con sedación muy intensa (RASS -4 o -5) o con bloqueo neuromuscular, el seguimiento del nivel de sedación mediante escalas y apreciación clínica ofrece, en parte, información insuficiente. Existen numerosos métodos de seguimiento que hacen uso de reducciones o selección de datos del electroencefalograma como, por ejemplo, la frecuencia media del EEG, el pEEG, el Índice Biespectral (BIS) y los potenciales evocados auditivos (PEA)¹⁷.

En general, estos métodos de valoración del nivel de sedación son subjetivos e imperfectos y conservan el potencial de la variabilidad en las medidas. El BIS puede ser útil para la vigilancia de la sedación en cuidados críticos, pero su uso no reduce la cantidad de sedación utilizada, la duración de la ventilación mecánica o los días de estancia en las UCC^{13,25}.

4. **Elección apropiada de los medicamentos** en función de la duración prevista de la sedación, vía de eliminación, interacción farmacológica, efectos adversos y capacidad de los mismos para lograr un estado de “sedación cooperante”, sin afectación cognitiva ni neurológica^{9,13}.

5. En caso de administración continuada, **administrar de forma separada los medicamentos sedantes de los analgésicos** y evitar combinaciones fijas de

medicamentos para poder controlar los elementos individuales dependiendo de las necesidades.

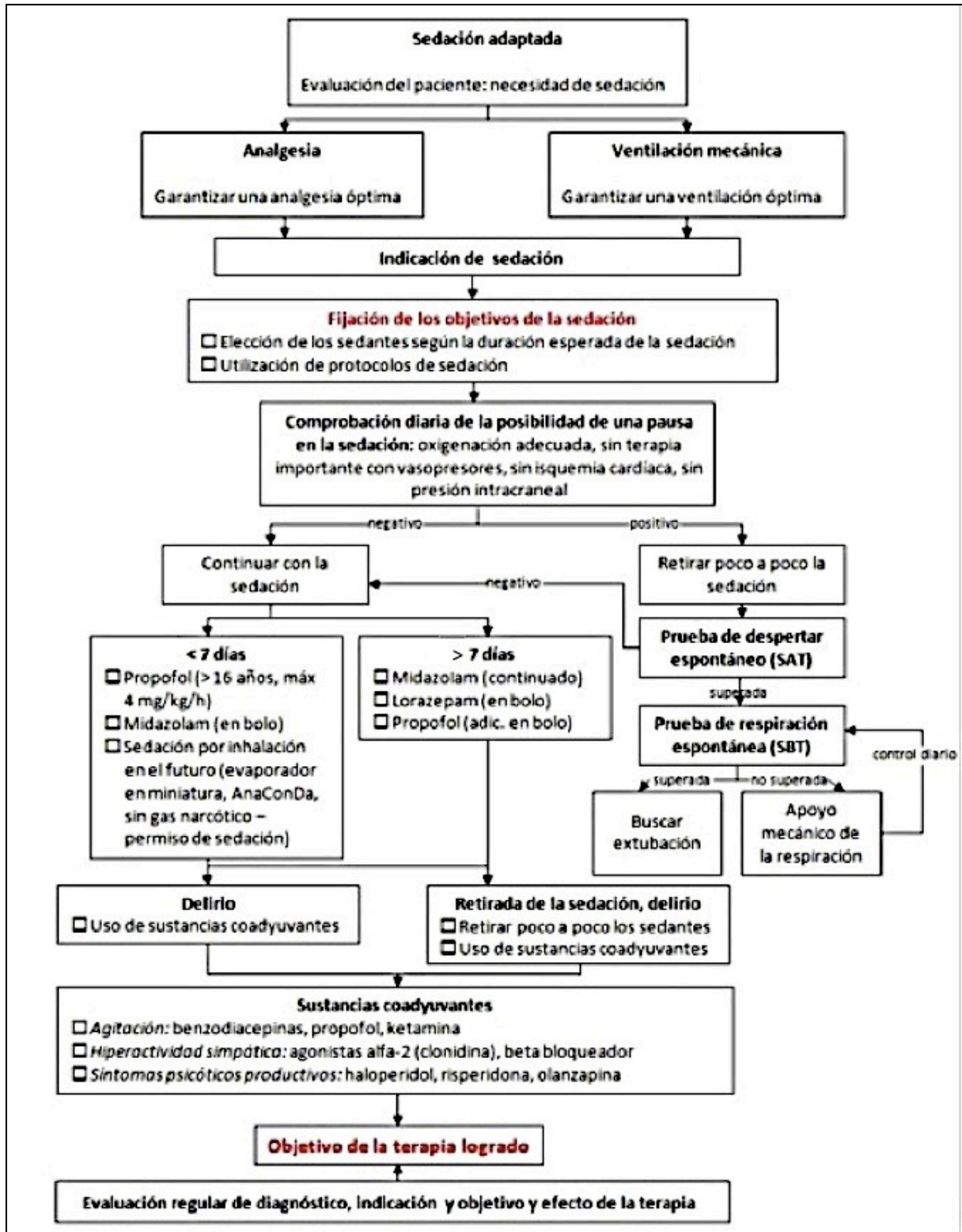
6. No retirar de manera brusca la medicación en sedaciones largas, sino realizar una **terapia de reducción de la medicación** para evitar que aparezca síndrome de abstinencia y poder utilizar un protocolo de retirada de la ventilación mecánica.

La Figura 1 muestra un protocolo de sedación obtenido de las Guías Clínicas de Sedación publicadas en Alemania¹⁷. En ella se resumen los puntos mencionados anteriormente.

Tabla 1. Escala de Richmond de Sedación y Agitación (RASS).

Puntos	Término	Descripción
+4	Muy combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el personal
+3	Muy agitado	Tira de los tubos o catéteres o los retira; agresivo
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el ventilador
+1	Intranquilo	Ansioso, pero sin movimientos agresivos ni vigorosos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (apertura y contacto ocular) si se le llama (> 10 segundos)
-2	Sedación leve	Despierta brevemente si se le llama con contacto ocular (< 10 segundos)
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular si se le llama (pero sin contacto ocular)
-4	Sedación profunda	Sin respuesta si se le llama, pero hay movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	Indespertable	Sin respuesta a la voz ni al estímulo físico

Figura 1. Protocolo de Sedación del paciente crítico.



Obtenido de las Guías Clínicas de Sedación Alemanas ¹⁷.

Según los estudios y las guías clínicas de sedación del paciente crítico publicados hasta el momento, los agentes sedantes más ampliamente utilizados son los **fármacos intravenosos**, principalmente, el midazolam, propofol y remifentanilo^{4, 9,13,16,17}.

A continuación pasamos a revisar, de forma breve, las características más importantes de estos fármacos:

- Las **BENZODIACEPINAS** son agentes sedantes e hipnóticos con efecto amnésico anterógrado y sin propiedades analgésicas. Además, tienen un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular. De todas ellas, la más utilizada son el midazolam y el lorazepam. Mientras que las directrices estadounidenses recomiendan lorazepam para la sedación de pacientes críticos²⁶, en Europa se emplea preferiblemente midazolam¹⁷, ya que el lorazepam no está permitido como sedante en cuidados críticos (información aportada por el departamento de ciencias médicas de la empresa Wyeth)¹⁷.

El **midazolam** está indicado principalmente para las sedaciones prolongadas, de más de 72 horas¹⁷. A pesar de su amplio uso, presenta una serie de desventajas:

1. Tolerancia²⁷.
2. Posibilidad de generar dependencia y síndrome de abstinencia²⁷.
3. Producción de metabolitos activos (1-hidroximidazolam y su sal conjugada) con una semivida mayor que la de la propia sustancia base. Esto aumenta el riesgo de acumulación y, como consecuencia, provoca un despertar más lento e impredecible tras su administración prolongada, dificultando la interrupción diaria

de la sedación, en especial en pacientes que necesitan tratamiento intensivo y presentan trastornos orgánicos²⁷.

4. Mayor duración del efecto en personas de mayor edad, por intensificación del mismo y acumulación¹⁷.

5. Recientemente, se ha demostrado que la exposición al midazolam es un factor de riesgo independiente y potencialmente modificable para el desarrollo de delirio en las UCC^{28,29,30,31}, lo que influye muy negativamente en la evolución de los pacientes.

- El **PROPOFOL** (2.6-disopropilfenol) es un hipnótico con un período relativamente corto de acción, agonista del ácido gamma-aminobutírico que actúa aumentando la actividad en las sinapsis inhibitorias del SNC. Posee propiedades sedantes e hipnóticas a dosis bajas y produce un grado similar de amnesia al inducido por las benzodiazepinas. Carece de propiedades analgésicas. A diferencia de las benzodiazepinas, no produce metabolitos activos y apenas se acumula¹⁷, por lo que el despertar tras su retirada es rápido y predecible, facilitando la interrupción diaria de la sedación.

En propofol posee las siguientes desventajas:

1. Provoca disminución de las resistencias periféricas e hipotensión en pacientes con baja reserva cardiopulmonar, bradicardia, bloqueo AV completo y asistolia ventricular³².
2. Puede inducir una sepsis secundaria al mal manejo del medicamento y al sobrecrecimiento bacteriano en las ampollas³³.

3. Produce agitación psicomotriz, movimientos espontáneos, hipo y mioclonias, cuando se suspende súbitamente su infusión (ficha técnica)³⁴.
4. También provoca hiperlipidemia, cuando se usan dosis elevadas y por tiempo prolongado (ficha técnica)³⁴.
5. Además, posee otra desventaja de gran relevancia clínica en el paciente quirúrgico y con sepsis grave. Se ha demostrado que tiene efecto inhibitorio sobre la producción de factor de necrosis tumoral, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), lo cual se asocia a una disminución en la amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica. Se ha comprobado que en modelos experimentales de sepsis atenúa el daño tisular, principalmente el pulmonar y hemodinámico, pero también puede asociarse a inmunoparálisis³⁵⁻³⁸.
Este mismo efecto inmunosupresor asociado al bloqueo del sistema oxidativo y de la quimiotaxis de los polimorfonucleares, puede llevar a infección no controlada³⁹.
6. También, recientemente se ha descrito que, utilizado como hipnótico en pacientes en UCC con ventilación asistida, empeora la calidad del sueño, comparado con el sueño sin fármacos⁴⁰.

Pero, de todos los posibles efectos secundarios inducidos por este fármaco, el más recientemente descrito y relevante es el conocido como **Síndrome de Infusión del Propofol (SIP)**.

A partir de 1992, aparecieron en la literatura una serie de casos que alertaron de que el uso de propofol en niños previamente sanos y con fines de sedación se asociaba a un síndrome caracterizado por hiperlipemia, hipotensión, fallo renal agudo, rabdomiólisis, mioglobinuria, acidosis metabólica, hígado graso,

bradiarritmias y paro cardíaco. Posteriormente, se observó que también podía presentarse metahemoglobinemia. Se trataba de niños con edades comprendidas entre 4 y 11 años, que habían recibido dosis de propofol de 5.8-7.6 mg/kg/h y, en algunos casos, dosis tan altas como 24 mg/kg/h, con duración de infusiones de 38 a 115 horas. Es importante hacer notar que las dosis empleadas en estos casos rebasaron por mucho la indicada para la sedación en el paciente grave, que es de 0.5-3 mg/kg/h. Este cuadro clínico fue denominado **Síndrome de Infusión del Propofol**⁴¹.

Diferentes estudios han demostrado que la causa más probable de este cuadro clínico, tras descartar otras posibles, era la perfusión continua intravenosa (pciv) de propofol⁴¹⁻⁴⁷.

Este síndrome también se ha descrito en adultos que han recibido infusiones de propofol a dosis altas (>5 mg/kg/h) y por tiempo prolongado (>48h)^{48,49}.

Se ha postulado que la etiología pudiera ser el propofol per se, su vehículo lipídico o sus metabolitos, sin que esto haya sido aclarado hasta la fecha.

El SIP cursa con las siguientes alteraciones, demostradas a nivel experimental⁵⁰⁻⁵⁸.

- El propofol tiene la capacidad de desacoplar la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial, lo cual es condicionante de acidosis láctica.
- Produce bloqueo del sistema de citocromo "C" oxidasa muscular, asociándose este hecho a rabdomiólisis.

- La interacción del propofol con receptores muscarínicos de acetilcolina a nivel del seno auricular y del nodo auriculoventricular es condicionante de bradicardia y bloqueo auriculoventricular.
- El propofol estimula la producción de óxido nítrico a nivel miocárdico y del endotelio vascular, lo cual explica la hipotensión, vasodilatación y el efecto inotrópico negativo. Por otro lado, también se ha demostrado que inhibe el influjo de calcio transmembrana a través de sus canales dependientes de voltaje.

Estos efectos deletéreos se encuentran relacionados directamente con la concentración de propofol en el plasma.

La incidencia real de este síndrome es desconocida, debido a que su detección requiere una vigilancia estricta clínica y analítica de los pacientes⁵⁹. Recientemente han aparecido nuevos casos por todo el mundo (recopilados en diversas revisiones)^{60,61}. Multitud de evidencias hasta hoy han mostrado que puede aparecer en cualquier paciente, que su incidencia es mucho más elevada (alcanza más del 1% de los pacientes sedados con propofol), que la mortalidad esta cercana al 30% y que aparece con las dosis habitualmente recomendadas, incluso tras cortos periodos de administración (horas)^{62,63,64}.

La FDA (ficha técnica del propofol, que se consulta en la web <http://www.drugs.com/pro/propofol.html>)³⁴ advierte que el SIP tiene, entre los factores de riesgo de aparición, la dosificación alta de diversos fármacos como los inotrópicos y vasoconstrictores (utilizados comúnmente en pacientes críticos), así

como la elevada dosificación de propofol en infusión continua (>5 mg/kg/h, más de 48h).

Las advertencias en la mayoría de los países de la UE hacen que el propofol para la sedación en Cuidados Críticos deba restringirse a pacientes de más de 16 años de edad, para un máximo de 7 días, y hasta una dosis máxima de 4 a 5 mg/kg/h, o menor si es posible. En pacientes de 16 años, en los que se administre, se deberá realizar una observación estrecha de la homeostasis ácido-base y un control de los parámetros de rabdomiolisis, según recomiendan las guías alemanas publicadas recientemente¹⁷. La ficha técnica del vademécum español⁶⁵, advierte textualmente no superar los 4 mg/kg/h en sedación, por aparición de graves reacciones adversas y contraindica su uso en pacientes de edad igual o inferior a 16 años para sedación en cuidados intensivos.

Olaf Cremer, en una reciente editorial publicada en diciembre de 2009, concluía que, sin que haya mayor información sobre la verdadera incidencia del SIP, las guías clínicas de uso seguro del propofol siguen sin una buena evidencia que las soporte⁶⁶. Tal y como recomienda la FDA, en caso de necesidad de infusión prolongada, si se tuviera que aumentar la dosis para mantener un nivel constante de sedación, debería considerarse el uso de otras alternativas al propofol.

- Los **OPIOIDES** son fármacos que actúan sobre sus receptores en las neuronas del sistema nervioso imitando el poder analgésico de los opiáceos endógenos. A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes clases de opioides (morfina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo) para el tratamiento del dolor en las Unidades de

Cuidados Críticos. Se trata de fármacos analgésicos que, a su vez, poseen propiedades sedantes. De todos ellos, el remifentanilo (principalmente) y el cloruro mórfico son los más utilizados actualmente con el objetivo de la sedación.

El **cloruro mórfico**, opioide todavía bastante utilizado en las UCC, posee determinadas desventajas, como la posibilidad de provocar⁶⁷:

1. Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, espasmo de laringe, diarrea, calambres abdominales y alteraciones del gusto.
2. Afectación del sistema nervioso: somnolencia, desorientación, sudoración, euforia. En tratamientos prolongados, se acumula, con lo que la desaparición de su efecto es más lenta. Además produce tolerancia, cefalea, agitación, temblor, convulsiones, ansiedad, depresión, rigidez muscular, alucinaciones y síndrome de abstinencia, tras su retirada.
3. Alteraciones hemodinámicas: taquicardia, bradicardia, hipertensión, hipotensión, hipertensión intracraneal y parada cardíaca.
4. Trastornos respiratorios: depresión respiratoria y apnea.
5. Afectación renal y urinaria: retención urinaria, reducción de la libido e impotencia.
6. Problemas oculares: visión borrosa, nistagmo, diplopia y miosis.
7. Alteraciones de la piel: edema, picor, urticaria, erupciones exantemáticas, dermatitis de contacto y dolor en el punto de inyección.
8. Reacción anafiláctica.

El **remifentanilo** es un fármaco cada vez más utilizado como agente analgésico y sedante, en toda clase de pacientes adultos ingresados en las Unidades de Cuidados Críticos²⁶.

Posee las siguientes ventajas:

1. Es metabolizado rápidamente por esterasas inespecíficas tisulares y plasmáticas, independientemente de la duración de la infusión o de la insuficiencia de algún órgano (hepática/renal), con lo que resuelve algunos de los problemas derivados de la administración prolongada de los opioides y, en especial, del cloruro mórfico.
2. Posee sinergismo con los hipnóticos para la pérdida de conciencia. Disminuye la CAM (Concentración Alveolar Mínima) de los agentes inhalatorios (de la que hablaremos posteriormente), así como la dosis necesaria de los anestésicos intravenosos.
3. La desaparición de su efecto es rápida y predecible, disminuyendo el tiempo de despertar y destete de la ventilación mecánica. También, en los pacientes con daño cerebral agudo, en los que se realiza un periodo de ventana de sedación, su rápida eliminación permite distinguir si la falta o no de respuesta se debe a dicha disfunción cerebral. El uso del remifentanilo en sedaciones planeadas cortas (<72 horas) permite una extubación más rápida con un ahorro del 20% de la dosis de propofol; también se ha observado un menor periodo de ventilación mecánica y de retirada de la misma, así como una menor duración de la estancia en cuidados intensivos¹⁷.

Sin embargo, el uso del remifentanilo no se ha generalizado debido a que este fármaco presenta una serie de desventajas⁶⁸:

1. Provoca rigidez muscular (sobre todo a dosis altas).
2. Depresión respiratoria.
3. Prurito.
4. Náuseas y vómitos.
5. Bradicardia e hipotensión arterial.
6. Posee un elevado precio.
7. Hiperalgnesia, tras su retirada⁶⁹.
8. Síndrome de abstinencia agudo: la posibilidad de que se desencadene es mayor en el caso de altas dosis de opioides de efecto breve como el remifentanilo⁶⁹.

- Los **AGONISTA DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA-2** se distinguen principalmente por su efecto sedante, ansiolítico y antihipertensivo (reduce el tono simpático).

La **clonidina** se encuentra comercializada en la Unión Europea. Sin embargo, la utilización de la misma como agente sedante se ve limitada por sus efectos secundarios (principalmente hemodinámicos y gastrointestinales)¹⁷.

La **dexmedetomidina** es también un agonista adrenérgico alfa-2 con propiedades favorables para la sedación. Con su utilización se ha constatado una duración inferior de la ventilación mecánica y una menor incidencia del delirio al comparar los resultados con los del midazolam¹⁷. Muy recientemente se ha autorizado su

utilización como agente sedante en las UCC, únicamente para aquellos pacientes adultos que requieran sedación a un nivel que permita el despertar en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un nivel de 0 a -3 en la escala de Agitación-Sedación de Richmond)^{70,71}.

Sus principales desventajas son la posibilidad de provocar hipotensión, hipertensión y bradicardia, con una frecuencia del 25, 15 y 13%, respectivamente⁷⁰.

La **Tabla 2** muestra las principales ventajas y desventajas de los fármacos intravenosos más utilizados para la sedación de los pacientes ingresados en las UCC.

Tabla 2. Principales ventajas e inconvenientes de diversos agentes intravenosos utilizados en las UCC para sedación.

FÁRMACO/GRUPO	PRINCIPALES VENTAJAS	PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS/DESVENTAJAS
Benzodiacepinas	Estabilidad hemodinámica. Amnesia. Anticonvulsivante. Experiencia en su uso y seguridad.	Duración prolongada/impredecible (por acumulación/fallo orgánico). Delirio/Agitación postretirada. Tolerancia y Síndrome. de Abstinencia tras uso prolongado.
Propofol	Tiempo de acción corto. Sin cambios importantes en su eliminación cuando hay fallo hepático/renal. Relación dosis-efecto fiable.	Efectos hemodinámicos. Hiperlipidemia. Síndrome de Infusión del Propofol.
Opioides	Alivio del dolor. Sedación moderada.	Depresión respiratoria. Íleo paralítico. Hiperalgesia, tras retirada del remifentanilo. Tolerancia y Sd. de Abstinencia tras uso prolongado.
α₂-Agonistas	Disminución de respuesta autonómica al estrés. Mínima depresión respiratoria. Capacidad de razonamiento.	Insuficiente para sedaciones profundas. Bradicardia/hipotensión/hipertensión.

Sin embargo, todos estos fármacos pueden ocasionar, además de sus propios efectos secundarios, problemas tales como la necesidad de mantener múltiples infusiones, malos accesos venosos, incompatibilidad de soluciones, riesgo de infección, peligros asociados con la administración de dosis bolo, taquifilaxia, síndrome de abstinencia (o de retirada) y delirio.

Por otro lado, actualmente no es posible medir las concentraciones plasmáticas de los fármacos intravenosos que utilizamos para sedar a estos pacientes. Por ello, necesitamos una valoración de su efecto a través de las escalas de sedación y/o los métodos de medición instrumental mencionados anteriormente.

En conclusión podemos decir que, aunque los agentes más utilizados actualmente para la sedación de los pacientes ingresados en las UCC son los intravenosos, todos ellos poseen determinadas desventajas. Por ello sería importante disponer de una alternativa, sobre todo para aquellos pacientes críticos que requieran una sedación prolongada.

I.2. Alternativa a la sedación intravenosa: Sedación inhalatoria.

La alternativa viable a los hipnóticos intravenosos para la sedación son los anestésicos inhalatorios (AI) de tipo éter fluorado, como el isoflurano, sevoflurano y desflurano. Para comprender esta posibilidad hay que resaltar, en primer lugar, que el término sedación no es más que un modo de expresar un estado de anestesia durante el cual no se realizaría una intervención quirúrgica de importancia. De hecho, a la anestesia para intervenciones quirúrgicas menores de oftalmología, exploraciones endoscópicas y otros procedimientos, se la denomina sedación. Es decir, que ambos términos son equivalentes en lo que se refiere a la pérdida de conciencia del paciente. Por este motivo, cualquier agente anestésico administrado en general a dosis más bajas (puesto que no hay agresión quirúrgica), sería adecuado en sedación. De esta forma, el propofol y midazolam son agentes anestésicos utilizados en anestesia general y en sedaciones.

Los anestésicos inhalatorios son fármacos plenamente establecidos en la práctica clínica diaria para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general, que actúan incrementando la acción del neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido γ -amino-butírico). Su vía de administración y eliminación es pulmonar, por lo tanto, podrían ser utilizado para la sedación de pacientes ingresados en las UCC, siempre que estos se encontraran intubados y en ventilación mecánica.

Actualmente, disponemos del isoflurano, sevoflurano y desflurano como posibles agentes inhalatorios sedantes.

I.2.1. Agentes Inhalatorios.

Los anestésicos inhalatorios que han sido utilizados para la sedación son el isoflurano, sevoflurano y desflurano.

El **isoflurano** se introdujo en la práctica anestésica en 1981. Por su estructura química, es un metil-etil-éter y un isómero estructural del enflurano (Al anterior al isoflurano). Aunque su estructura química es muy similar a la del enflurano, su proceso de fabricación es muy diferente. El isoflurano se obtiene por medio de un completo y costoso proceso de destilación, a partir de un producto distinto del que se utiliza para la producción del enflurano. Se presente como una mezcla racémica de dos isómeros ópticos. Se caracteriza por ser un gas halogenado (cloro, flúor), no inflamable ni explosivo, pero que produce irritación de la vía aérea. Presenta una solubilidad intermedia (coeficiente de partición sangre:gas de 1,46; coeficiente de partición aceite/gas:90,8) y una potencia elevada (CAM de 1,17 %). Es una molécula muy estable, más aún que la del enflurano. Carece de actividad proconvulsiva. En el organismo se metaboliza en un 0,2 %.

El **sevoflurano** es un metil-isopropil-éter (halogenado sólo con flúor), introducido en 1990. Contiene siete átomos de flúor en su molécula. Los seis flúor de la porción isopropanol le confieren estabilidad, mientras que el flúor del grupo metil-éter le confiere potencia y le hace susceptible a la degradación enzimática. Al igual que otros halogenados, no es inflamable ni explosivo. El sevoflurano es un fármaco de potencia media (CAM de 1,8 %) y posee una baja solubilidad (coeficiente de partición sangre/gas de 0,65) y muy baja liposolubilidad (coeficiente de partición aceite/gas:55). Tiene un olor agradable y no irrita la vía aérea, por lo que puede utilizarse como agente inductor, tanto en pacientes

adultos como en pediátricos. Esta característica, unida a su baja solubilidad, permite una rápida inducción y recuperación de la anestesia, así como un mejor control de la profundidad anestésica durante el mantenimiento⁷². El sevoflurano es estable y no precisa de estabilizadores químicos para su conservación. Se metaboliza en el hígado en un 3,5 % dando lugar a concentraciones de fluoruros más elevadas que otros anestésicos halogenados. Por su estructura química de metilisopropil-éter, no origina en su metabolismo ácido trifluoroacético, potencialmente hepatotóxico. Sin embargo, reacciona durante la anestesia con los absorbedores de dióxido de carbono de los circuitos de las máquinas de anestesia (circulares), formando compuestos que han demostrado tener toxicidad renal en animales, aunque no en la especie humana. De cualquier forma, este efecto no se produciría en sedaciones con los respiradores de las UCC, ya que los circuitos utilizados para la ventilación mecánica no son circulares, sino abiertos y, por tanto, carecen de absorbedores.

El **desflurano** fue introducido en la práctica anestésica en 1992. Por su estructura química es un metil-etil-éter fluorado (halogenado sólo con flúor) y no es inflamable ni explosivo. Se diferencia del isoflurano por la sustitución de un ión cloro por un ión flúor. Esta característica confiere a la molécula una mayor presión de vapor, mayor estabilidad, aunque menor potencia. Al igual que otros anestésicos volátiles, se presenta como mezcla racémica de isómeros. Por su baja temperatura de ebullición y elevada presión de vapor, precisa de un vaporizador especial para su administración. Se caracteriza por una baja solubilidad (coeficiente de partición sangre:gas de 0,42; coeficiente de partición aceite/gas:18,7), muy próxima a la del óxido nitroso, lo que se asocia a una rápida recuperación y permite variaciones rápidas en la profundidad anestésica durante

la cirugía. Posee una potencia baja (CAM de 6,6 %). Su biotransformación en el organismo es prácticamente nula (0,02%). Sin embargo, es muy irritante de la vía aérea y puede producir salivación, tos e incluso laringoespasma cuando se utiliza a concentraciones superiores al 6 % durante la inducción anestésica. Por tanto, no es un fármaco adecuada como inductor.

I.2.2. Ventajas de los Anestésicos Inhalatorios utilizados como agentes sedantes en las Unidades de Cuidados Críticos.

Al igual que ocurre con los anestésicos intravenosos, los anestésicos inhalatorios descritos han sido administrados con aparatos de anestesia para realizar sedaciones de pacientes ingresados en las UCC y han demostrado las siguientes ventajas frente a la sedación intravenosa^{9,73-79}.

A. Ventajas Farmacocinéticas.

El metabolismo de los anestésicos inhalatorios es mínimo (fundamentalmente por biotransformación hepática) y varía según el agente (sevoflurano>isoflurano>desflurano).

Por su baja solubilidad, son eliminados muy rápidamente a través de los pulmones. La rápida disminución inicial de la fracción alveolar (FA) se debe al lavado de anestésico de la capacidad residual funcional (CRF) mediante la ventilación alveolar. Los anestésicos inhalatorios más solubles tienen una disminución de la FA más lenta que los anestésicos poco solubles, como el desflurano y el sevoflurano, ya que

existe una reserva mayor de anestésicos soluble disuelta en la sangre. Por su rápida captación y eliminación, utilizados como sedantes en cuidados intensivos, se ha demostrado que el inicio de la acción es rápido y los tiempos de despertar son más cortos y más previsibles que después de la sedación intravenosa⁷³⁻⁷⁹.

Por último, a diferencia de los opioides y las benzodiazepinas, los anestésicos inhalatorios no desarrollan prácticamente tolerancia, lo que no hace necesario aumentar la dosis cuando se aplica durante varios días⁷².

B. Ventajas Farmacodinámicas.

Los anestésicos volátiles son potentes broncodilatadores⁷². La sedación con isoflurano se hizo popular hace unos 15 años y aún se utiliza para tratar el estado asmático grave cuando otros tratamientos han fracasado^{80, 81, 82}.

Otra ventaja importante es la capacidad de los agentes halogenados modernos de producir una mayor estabilidad hemodinámica que los agentes iv. El sevoflurano es conocido por su estabilidad circulatoria y, en concentraciones de hasta 1 MAC, no produce ninguna variación hemodinámica⁸³.

Recientemente, se ha postulado que los anestésicos volátiles tienen propiedades cardioprotectoras directas debido a un efecto similar al del preacondicionamiento y postacondicionamiento isquémico, reduciendo la lesión miocárdica por isquemia y reperfusión^{84,85,86,87}. En la práctica clínica, estos efectos cardioprotectores se han evidenciado en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Analizados en su globalidad, diversos estudios⁸⁸⁻⁹⁵ y

metaanálisis⁹⁶⁻⁹⁹ han mostrado que el uso intraoperatorio de anestésicos halogenados (sevoflurano y desflurano) frente a anestésicos intravenosos (propofol y midazolam) se asocia a un mejor mantenimiento postoperatorio de la función cardíaca^{95,100,101,102}, a una reducción en los tiempos de estancia en la unidad de críticos y en el hospital⁹⁹⁻¹⁰² y a una reducción de la mortalidad a 1 año de evolución^{103,104}.

C. Posibilidad de Monitorización de la concentración del AI al final de la espiración (Fracción End-tidal, FEt).

La concentración de gas al final de la espiración puede ser medida mediante analizadores de gases. Este valor se corresponde con la concentración del fármaco en sangre y, por tanto, en el órgano diana (tejido cerebral). De este modo, la medida del valor FEt de los AI permite el ajuste de una concentración determinada y, con ello, el control del nivel de profundidad de la hipnosis.

La potencia de los anestésicos inhalatorios pueden medirse gracias al concepto de MAC ("Minimal Alveolar Concentration") o CAM (Concentración alveolar mínima) (isoflurano>sevoflurano>desflurano). La MAC se define como la concentración alveolar de un anestésico en forma de gas o vapor, medido a la presión atmosférica normal, que suprime la respuesta motora en el 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso como la incisión cutánea. Está inversamente relacionado con la potencia anestésica y, por tanto, con el coeficiente de solubilidad grasa/gas. Diferentes factores pueden disminuir el valor

de la CAM, como la presencia de otros anestésicos y ansiolíticos, así como el uso coadyuvante de opiáceos, tan utilizados en las UCC.

La FEt de los halogenados para la sedación inhalatoria en las UCC es inferior a la CAM de los mismos y discretamente superior a la MAC-awake (MAC en que se produce pérdida de la conciencia). En el caso concreto del sevoflurano, la FEt necesaria para mantener un buen nivel de sedación sería de 0,5-1,2%¹⁰⁵.

La buena correlación demostrada en anestesia entre la FEt y el nivel de conciencia (medido con el BIS)¹⁰⁶, también se ha comprobado cuando se utilizan los agentes halogenados como sedantes. De hecho, se ha confirmado que, en pacientes de cuidados intensivos, el nivel de sedación deseado se obtiene en un mayor porcentaje de casos que cuando se usan agentes intravenosos^{73,77}. Pero además, un estudio de 2007 demostró, en pacientes de cuidados intensivos sedados con midazolam o isoflurano, que la FEt de isoflurano parece ser un mejor indicador de la profundidad de la sedación clínica que el BIS¹⁰⁷.

Por el contrario, en la actualidad, no se dispone de ningún método sencillo para medir de forma continua las concentraciones plasmáticas de los fármacos intravenosos que utilizamos para sedar a nuestros pacientes.

D. Ventajas sobre los efectos psicológicos.

En cuanto a los aspectos psicológicos, en relación con la hipótesis que relaciona el Síndrome de Estrés Postraumático con las experiencias vividas en el intraoperatorio y postoperatorio, se puede decir que éste se producirá muy pocas

veces después de la sedación inhalatoria¹⁰⁸. Las alucinaciones y alteraciones del procesamiento de la información pueden resultar en experiencias muy desagradables relacionadas con el trastorno de estrés postraumático. Los anestésicos volátiles actúan principalmente en la corteza cerebral e, incluso a bajas concentraciones, pueden deprimir totalmente la conciencia (MAC-awake) dejando muchas funciones autonómicas inalteradas (como la respiración, control de la temperatura o la regulación de la presión arterial). Se observó que el regreso a la conciencia con los anestésicos volátiles suele ser muy ágil y se puede decir que actúan como un interruptor de encendido/apagado de la conciencia. A diferencia de lo que ocurre con la sedación intravenosa, la percepción y la integración de la información parece ser posible sólo después de convertirse en pacientes despiertos y responder claramente (Meiser et al. datos no publicados). En sedaciones de pacientes críticos, el isoflurano ha mostrado una menor incidencia de recuerdos distorsionados y alucinaciones que los agentes intravenosos, lo que se tradujo en una menor incidencia de síntomas de ansiedad y depresión característicos del trastorno de estrés postraumático²⁶. Estos resultados son coherentes con los muy recientes estudios de neuroimagen que han demostrado que la administración de sevoflurano a dosis sedantes ligeras (0,25%) bloquea la memoria emocional en humanos y podría poseer determinadas propiedades neuroprotectoras¹⁰⁹.

Todas estas ventajas hacen que, a las dosis habituales de sedación de pacientes en las unidades de cuidados críticos, los anestésicos inhalatorios se aproximen al fármaco ideal, como se señaló en una editorial del *British Journal of Anesthesia*¹¹⁰.

I.2.3. Experiencia de la utilización de los Anestésicos Inhalatorios como agentes sedantes en las Unidades de Cuidados Críticos.

Debido a las ventajas descritas anteriormente, en los últimos 25 años se han realizado numerosas investigaciones en relación con la utilización de los anestésicos inhalatorios para la sedación de los pacientes ingresados en las UCC.

Numerosos informes y series de casos, con la descripción de la evolución de más de 75 pacientes, así como la publicación de varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados (6 de ellos de elevada calidad científica), en aproximadamente 200 pacientes, apoyan la seguridad de la sedación con AI y, en particular, con isoflurano en la sedación a largo plazo (> 1 semana)⁷⁴⁻⁷⁸.

Además, en estudios publicados (sin ser ensayos controlados aleatorizados) que estudiaban cuestiones particulares, se sedó a otros 300 pacientes adicionales, algunos durante varias semanas¹⁷.

Sumando todos ellos, en la literatura científica hay más de 500 casos publicados de pacientes sedados por inhalación, la mayoría de ellos con isoflurano.

Según estas publicaciones, la sedación por inhalación se lleva practicando durante más de 25 años en numerosos centros repartidos por amplias zonas geográficas en al menos 12 países (Estados Unidos, Canadá, México, Australia, Japón, Egipto, Suecia, Gran Bretaña, Alemania, Francia, Italia y España). Tanto durante la sedación con isoflurano, como después de ella, no se describieron efectos secundarios graves dignos de mención.

Kong et al⁷³ demostraron, en un estudio con 60 pacientes ventilados mecánicamente, que los pacientes sedados con isoflurano eran extubados en menor tiempo (60 minutos; rango, 30-135 minutos) comparado con aquellos sedados con midazolam (195 minutos; rango, 50-1080 minutos). El nivel deseado de sedación se consiguió en el 86% de pacientes sedados con isoflurano y, únicamente, en el 64% de los sedados con midazolam ($p < 0.0005$)⁷³. Se obtuvieron resultados similares en un estudio posterior llevado a cabo por Spencer y Willatts⁷⁷, en el que se sedó a pacientes médico-quirúrgicos durante un periodo medio de 30 horas con isoflurano (0.1-0.4%vol) o midazolam (1.5-7.3 mg/h). Los pacientes sedados con isoflurano se recuperaban más rápidamente tras la retirada del agente y eran extubados de manera más precoz que los del grupo de midazolam. No hubo diferencias significativas en cuanto a la calidad de sedación, la administración de fármacos vasoactivos, así como en las pruebas de función hepática y renal. Los pacientes del grupo de isoflurano respondieron antes a órdenes verbales (10 vs 90 minutos) y pudieron ser extubados más pronto (0.9 vs 15 horas)⁷⁷. Finalmente, Meiser y Laubenthal compararon este mismo agente inhalatorio con propofol, demostrando que el isoflurano podía administrarse de forma exitosa durante un periodo de 24 horas en 28 pacientes utilizando el ventilador Cicero (Dräger Medical, Lübeck, Germany) de anestesia⁷⁸. En comparación con el propofol, con isoflurano se lograron tiempos más cortos y, sobre todo, más predecibles de despertar, así como una recuperación cognitiva más rápida.

En la [Tabla 3](#) se recoge un resumen de los estudios clínicos más relevantes en relación con la sedación mediante agentes inhalatorios (vaporizador convencional) en pacientes críticos y sus conclusiones⁷⁹.

Tabla 3. Estudios clínicos relevantes sobre sedación inhalatoria utilizando un respirador o máquina de anestesia convencional con vaporizador.

Autor	Nº de pacientes	Agente Sedante	Duración de la sedación	Modo de administración	Resultados relevantes
Korth y Opitz (1989) ¹¹¹	n=20	Isoflurano, halotano	Media, 7.6 días; máx, 27 días	Servo 900 C/Vaporizador	<ul style="list-style-type: none"> • Población heterogénea. • Mejoría de la función pulmonar en pacientes con asma bronquial. • La presión intracraneal elevada podría no reducirse. • Pacientes difíciles de sedar, podrían ser sedados adecuadamente con isoflurano. • Fácil control, sin síntomas de retirada.
Stuttman et al (1989) ¹¹²	n=6	Isoflurano	24 h	Servo 900 C/Vaporizador	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes quemados con lesiones por inhalación. • Mejoría del índice cardíaco, así como del intercambio gaseoso pulmonar. • Disminución de las resistencias arteriales pulmonares y sistémicas.
Kong et al (1989) ¹¹³	n=60	Isoflurano vs midazolam	12-24 h	Servo 900 C/Vaporizador	<p>Isoflurano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejoría significativa de la calidad de la sedación. • Disminución de los tiempos de despertar y extubación. • No efectos adversos significativos renales, hepáticos ni cardiovasculares.
Spencer y Willats (1991) ¹¹⁴	n=60	Isoflurano vs midazolam	>24 h	Servo 900 C/Vaporizador	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las concentraciones plasmáticas de fluoruros, cuando usamos isoflurano. • Sin deterioro de la función renal.
Spencer y Willats (1992) ⁷⁷	n=60	Isoflurano vs midazolam	>24 h; rango, 4-127 h	Servo 900 C/Vaporizador	<p>Isoflurano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de despertar más corto. • Sin efectos adversos renales, hepáticos ni cardiovasculares.
Millane et al (1992) ⁷⁴	n=24	Propofol vs isoflurano	Hasta 157 h	Servo 900 C/Vaporizador	<ul style="list-style-type: none"> • Sin diferencias significativas en la calidad de la sedación ni en los tiempos de despertar.
Arnold et al (1993) ¹¹⁵	n=10	Isoflurano	245±225 h; rango, 29-769 h	Servo 900 C/Vaporizador	<p>Isoflurano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin efectos adversos renales, hepáticos ni cardiovasculares. • Concentración máxima de fluoruros inorgánicos de 26 µmol/L. • 5 pacientes con síntomas de retirada, con agitación extrema, cuando se administró más de 70 MAC h.
Appleyard et al (1994) ¹¹⁶	n=46	Isoflurano	Rango, 6-185 h	Siemens Vaporizador/ Penlon OMV 50	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio multicéntrico, 7 centros. • Calidad de sedación eficaz con isoflurano. • 7 pacientes con cifras de fluoruros séricos > 50 µmol/L. • Fluoruros séricos sin relación con la función renal. • Sin efectos adversos cardiovasculares.
Tanigami et al (2003) ¹¹⁷	n=40	Isoflurano vs fentanilo/ midazolam	94 MAC h; rango, 13-248 MAC h	Servo 900 C/Vaporizador	<p>Isoflurano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempos de destete y recuperación más cortos. • Síndrome de taquiflaxia y retirada tras sedación con midazolam. • Los niveles de fluoruros séricos no se correlacionan con la función renal ni con la exposición a isoflurano.
Meiser et al (2003) ⁷⁸	n=60	Desflurano vs propofol	11.53±5.72 h; rango, 2.8-21.6h	Cicero/ Vaporizador	<p>Desflurano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Despertar y recuperación más rápida. • Mayor precisión en la predicción del tiempo de extubación. • Disminución en los costes.

Obtenido de Soukup J et al⁷⁹.

Por tanto, tal y como hemos visto, la sedación con agentes inhalatorios en las UCC ha demostrado claros beneficios frente a la sedación intravenosa, principalmente en determinados grupos de pacientes (aquellos difíciles de sedar, asmáticos, epilépticos), mejorando la calidad de la sedación y el tiempo de recuperación⁷⁹.

I.2.4. Elección del Agente Inhalatorio para la Sedación en las Unidades de Cuidados Críticos.

De entre todos los agentes anestésicos inhalatorios utilizados en la actualidad, tanto el isoflurano, como el desflurano y el sevoflurano han sido utilizados en las Unidades de Reanimación para realizar sedaciones en pacientes críticos.

Tanto el sevoflurano, como el desflurano serían los anestésicos que más se aproximarían a la condición farmacocinética de agente inhalatorio ideal, seguro para el paciente y cómodo para el uso del anestesiólogo. Además, un Anestésico Inhalatorio ideal¹¹⁰ ha de permitir una inducción inhalatoria y una recuperación de la anestesia rápida y agradable para el paciente. Ha de tener un rango terapéutico amplio que haga seguro su uso en la práctica clínica. Por último, el AI ideal ha de mostrar ausencia de efectos tóxicos u otras propiedades adversas, cuando menos, a las dosis clínicas habituales.

En caso de tener que elegir entre desflurano o sevoflurano como agentes hipnótico-sedantes, hay que recordar que las propiedades físicas, químicas y

farmacocinéticas del sevoflurano le han llevado a convertirse en el agente halogenado de primera elección en el quirófano¹¹⁸. El desflurano, por sus propiedades físicas (presión de vapor de 673 mmHg a 20°C), no puede administrarse en forma líquida con jeringa, lo que impide su uso con los nuevos dispositivos de administración con respiradores convencionales.

Las ventajas del sevoflurano con respecto al isoflurano han sido puestas de manifiesto en diversos estudios, incluyendo un metaanálisis^{119,120}. Se prefiere el sevoflurano porque no es irritante y porque permite una más rápida inducción y despertar, pero también por su baja toxicidad¹²¹. En este último sentido, estudios recientes han mostrado que el isoflurano produce un acúmulo de proteína beta amiloide neuronal, lo que está relacionado con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer¹²². Aunque todavía se desconoce el significado clínico, el efecto no ha sido descrito con el sevoflurano.

Estos mismos motivos pueden aplicarse para justificar la preferencia de uso del sevoflurano en la sedación en cuidados críticos. Un bajo cociente de partición sangre-gas y su bajo coeficiente de solubilidad en grasas le proporciona una velocidad de inducción, control y recuperación más rápida que la provista por el isoflurano.

I.2.5. Desventaja de la Sedación con Anestésicos Inhalatorios en las Unidades de Cuidados Críticos.

La razón por la que la sedación con agentes inhalatorios no ha obtenido una aceptación más generalizada, a pesar de sus claras ventajas sobre los anestésicos intravenosos es, principalmente, de naturaleza técnica en relación con su administración⁹.

En primer lugar, los ventiladores de cuidados críticos no permiten una fácil instalación de los vaporizadores y exigirían un sistema de eliminación del gas como medida de protección ambiental. Además, sin las máquinas de anestesia utilizadas en quirófano (con circuito circular), existe un consumo excesivo del agente. En segundo lugar, hay poco margen para una máquina de anestesia en las unidades de cuidados críticos, ya que éstas no tienen todos los nuevos modos de ventilación asistida utilizados en los pacientes críticamente enfermos. Por último, desde una perspectiva de la gestión clínica, el personal de las UCC en general no está familiarizado con la farmacología, efectos fisiológicos y de manejo de los anestésicos volátiles.

Estos inconvenientes han desaparecido debido a la introducción, en el año 2004, de un nuevo dispositivo llamado **AnaConDa**[®] (Anesthetic Conserving Device, **ACD**, Sedana Medical, Uppsala, Sweden) que permite la administración de los agentes anestésicos inhalatorios isoflurano y sevoflurano.

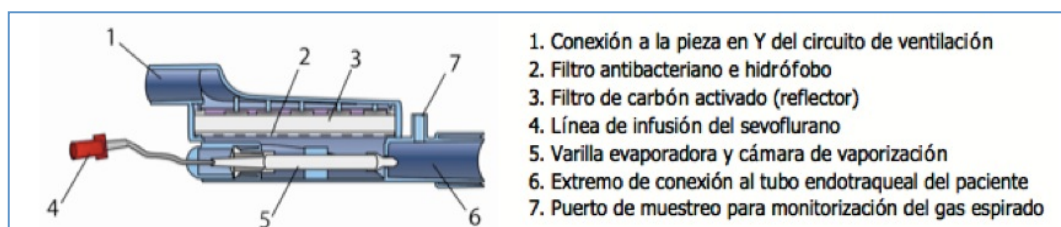
I.3. Administración del agente inhalatorio por medio del dispositivo AnaConDa®.

El **AnaConDa®** (Anesthetic Conserving Device, ACD, Sedana Medical, Uppsala, Sweden) es un filtro antibacteriano e intercambiador de calor y humedad (HME) modificado, que permite la administración de los agentes anestésicos inhalatorios isoflurano y sevoflurano a través de los ventiladores habituales de las UCC^{123,124,125,126}.

Sus dos componentes fundamentales son, por un lado, una capa adicional de fibras de carbón activado, llamado reflector anestésico y, por otro, una varilla evaporadora (Figura 2).

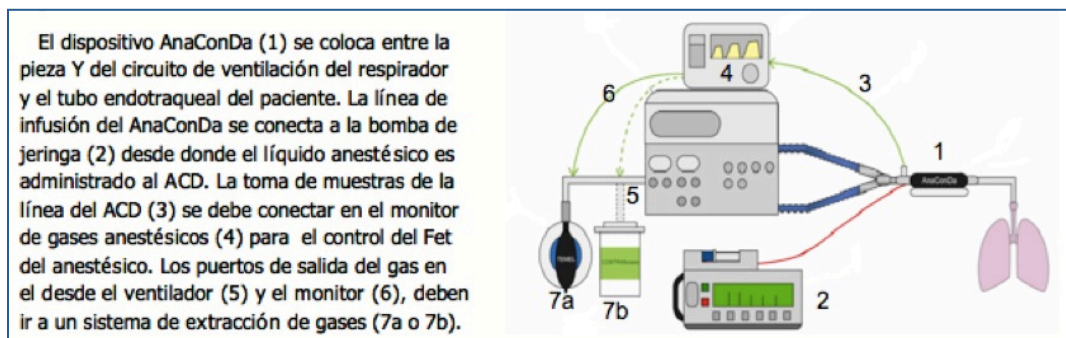
La disposición en clínica del dispositivo se realiza entre la pieza Y del circuito de ventilación del paciente y el tubo endotraqueal (Figura 3). El anestésico se suministra en estado líquido a través de una bomba de jeringa en una varilla porosa (llamada evaporador) en el interior del ACD. Difunde sobre la gran superficie de esta varilla y se vaporiza instantáneamente, arrastrado por el flujo de gas inspiratorio, llegando a los pulmones.

Figura 2. Componentes del dispositivo AnaConDa®, vistos en un corte sagital.



Tomado con permiso de Soro et al¹⁰⁵.

Figura 3. Colocación del ACD en el circuito de ventilación del paciente.



Obtenido con permiso de Soro et al¹⁰⁵.

Durante la espiración, el 90% del anestésico volátil se condensa en la superficie de las fibras de carbón activado y se libera de nuevo en la próxima inspiración. Por ello, la principal ventaja en comparación con un ventilador de críticos (circuito abierto) con un vaporizador adjunto, es que el ACD se puede usar como un dispositivo vaporizador junto a estos ventiladores, ahorrando pérdidas de anestésico como un sistema circular en el que estamos usando 1,5 l/min¹²⁷. Sólo el 10% del anestésico pasa el filtro y se libera a través de la salida espiratoria del ventilador.

Es importante reseñar que el ACD supone un aumento del espacio muerto de 100 ml, lo que no impide su uso en paciente pediátrico por encima de 20 kg^{128,129}. Además, observaciones personales no publicadas han mostrado que este dispositivo posee una resistencia al flujo de gas de 2,5 cmH₂O medido a un flujo constante de 60·l·min⁻¹.

Con el fin de reducir al mínimo la exposición profesional, es necesario conectar al

puerto espiratorio del ventilador un sistema de depuración del mismo¹³⁰. Para este objetivo son adecuados los sistemas de aspiración de gases o, en su defecto, los absorbedores químicos (Adalsorb[®], Contrafluran[®]).

En Europa, las últimas recomendaciones respecto a la exposición laboral a sustancias peligrosas, publicadas en 2005, introdujeron un nuevo concepto: el de un límite relacionado con la salud⁷⁹. Este Límite de Exposición Ocupacional (OEL, en partes por millón; ppm) no se ha establecido todavía para el caso del sevoflurano⁷⁹. En España, se admiten los valores recomendados desde 1999, por el INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene), en el que se valoran los VLA-ED (Valor límite Ambiental de Exposición diaria). Para los más recientes anestésicos volátiles como sevoflurano y desflurano, los valores límite no se han definido hasta el momento. Algunos estudios sugieren valores de VLA para sevoflurano de 20 ppm¹³¹, mientras otros abogan por un valor cercano a 2 ppm (valor establecido en EEUU por el National Institute for Occupational Safety and Health, como límite para los halogenados y, por extensión, para el sevoflurano), al encontrar sintomatología atribuible a la exposición laboral con valores medidos de 12 ppm¹³². Si el agente se metaboliza, el fluoruro puede determinarse en la orina de los trabajadores después de un turno, y no debería exceder de un valor límite biológico de 7 mg/g de creatinina en orina¹³³.

Varios estudios han demostrado que la contaminación ambiental por isoflurano/sevoflurano, administrados mediante el ACD, no supera los límites establecidos para agentes inhalatorios^{134,135}. Sackey y cols. obtuvieron valores de 0.1+/-0.2 ppm tras sedación prolongada (12-96 h) con isoflurano utilizando el dispositivo AnaConDa[®]. Estos resultados se encontraron por debajo de los límites

recomendados internacionalmente. Además, no hubo diferencias significativas respecto a los casos en los que no se utilizó un absorbedor químico¹³⁴.

Para vigilar la concentración eficaz de los gases en la sangre (equivalente a la del cerebro), se utiliza un analizador de gases que mide el End tidal (Et o concentración de gas espirado) del anestésico. La línea de muestreo, que viene del analizador de gases, está conectada al puerto de toma de muestras del ACD (Figura 3).

Con el objetivo de determinar la velocidad de infusión a través del ACD, en 2008, Belda y cols. llevaron a cabo un estudio sobre el modo de administración del sevoflurano con el dispositivo AnaConDa^{®136}. Se utilizó un modelo farmacocinético original que permitió un ajuste muy preciso de la velocidad de infusión para obtener las concentraciones Et de sevoflurano previstas, demostrando una gran precisión del mismo.

Otros estudios también han validado la precisión con que la velocidad de infusión de anestésico líquido genera una concentración determinada de anestésico gaseoso en el ACD^{137,138,139,140}. Estos concluyen que el ACD garantiza una administración precisa de una concentración de agente, con el fin de obtener el efecto sedante deseado y, con una exactitud superior a la de un vaporizador clínico.

Como hemos comentado, con el ACD se puede utilizar isoflurano y sevoflurano, pero no desflurano ya que, por sus propiedades físicas (presión de vapor de 673 mmHg a 20°C), no puede administrarse en forma líquida con jeringa a

temperatura ambiente y sus moléculas no se reflejan en la capa de carbón activado del dispositivo, condensándose en su superficie.

I.4. Antecedentes de sedación con sevoflurano en las UCC, mediante el dispositivo AnaConDa®.

Con la introducción del AnaConDa®, el uso clínico del sevoflurano, como agente sedante en las Unidades de Cuidados Críticos, se ha incrementado notablemente, en los últimos años.

En 2008 se publicó su uso en la sedación de un paciente pediátrico, para facilitar su extubación, tras quemaduras graves¹²⁹.

También en 2008, Belda y cols. publicaron un estudio sobre el modelo de administración del sevoflurano con el dispositivo AnaConDa®¹³⁶. Los resultados recogieron el análisis que demuestra la gran precisión del modelo farmacocinético. Además, es de señalar que se obtuvieron valores de BIS de 49 ± 9 (IC 95%: 48; 50) cuando se utilizó la concentración de sevoflurano del 1% y de 38 ± 8 (IC95%: 37; 39) con la concentración del 1,5%. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas indicando una buena relación dosis-efecto, hecho que también fue demostrado en un estudio posterior de Stureson y cols.¹⁴¹. Los autores concluyeron que la administración de sevoflurano en la sedación de pacientes postoperados graves sin patología respiratoria, utilizando el modelo propuesto, era segura y carecía de efectos secundarios relacionados con el uso de sevoflurano. Asimismo, resaltaron la facilidad de uso de esta técnica.

En relación con la calidad de la sedación, ese mismo año, Rohm et al. publicaron una serie de 70 pacientes postoperados de cirugía cardíaca en los que compararon la sedación postoperatoria con sevoflurano (35 pacientes) respecto a la sedación habitual con propofol (35 pacientes)¹⁴². En estos pacientes se utilizó

una concentración Et de sevoflurano del 0,8% al 1% para obtener una sedación adecuada, valorada por la obtención de un Índice Biespectral (BIS) entre 55 y 70. La duración media de la sedación fue en ambos grupos de 8 horas. El estudio demostró que los pacientes del grupo de sevoflurano tuvieron un despertar más rápido, con menores tiempos de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. Los autores concluyeron que la sedación con sevoflurano administrado con AnaConDa[®] es una alternativa válida y segura a los agentes intravenosos comúnmente utilizados en la sedación de pacientes postoperados.

El mismo grupo de trabajo realizó un estudio observacional prospectivo de sedación prolongada con sevoflurano en 16 pacientes críticos. Los resultados se presentaron en el congreso de la Sociedad Americana de Anestesiología¹⁴³ y fueron publicados posteriormente¹⁴⁴. Los 16 pacientes, de edades comprendidas entre 34 y 76 años, recibieron sevoflurano en una concentración end-tidal entre 0,8-1,3 vol% durante 50 a 168 horas (11-15 MAC-h/día) a través del dispositivo AnaConDa[®]. La sedación con sevoflurano fue considerada como fácil de ajustar y potente en conseguir niveles de sedación de moderados a profundos adecuados para la ventilación mecánica. No hubo problemas técnicos asociados al uso del AnaConDa[®].

Ya anteriormente (2007), Soukup y cols.¹⁴⁵ aplicaron sevoflurano para sedación prolongada. Es un estudio retrospectivo en el que se revisaron 23 pacientes de cuidados intensivos que requirieron sedación durante la ventilación mecánica por un periodo promedio de 96 horas. En todos ellos se utilizó para la sedación, sevoflurano en una concentración end-tidal entre 0,5-1,1 vol%. La sedación

resultó satisfactoria en todos los casos y no se registraron problemas asociados a la técnica.

En 2009, Migliari y cols. publicaron una serie de 17 pacientes graves ingresados en cuidados intensivos en los que se comparó la sedación con sevoflurano a través del dispositivo AnaConDa[®] respecto al propofol¹³⁵. Los pacientes fueron sedados 2 horas con propofol y posteriormente otras 2 horas con sevoflurano a las dosis adecuadas para obtener un nivel de sedación valorado por la Escala de RASS (Richmond Agitation and Sedation Scale) menor o igual a -3. La concentración Et de sevoflurano administrada fue del $0,76 \pm 0,31\%$ obteniéndose un RASS de $-4,5 \pm 0,8$ y un nivel de BIS de 39 ± 8 . En estos pacientes no se observaron diferencias en los parámetros estudiados, hemodinámicos y respiratorios, con los dos regímenes de sedación.

En otro estudio llevado a cabo recientemente por nuestro grupo⁹⁵, en el que se comparaba la sedación con sevoflurano vs propofol, los tiempos de despertar de los pacientes sedados con sevoflurano fueron más cortos que los de los pacientes en los que se utilizó propofol. Además, la estancia en la Unidad de Reanimación y en el hospital fue más corta en el grupo de sevoflurano, aunque no se alcanzaron diferencias significativas. La sedación fue controlada y estable en el tiempo. Resultados similares han obtenido, muy recientemente, Hellström y cols.¹⁴⁶.

En general, podemos concluir que la administración de sevoflurano, a través de este dispositivo, es efectiva y segura en la sedación de corta duración^{95,135,142,146} (<12 horas) y en sedaciones más prolongadas (máximo de 96 horas)^{139,143,144,147,148}.

A pesar de las ventajas que la sedación inhalatoria aporta frente a la realizada con agentes intravenosos y de la disponibilidad del ACD para poder administrar el sevoflurano en las UCC, su utilización se encuentra limitada actualmente debido a la posible toxicidad derivada de la producción de fluoruros plasmáticos tras su metabolización, tal y como comenta Sackey en una publicación muy reciente⁹.

I.5. Toxicidad del Sevoflurano.

La posible toxicidad del sevoflurano se deriva, principalmente, de su metabolización hepática con producción de fluoruros plasmáticos.

I.5.1. Metabolización del Sevoflurano.

La Biotransformación es el mecanismo fundamental de metabolización de los agentes inhalatorios (AI). Esta biotransformación se produce en el hígado, pero no de forma exclusiva, ya que también ocurre una eliminación transcutánea, peritoneal y pleural, así como un mínimo metabolismo extrahepático.

La metabolización del sevoflurano oscila entre el 1 y el 5% del agente inhalatorio captado a nivel pulmonar. El citocromo P450 (isoenzima 2E1) es el predominante en su metabolismo a nivel hepático. El metabolismo del sevoflurano a flúor inorgánico (desfluorinación) ocurre fundamentalmente durante la exposición anestésica, motivado por la baja liposolubilidad del sevoflurano y la estabilidad de sus metabolitos. Por lo tanto, las concentraciones máximas de flúor se obtienen a las pocas horas de terminar la exposición al AI. Metabolitos no volátiles orgánicos fluorados, fundamentalmente hexafluoroisopropanol son detectados en sangre y orina de pacientes tratados con sevoflurano. El hexafluoroisopropanol no se degrada en otros compuestos y es conjugado con ácido glucurónico para su posterior eliminación.

El metabolismo del sevoflurano puede aumentarse por inducción microsomal hepática con fenobarbital, fenitoína, isoniácida y etanol⁷².

I.5.2. Ión fluoruro elevado en sangre. Nefrotoxicidad.

Hasta principios de los años 60, se creía que los anestésicos volátiles no se metabolizaban en grado significativo en el hombre. El hecho de que algunos pacientes que habían recibido metoxiflurano desarrollaran disfunción renal postoperatoria y que esta disfunción renal pudiera estar relacionado con el flúor (F^-), condujo al reconocimiento de la importancia del metabolismo en la toxicidad relacionada con los anestésicos y representó el mayor estímulo para la investigación sobre la toxicidad renal de los anestésicos volátiles.

Tal y como hemos comentado, como consecuencia de la desfluorinación del sevoflurano, se produce flúor inorgánico.

El flúor (F) es un elemento químico de número atómico 9 situado en el grupo de los halógenos (grupo 17) de la tabla periódica de los elementos¹⁴⁹. En disolución acuosa, el flúor se presenta normalmente en forma de ión fluoruro, F^- . En este estado, provoca una inhibición de la respiración celular y, además, prolonga el efecto cáustico ácido. El fluoruro libre se une a cationes tisulares, como el calcio o el magnesio.

Las fuentes de intoxicación más importantes de compuestos fluorados son¹⁴⁹:

- Pesticidas: los fluorados no han demostrado ser muy efectivos.
- Ingesta de agua fluorada, como suplementos dietéticos o en forma de pasta dentífrica.

- El ácido fluorhídrico (HF): es el compuesto que más veces se ve envuelto en intoxicaciones.

Una vez que ha provocado lesiones locales, el flúor se absorbe pasando a inducir, como fluoruro, alteraciones sistémicas por su bloqueo de la respiración celular. Así, se encuentran alteraciones cardíacas como arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva, en parte debidas a la hipocalcemia e hipomagnesemia y por otro lado, al efecto directo que induce necrosis miocárdica hipereosinofílica. A nivel renal los fluoruros dan lugar a proteinuria, hematuria y necrosis cortical renal. La afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) conduce a cefalea, nistagmus, convulsiones y coma.

El ión fluoruro puede medirse en sangre. Se detectan niveles de fluoruro elevados durante las primeras 24 horas tras la intoxicación, ya que posteriormente éste se deposita en hueso o es eliminado vía renal. Valores normales son 0.01-0.20 mg/l (0.53-10.53 $\mu\text{mol/L}$)¹⁵⁰. Si la determinación se realiza en orina, ésta es tardía y se mantiene positiva durante varios días tras la exposición.

En mayo de 1992, el exceso de fluoración en uno de los dos sistemas de abastecimiento de agua de Alaska provocó una ola de intoxicación aguda por ión fluoruro¹⁵¹. Los pacientes cursaron con náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y parestesias. En algunos casos se encontraron otras alteraciones tales como elevación de la LDH y AAT, así como parestesias, y trastornos electrolíticos acompañados de arritmias cardíacas. Fueron un total de 296 pacientes. Uno de ellos, sin antecedentes personales de interés, falleció. La concentración de fluoruro en esta agua fue de 150 mg/l, cuando lo recomendable era mantenerla entre 0,7 a 1,2 mg/l. El nivel máximo de fluoruros en plasma fue

de 480 $\mu\text{mol/L}$. En la publicación donde se menciona este suceso se plantea la hipótesis de que los niveles de fluoruros elevados originados tras ingesta oral deban ser valorados de forma diferente a aquellos procedentes del metabolismo en el hombre¹⁵¹.

Los efectos nefrotóxicos del F^- en humanos fueron principalmente referidos por Goldemberg en 1930¹⁵² al haber tratado a pacientes tiorotóxicos con fluoruro sódico intravenoso, desarrollando varios de ellos un síndrome poliúrico que denominó diabetes insípida fluorhídrica.

El mecanismo preciso por el cual el F^- produce sus efectos tóxicos sobre los riñones no está claro, aunque se han sugerido, al menos, tres posibles vías:

1. El flúor inorgánico daña el túbulo contorneado proximal interfiriendo con la reabsorción isosmótica que se produce a este nivel. La excesiva carga líquida que llega a la nefrona distal impedirá el desarrollo de la máxima osmolaridad medular, conduciendo a una reabsorción de agua menor en el túbulo colector. Se formarían así grandes cantidades de orina diluida aún en presencia de hormona antidiurética.

2. El flúor inorgánico inhibe la bomba de Na^+/K^+ , y otras enzimas relacionadas con el transporte de iones en la rama ascendente del asa de Henle. Esto va a conducir a la disminución de la hiperosmolaridad medular renal con la consiguiente insuficiencia renal poliúrica.

3. El flúor inorgánico es un potente vasodilatador. La vasodilatación de los vasos rectos llevaría a un lavado medular de solutos aumentado, con la consiguiente incapacidad para concentrar la orina.

En 1966, Crandell y cols.¹⁵³ reportaron que 16 de 94 pacientes anestesiados con metoxiflurano desarrollaron insuficiencia renal poliúrica asociada a balance líquido negativo, elevaciones del sodio, de la osmolaridad y urea plasmáticas, así como osmolaridad urinaria fija próxima a la del suero. Los pacientes fueron incapaces de concentrar la orina tras restricción de líquidos o administración de vasopresina. La disfunción renal duró entre 10 y 20 días en la mayoría de los casos, pero en tres pacientes las anomalías duraron más de 1 año. Estos autores concluyeron que el metoxiflurano fue, de alguna manera, el responsable. No pudieron definir de qué forma precisa dañaba el riñón.

Posteriormente Mazze y cols.^{154,155} refirieron elevaciones en la concentración plasmática de F^- en todos los pacientes anestesiados con metoxiflurano y demostraron que las concentraciones superiores se observaban en los pacientes con mayor grado de disfunción renal.

Como se ha comentado anteriormente, la deshalogenación de los anestésicos se realiza mediante oxidación enzimática en el hígado. Esta deshalogenación con liberación de ión F^- depende, en primer lugar, de la estructura molecular de cada anestésico. Así, el halotano es resistente a la desfluorinación oxidativa. El metoxiflurano es desfluorinado fácilmente porque posee dos lugares de ataque enzimático en su molécula. La deshalogenación del enflurano ocurre lentamente y sólo en el carbón terminal. El isoflurano es incluso más estable que el enflurano. El desflurano es el anestésico fluorado más estable de todos. Por el contrario, el sevoflurano es susceptible de desfluorinación¹⁵⁶, como se ha mencionado en el apartado de metabolismo. La disponibilidad de sustrato es otro importante factor que gobierna la liberación de flúor. Esta disponibilidad de sustrato depende

fundamentalmente de la solubilidad de cada anestésico y de la duración de la administración del mismo, particularmente importante en los agentes altamente liposolubles que son lentamente liberados desde los depósitos grasos hacia la sangre durante bastantes horas al finalizar la anestesia.

Por ejemplo, el metoxiflurano es muy liposoluble (coeficiente de partición aceite/gas de 930). Tras 3 o 4 horas de anestesia, la eliminación de metoxiflurano desde los depósitos grasos permite unos ritmos de desfluorinación máximos durante horas o incluso días. Cousins y Mazze¹⁵⁴ demostraron la relación dosis-efecto existente entre la duración de la exposición al metoxiflurano y la hiperosmolaridad plasmática, así como la elevación sérica de urea y F^- . El pico plasmático de flúor ocurría tardíamente, a las 48-72 horas de finalizar la anestesia. Por el contrario, las concentraciones sanguíneas de F^- tras anestesia con agentes menos solubles como el enflurano (coeficiente aceite/gas de 98) o sevoflurano¹⁵⁷ (coeficiente aceite/gas de 55) disminuyen rápidamente al finalizar la anestesia, debido fundamentalmente a la rápida eliminación pulmonar de estos anestésicos, no dando tiempo para un más extenso metabolismo hepático.

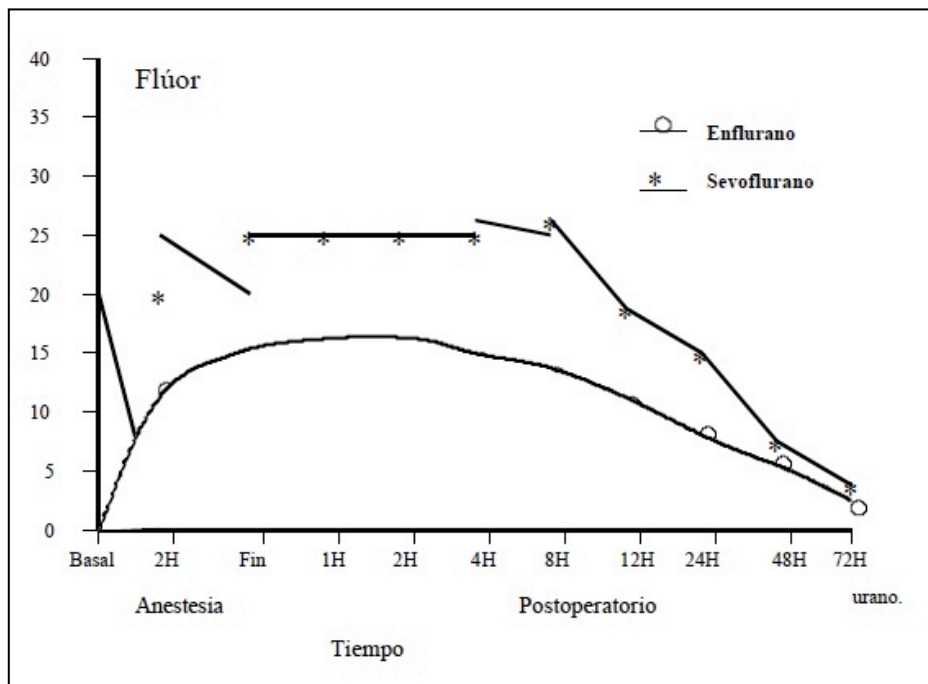
Existe también una correlación directa entre la concentración sanguínea de F^- y la dosis de anestésico administrada expresada como CAM/hora; esto es, la concentración end-tidal media durante la intervención expresada como CAM, multiplicada por las horas de anestesia.

La concentración plasmática de fluoruros generalmente aceptada como causante de disfunción renal clínica aparente tras administración de metoxiflurano y, posteriormente generalizada a otros anestésicos inhalatorios fluorados, como el isoflurano y el sevoflurano, es de $50 \mu\text{mol/L}$ ^{108,153}. Estos autores correlacionaron

las concentraciones plasmáticas de F^- observadas con el grado de disfunción renal postoperatoria. Así los pacientes que recibieron 2 CAM/hora de metoxiflurano o menos, tuvieron picos plasmáticos de flúor por debajo de 40 $\mu\text{mol/L}$, no asociándose a una alteración renal postoperatoria. En los sujetos que recibieron 2,5-3 CAM/hora de metoxiflurano, el pico plasmático de fluoruro se encontró entre 50-80 $\mu\text{mol/L}$. Estos pacientes tardaron más que los anteriores en conseguir los valores preoperatorios de máxima osmolaridad urinaria, no respondiendo a la hormona antidiurética. Con dosis de metoxiflurano de 5,0 CAM/hora (F^- sérico de 90 a 120 $\mu\text{mol/L}$) la clínica de insuficiencia renal se hace evidente. Aparecen hiperosmolaridad sérica, hipernatremia, poliuria y baja osmolaridad urinaria. Dosis de anestésico superiores a 7,0 CAM/hora (concentraciones séricas de F^- con un rango de 120 a 175 $\mu\text{mol/L}$) causaron importante nefrotoxicidad, mostrando los pacientes marcadas alteraciones electrolíticas plasmáticas y urinarias, así como pérdida de peso y significativa deshidratación.

Otro factor importante es el tiempo que el riñón está expuesto a altas concentraciones de F^{-158} , esto es, el área bajo la curva (Figura 4)¹⁵⁹.

Figura 4. Concentraciones plasmáticas de flúor tras anestesia con sevoflurano o enflurano. Significativamente mayores con sevoflurano ($p < 0,05$).



Tomado de Blanco et al ¹⁵⁹.

Así, se ha comprobado que la nefrotoxicidad tras anestesia con metoxiflurano no está relacionada exclusivamente con concentraciones plasmáticas de flúor superiores a $50 \mu\text{mol/L}$. Esto es determinante del menor potencial nefrotóxico de los agentes volátiles actualmente utilizados en la clínica, como son el enflurano y el sevoflurano. Aunque ambos anestésicos son susceptibles de ser metabolizados en los microsomas hepáticos liberando ión flúor a la sangre, el bajo coeficiente de partición sangre/gas de ambos facilita su rápida eliminación por los pulmones tras cesar su administración, estando menos tiempo disponible el agente anestésico para su metabolización hepática. Así, tras anestesia con metoxiflurano, el pico plasmático de flúor se observa a las 48-72 horas, disminuyendo muy lentamente en los días siguientes la concentración plasmática, por lo que los riñones están expuestos a altas concentraciones de F^- durante varios días; por el contrario, el

pico plasmático de F^- tras anestesia con enflurano o sevoflurano se alcanza durante las primeras 4-8 horas postoperatorias, disminuyendo más del 50% de este valor en las primeras 24 horas, por lo cual los riñones están expuestos durante menos tiempo al flúor, independientemente de cuál sea su valor^{110,158,159}.

A pesar del umbral nefrotóxico por ión fluoruro establecido teóricamente, de 50 $\mu\text{mol/L}$ ^{108,153}, varios estudios han demostrado que la toxicidad renal del metoxiflurano no se relaciona con los niveles de fluoruros, sino con su metabolismo en las células del túbulo renal¹⁶⁰. A pesar de encontrar niveles por encima de esta cifra después de procedimientos anestésicos¹⁶¹ y de sedación^{114,162,163}, utilizando halotano e isoflurano, no se han descrito casos de toxicidad renal ni hepática. En grupos aislados de pacientes pediátricos¹⁶⁴ y adultos¹⁶⁵ en estado de crisis asmática sedados con sevoflurano hasta un periodo de 104 horas y, a pesar de que uno de ellos presentó niveles plasmáticos de fluoruros por encima de 60 $\mu\text{mol/L}$, la función renal y la creatinina plasmática permanecieron inalteradas^{164,165}.

Tanto el isoflurano como el desflurano son menos susceptibles de ser metabolizados, por lo que es poco probable que se observen cifras altas de ion F^- tras su administración. Por ello, en los estudios de toxicidad por sevoflurano que se han realizado hasta la fecha, casi siempre se compara este halogenado con un grupo control al que se le administra isoflurano^{166, 167}.

En pacientes críticos existen otros factores que puede esperarse contribuyan al desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria, como son la disfunción renal preoperatoria, la administración de agentes nefrotóxicos y finalmente, la presencia de hipotensión, hipoxemia o sepsis¹⁰⁸.

Los pacientes sometidos a cirugía y los ingresados en las UCC con disfunción renal preexistente suponen un dilema clínico para el anestesiólogo. Se plantean dudas tales como si el hecho de una anestesia o sedación con halogenados podría agravar la disfunción renal que padece el paciente, así como si la excreción renal de F^- puede estar disminuida. También es posible que el umbral para nefrotoxicidad por flúor pueda ser menor en los pacientes con disfunción renal previa.

Sólo han sido reportados, hasta la fecha, tres casos de disfunción renal postoperatoria en pacientes con enfermedad renal previa y que pudiera ser atribuida al F^- liberado del metabolismo de un anestésico volátil diferente al metoxiflurano^{168,169,170}. En los tres casos el agente implicado fue el enflurano, no estando claro sin embargo, que el F^- fuera el causante de la disfunción renal.

Es probable que tras la administración de cualquiera de los agentes volátiles actualmente disponibles en la práctica clínica, la reducción en la capacidad del riñón para excretar una carga de F^- por la disfunción preoperatoria sea compensada por el depósito del F^- originado en el metabolismo del anestésico en los tejidos calcificados del organismo¹⁷¹. Es por esto que la disfunción renal preoperatoria no resultara en una anormal cinética del F^- y no se viera agravada^{157,172,173}. Estos iones son eliminados de la sangre mediante el secuestro de los tejidos calcificados y, en una menor proporción, por la salivación y las excreción fecal¹⁷⁴.

La administración concomitante de un agente nefrotóxico podría afectar a la función renal. Son varios los trabajos que describieron el sinergismo en su acción nefrotóxica que presentan el metoxiflurano y los aminoglucósidos (disminuyen el

filtrado glomerular)¹⁷⁵. También es posible que la interacción tóxica sea debida a la combinación del aminoglucósido, F⁻ y el ácido oxálico procedente también del metabolismo del metoxiflurano, ya que existen experimentos en animales que demuestran la falta de interacción nefrotóxica entre la gentamicina y la anestesia con enflurano o halotano¹⁷⁶. Hasta la fecha, no hay casos descritos de nefrotoxicidad tras anestesia con enflurano, isoflurano, sevoflurano o desflurano en pacientes tratados con aminoglucósidos.

Otra sustancia investigada por su potencial interacción con el F⁻ es la ciclosporina A. Este fármaco es ampliamente utilizado como inmunosupresor en los trasplantes de órganos, siendo uno de sus más importantes efectos secundarios la toxicidad renal. En la práctica clínica, no se han referido casos de toxicidad renal en pacientes anestesiados con halogenados y tratados simultáneamente con ciclosporina A¹⁷⁷. Parece poco probable que exista interacción tóxica entre esta sustancia y las bajas concentraciones de F⁻ que se originan en el metabolismo de los anestésicos volátiles que actualmente se utilizan en clínica¹⁷⁸.

Hasta la fecha no han sido descritos casos de toxicidad renal postoperatoria tras anestesia con isoflurano, desflurano o sevoflurano en procedimientos anestésicos con duración máxima de 12 horas^{166,167,179}.

Además, la administración de sevoflurano, a través del dispositivo ACD es efectiva y segura para la sedación de corta duración (<12 horas) en el postoperatorio en las Unidades de Cuidados Críticos^{95,135,136,141-145}.

En relación con la nefrotoxicidad inducida por los AI tras una sedación de larga duración (>12 horas) en las Unidades de Cuidados Críticos, cada vez disponemos de mayor información, tal y como se detalla a continuación.

En un estudio observacional prospectivo, Guzman y cols.¹⁴⁷ evaluaron a 12 pacientes sedados con sevoflurano al 0.9-1.5%, en promedio, durante 70 horas sin ningún tipo de efectos adversos. Röhm y cols. publicaron en 2009 un estudio prospectivo, randomizado sobre la sedación de 125 pacientes en el postoperatorio de cirugía abdominal, vascular y torácica, con el fin de describir los efectos sobre la integridad renal de los agentes utilizados en la sedación¹⁴⁸. Con este fin, se administró sevoflurano (a través del dispositivo AnaConDa[®]) en concentraciones Et del 0,5 al 1% (n=64) o propofol en infusión continua intravenosa (n=61) durante un tiempo máximo de 24 horas. La duración media de la sedación fue de 9,2±4,5 horas en ambos grupos. Los valores de Alfa-glutation-S-transferasa, una proteína muy específica del citosol de la célula tubular renal proximal y muy utilizada para predecir toxicidad de fármacos, aumentó en el periodo postoperatorio, pero no se encontraron diferencias entre los dos fármacos utilizados. Los valores de creatinina y de N-acetil-glucosaminidasa, utilizados para valorar la función renal, no se modificaron respecto a los valores preoperatorios. No obstante, los niveles plasmáticos de fluoruros inorgánicos fueron significativamente mayores a las 24 horas en el grupo de pacientes sedados con sevoflurano (39±25 µmol/L) en comparación con los pacientes sedados con propofol (3± 6 µmol/L) y se mantuvieron elevados a las 48 horas (33±26 vs 3±5 µmol/L). Los autores concluyen que, en sedaciones postoperatorias de duración inferior a las 24 horas, el sevoflurano y el propofol no afectan negativamente la función renal. Aunque se

elevaron los niveles de fluoruros sanguíneos con el sevoflurano, la función glomerular y tubular renal estuvo preservada durante toda la estancia hospitalaria. Esa misma autora realizó el mismo año un estudio observacional prospectivo de sedación prolongada con sevoflurano en 16 pacientes críticos. Los resultados se presentaron en el congreso de la Sociedad Americana de Anestesiología¹⁴³ y fueron publicados posteriormente¹⁴⁴. Los 16 pacientes, de edades comprendidas entre 34 y 76 años, recibieron sevoflurano en una concentración end-tidal entre 0,8-1,3 vol% durante 50 a 168 horas (11-15 MAC-h/día) a través del dispositivo AnaConDa[®]. Los niveles de fluoruros superaron el valor de 50 $\mu\text{mol/l}$ después de 24 horas y alcanzaron niveles máximos de 250 $\mu\text{mol/l}$ después de 5-6 días de sedación. Cuatro pacientes desarrollaron fallo renal secundario a sepsis y tres de ellos precisaron hemodiálisis venovenosa continua. Los niveles de fluoruros en los pacientes con función renal normal fueron comparables con los que tuvieron la función renal alterada. Al alta de la UCC, los 10 pacientes que sobrevivieron (63%) no presentaban signos de disfunción renal o alteraciones de los valores de creatinina y urea plasmáticas o de la diuresis. Los autores concluyeron que la administración prolongada de sevoflurano en sedación de pacientes críticos es segura. Asimismo, destacaron que estos resultados confirmaban los estudios previos en los que se ha podido demostrar que el ascenso de los fluoruros secundario al metabolismo del sevoflurano no se asocia con disfunción renal. Tampoco hubo casos de toxicidad renal en un estudio clínico que todavía no ha sido completado, en pacientes después de una cirugía cardíaca sedados con propofol o sevoflurano hasta 72 horas. (Dra. C. Röhm, Klinikum Ludwigshafen, Alemania, comunicación personal).

Finalmente, en junio de 2011, Mesnil y cols.¹³⁹. publicaron un estudio de 60 pacientes prospectivo, controlado y randomizado en el que, a pesar de obtener cifras de fluoruros de 82 $\mu\text{mol/L}$ (rango 12-220 $\mu\text{mol/L}$) tras sedación prolongada (rango 24-96 h) con sevoflurano, no hubo cambios significativos respecto al valor basal de urea y creatinina, salvo unas cifras de urea en el 3º y 4º día por debajo de las obtenidas en los grupos de sedación con propofol o midazolam.

De todos estos estudios se deduce que **tampoco en sedación prolongada con sevoflurano** en las Unidades de Cuidados Críticos **se ha descrito la toxicidad renal**, que tan frecuentemente se ha supuesto para los agentes halogenados.

En la Tabla 4 encontramos un resumen de los principales estudios clínicos de sedación inhalatoria utilizando el AnaConDa®.

Tabla 4. Estudios Clínicos relevantes de Sedación Inhalatoria utilizando el AnaConDa®.

Autor	Tipo de estudio	Objetivo primario	Número y tipo de Pacientes	Concentración de sevoflurano y Tiempo de sedación	Resultados Relevantes
Soukup et al (2007) ¹⁴⁵	Retrospectivo	Evaluación de la sedación	23 pacientes En Ventilación Mecánica en UCCs	0,5-1,1% 96 h	<ul style="list-style-type: none"> Sedación satisfactoria Sin problemas asociados a la técnica
Belda et al (2008) ¹³⁶	Descriptivo	Exactitud de un modelo de administración	50 pacientes. Postoperados de cirugía mayor	1% y 1,5% 6 h.	<ul style="list-style-type: none"> Gran precisión del modelo. Seguridad y ausencia de efectos secundarios
Röhm et al (2008) ¹⁴²	Aleatorizado, prospectivo, controlado (vs. Propofol)	Evaluación de la sedación	70 pacientes (35 sev-35 pro) Postoperados de cirugía cardíaca	0,8%-1% 8 h.	<ul style="list-style-type: none"> El sevoflurano produjo tiempos de despertar más cortos Menor tiempo de ventilación mecánica y de estancia hospitalaria
Röhm et al (2009) ¹⁴⁸	Aleatorizado, prospectivo, controlado (vs. Propofol)	Evaluación de la integridad renal	125 pacientes (64 sev-61 pro) Postoperados de cirugía abdominal, vascular y torácica	0,5%-1% Hasta 24 h (Media 9,2 h)	<ul style="list-style-type: none"> Sevoflurano y propofol no afectan negativamente a la función renal F-: 39±25 µmol/L
Röhm et al (2009) ¹⁴⁴	Observacional, prospectivo	Evaluación de la integridad renal	16 pacientes. UCCs	0,8-1,3% 50-168 h	<ul style="list-style-type: none"> F-: 25-250 µmol/l No hay alteración en la función renal Niveles de sedación conseguidos fácilmente con el AnaConDa®
Migliari et al (2009) ¹³⁵	Prospectivo, controlado Diseño cruzado (vs. Propofol + remifentanilo)	Diferencias en variables respiratorias y hemodinámicas	17 pacientes Pacientes graves no quirúrgicos	0,76±0,31% 2 h.	<ul style="list-style-type: none"> No hay diferencias en los parámetros respiratorios ni hemodinámicos entre los dos fármacos
Soro et al (2010) ⁹⁵	Aleatorizado, prospectivo, controlado y doble ciego (vs. Propofol)	Efectos cardioprotectores (Biomarcadores miocárdicos)	75 pacientes (36 sev-37 pro) Postoperados de cirugía cardíaca	0,7%-1,1% Mínimo de 4 h (Media de 4,6 h)	<ul style="list-style-type: none"> No diferencias significativas en biomarcadores ni estancia en la Unidad No efectos adversos pulmonares, hepáticos ni renales Sevoflurano produce tiempos de despertar más cortos
Hellström et al (2011) ⁹⁴	Aleatorizado, prospectivo, controlado (vs. Propofol)	Efectos cardioprotectores. (Biomarcadores miocárdicos)	100 pacientes Postoperados de cirugía cardíaca	0,5%-1% Mínimo de 2 h, hasta extubación (Media, 176 min)	<ul style="list-style-type: none"> No hay mejora en Biomarcadores miocárdicos ni en pronóstico. El análisis post-hoc sugiere que con una N mayor, sí los habría. F. Renal y Hepática normal
Mesnil et al (2011) ¹³⁹	Aleatorizado, prospectivo, controlado (vs. Propofol; vs Midazolam)	Tiempos de despertar y de extubación	60 pacientes UCCs, con previsión de +24h de sedación	0,5% Mínimo 24 h. (Media, 50 h). (Máximo, 96 h)	<ul style="list-style-type: none"> Sedación con sevoflurano segura y efectiva F-: 12-220 µmol/L F. Renal normal. Disminuye los tiempos de despertar y extubación Más calidad de despertar < consumo de morfina

I.5.3. Hepatotoxicidad y Anestésicos Inhalatorios.

Todavía se desconoce el mecanismo exacto por el cual el sevoflurano produce daño hepático¹⁸⁰.

Se han descrito dos tipos de lesión hepática producidas por los anestésicos inhalatorios y, en concreto, por el halotano. Éste es el anestésico halogenado que con más frecuencia se asocia al daño hepático. Por un lado, hasta un 20 % de los pacientes anestesiados con halotano presentan de forma precoz, al administrar el fármaco, una disfunción hepática leve y transitoria que se ha relacionado con un aporte disminuido de oxígeno a los tejidos hepáticos y la formación de radicales libres. También con el halotano se ha descrito otro tipo de lesión hepática, mucho más infrecuente y grave, que consiste en una hepatitis masiva que puede incluso llegar a resultar mortal. Se trata de una forma de hepatitis aguda que clínicamente se manifiesta por fiebre, rash, eosinofilia y, cuya incidencia y severidad aumentan con las exposiciones repetidas al halotano. Su incidencia es baja, 1/35.000 pacientes anestesiados con halotano y, su desarrollo está mediado inmunológicamente¹⁸¹.

Durante la metabolización del halotano se forma ácido trifluoroacético, el cual tiene la propiedad de unirse mediante enlaces covalentes a proteínas del retículo endoplásmico del hepatocito, dando lugar a la formación de haptenos o neoantígenos¹⁸². El resultado es la puesta en marcha de una respuesta inmunológica y la producción de anticuerpos contra estos neoantígenos. En todos los pacientes expuestos a halotano se producen enlaces entre el ácido trifluoroacético y proteínas de los hepatocitos, sin embargo, muy pocos desarrollan este cuadro de hepatitis. Los neoantígenos tienen que sufrir una

traslocación desde el retículo endoplásmico hasta la membrana de la célula y, de estos, sólo unos pocos son capaces de desencadenar la reacción inmunológica. Se han descrito, como factores de riesgo predisponentes, los siguientes: sexo femenino, la edad media, la obesidad y las exposiciones repetidas a halotano. También se ha sugerido una cierta susceptibilidad genética a presentar este tipo de lesión hepática.

Tanto el enflurano, como el isoflurano y el desflurano se metabolizan en el hígado (al igual que el halotano) por el citocromo P450, dando lugar a ácido trifluoroacético. Por tanto, pueden dar lugar al mismo tipo de lesión hepática mediada inmunológicamente. Además, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones cruzada entre unos anestésicos y otros. La incidencia de hepatotoxicidad con el enflurano, isoflurano y desflurano es muchos más baja que con el halotano, lo cual quiere decir que el grado de hepatotoxicidad está en proporción al grado de metabolización del fármaco. En el caso del desflurano el metabolismo es mínimo. Pero pese a esto, se ha descrito la posibilidad de aparición de hepatotoxicidad con el desflurano en pacientes previamente expuestos y sensibilizados con el halotano¹⁸³.

El sevoflurano no produce ácido trifluoroacético en su metabolismo. Por su estructura química de metilisopropil-éter se metaboliza dando lugar a hexafluoroisopropanol. Este compuesto tiene menos facilidad para unirse a proteínas y, por tanto, la probabilidad de producir haptenos es menor que con ácido trifluoroacético. Además el hexafluoroisopropanol no se acumula, ya que rápidamente se glucuroniza y se elimina por riñón¹⁸⁴. La mayoría se excreta en las primeras doce horas y resulta indetectable tras dos días¹⁸⁵. Esto contrasta con lo

que ocurre con el halotano, con el que es posible detectar niveles de ácido trifluoroacético incluso doce días después de su administración¹⁸⁶.

Otros posibles mecanismos de lesión hepática inducida por sevoflurano incluyen la producción de compuesto A (resultante de la reacción del sevoflurano con los absorbedores de CO₂, de las máquinas de anestesia), el incremento en el citosol de Ca²⁺ libre (por liberación del mismo desde los depósitos internos de calcio y la introducción desde el espacio extracelular) y la activación de radicales libres¹⁸⁷.

En 2007, Turillazzi et al¹⁸⁰. publicaron un caso de necrosis hepática fulminante tras anestesia general con sevoflurano, en un paciente de 69 años con disfunción renal preexistente. Junto con una elevación enzimática importante, la anatomía patológica reveló una necrosis hepática extensa caracterizada por una gran cantidad de calcio depositado en el citoplasma de las células hepáticas. Los autores concluyeron que este hallazgo podría ser la base de la hepatotoxicidad inducida por sevoflurano.

Recientemente se ha publicado un caso de necrosis hepática severa tras anestesia con sevoflurano¹⁸⁷. El cuadro se presentó en el tercer día postoperatorio, con elevación enzimática, hiperbilirrubinemia y coagulopatía. La serología sugería una infección reciente por virus de Epstein-Barr (VEB) y antigua por citomegalovirus. Los anticuerpos antinucleares y los antimúsculo liso fueron negativos. Los valores de cobre plasmáticos y la ceruplasmina se encontraron en rango. La anatomía patológica mostró una lesión comparable con hepatotoxicidad aguda inducida por fármacos. Este caso sugiere que la administración de sevoflurano puede provocar una necrosis hepática, en relación con los factores de

riesgo individuales del paciente (infección por VEB e historia de exposición de halogenados, en este caso concreto).

Tanto nuestro grupo⁹⁵, como el de Hellström⁹⁴ y Mesnil¹³⁹ concluimos que la función hepática no se veía alterada en el caso de sedación de corta o larga duración, con sevoflurano (Tabla 4).

I.6. Resumen y Justificación del trabajo actual.

La sedación de pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Críticos se realiza actualmente con agentes intravenosos^{4,9,13,16,17}, a pesar de desventajas tales como su acumulación, tolerancia a los mismos, alteración hemodinámica, imposibilidad de medir en la clínica su concentración plasmática, una peor calidad del sueño y la posibilidad de producir el Síndrome de Infusión de Propofol, entre otras^{17,27,32,40-48,60-67}.

Como alternativa a la sedación intravenosa tenemos la que se realiza mediante agentes inhalatorios, administrados a través del dispositivo AnaConDa[®] y, cuya concentración Et puede ser medida de manera continua. Se trata de una alternativa que aporta indudables ventajas respecto a la sedación intravenosa como su seguridad, mayor calidad de la sedación, además de una disminución de los tiempos de despertar, extubación y ventilación mecánica, sin producción de efectos cardiovasculares adversos^{94,95,135,136,139,142,144,145,148}.

A pesar de estos beneficios, todavía existen controversias en relación a si la producción de ión fluoruro como consecuencia del metabolismo del sevoflurano, tras su administración prolongada, provocaría afectación renal⁹. La cifra de fluoruros plasmáticos considerada como potencialmente tóxica ha sido, hasta la fecha de 50 $\mu\text{mol/litro}$ ^{79,153,154,155}. Lo que nadie ha aclarado es si este valor es nefrotóxico per se o, por el contrario, su toxicidad va vinculada a la administración de metoxiflurano y/o a su aparición en el organismo sin ser resultado del metabolismo humano (por ejemplo tras ingesta oral)¹⁵¹.

Hasta la fecha, únicamente se ha publicado un estudio piloto prospectivo, aleatorizado y controlado de sedación prolongada con sevoflurano en el que se analiza, como objetivo secundario, la toxicidad renal inducida como consecuencia de la producción de fluoruros plasmáticos tras la metabolización hepática de este agente¹³⁹.

Además, en este momento, se está llevando a cabo un ensayo clínico monocéntrico, randomizado y prospectivo en relación con la sedación de larga duración (>48 horas), comparando la administración de sevoflurano con propofol, cuyo objetivo principal es la determinación del tiempo de extubación y en el que, además, se valora la calidad de la sedación y se analiza la función renal y su relación con la producción de fluoruros plasmáticos¹⁸⁸.

No disponemos de ningún estudio preclínico con animales que investigue la posible afectación renal derivada de la producción de fluoruros tras la administración prolongada de sevoflurano.

Además, no hay publicado ningún trabajo que valore el mantenimiento de la función hepática y la estabilidad hemodinámica y respiratoria tras la sedación con sevoflurano, de larga duración.

Con estos antecedentes, el presente trabajo experimental se encuentra justificado por la ausencia de publicaciones que valoren la función renal en relación con la cifra de fluoruros plasmáticos, así como el mantenimiento de la función hepática y la afectación hemodinámica y/o respiratoria tras la administración prolongada de sevoflurano.

II. HIPÓTESIS.

Debido al metabolismo hepático del sevoflurano, con la correspondiente producción de fluoruros plasmáticos, es previsible que tras la exposición prolongada a este agente se produzca ión fluoruro cuya magnitud se relacionaría con el tiempo de exposición al sevoflurano.

Sin embargo, no se espera que este incremento de fluoruros plasmáticos produzca afectación orgánica.

A nivel renal, esto podría justificarse por la prácticamente inexistente metabolización del sevoflurano que tiene lugar en este órgano.

Finalmente, planteamos que es previsible que la sedación de larga duración con sevoflurano no produzca una alteración de la función hepática ni respiratoria y proporcione una mayor estabilidad hemodinámica que la sedación prolongada con agentes intravenosos.

III. OBJETIVOS.

III.1. Objetivo Principal.

Evaluar el mantenimiento de la función renal en cerdos adultos tras la sedación prolongada (72 horas) con sevoflurano, mediante la determinación de las cifras de creatinina plasmática, en comparación con la sedación de larga duración con propofol intravenoso.

III.2. Objetivos Secundarios.

1. Determinar la cinética de los fluoruros plasmáticos y establecer el nivel máximo tolerable en el que no se produce afectación renal, si lo hubiera.
2. Valorar la función hepática, durante la administración prolongada de sevoflurano, en comparación con el propofol.
3. Determinar los efectos hemodinámicos y respiratorios de ambos fármacos, durante su administración prolongada.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

IV.1. Centro de Investigación y financiación.

Este trabajo se llevó a cabo en los quirófanos experimentales de la Unidad Central de Investigación de la Facultad de Medicina de Valencia.

El estudio fue financiado íntegramente por el Instituto de Salud Carlos III, mediante la concesión de una ayuda del programa de promoción de la investigación biomédica y en ciencias de la salud, para la realización de proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos de uso humano en el marco del plan nacional I+D+I 2004-2007 (Expediente: PI050707).

IV.2. Legislación en el ámbito de la Experimentación Animal.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Experimentación Animal (CEEA) de la Universidad de Valencia, en el año 2004.

Se ha cumplido la siguiente legislación referente a experimentación animal:

- Real Decreto 1201/2005¹⁸⁹, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (BOE 252/2005, 21 de octubre de 2005, págs. 34367-34391).
- Real Decreto 13/2007¹⁹⁰, del 26 de enero, del consell, sobre protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos en la

comunidad valenciana (DOGV 5439/2007, 30 de enero de 2007, págs 5185-5191).

- Ley 32/2007¹⁹¹, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio (BOE , 268/2007, 8 de noviembre de 2007, pág. 45914-45920).

- Ratificación del Convenio Europeo sobre protección de los animales vertebrados utilizados con fines experimentales y otros fines científicos, realizado en Estrasburgo el 18 de marzo de 1986 (BOE 256, 25 de octubre de 1990, págs. 31348-31362)¹⁹².

IV.3. Diseño del Estudio.

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y controlado.

Al no existir ninguno previo de estas características y, por tanto, tratarse de un estudio piloto, el cálculo del tamaño muestral necesario para el contraste de hipótesis no fue posible. Se decidió incluir 22 animales (11 de ellos sedados con sevoflurano y, los otros 11, con propofol).

Debido a la ausencia de un estudio de estas características, previamente a esta experiencia fue necesario sedar a 10 animales con el fin de definir los diferentes protocolos de sedación, de manejo hemodinámico, ventilatorio, de la hipertermia maligna y las medidas generales a seguir y, de esta forma, conseguir un modelo experimental lo más estable posible.

IV.4. Sujetos y Grupos de Estudio.

Para reproducir las circunstancias clínicas, se procedió a la sedación continua durante 108 horas de 22 cerdos adultos hembras cruce de las razas Landrace x LargeWhite de 30-45 Kg de peso.

Los animales fueron incluidos aleatoriamente en dos grupos a los que se administraron dos pautas de sedación diferentes:

IV.4.1. GRUPO CONTROL: propofol (P), nº de animales:11.

Los animales incluidos en este grupo fueron mantenidos con sedación intravenosa mediante propofol (Diprivan, AstraZeneca, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido) durante 108 horas.

La elección de este agente fue debida a que se trata del anestésico más utilizado para la sedación en las UCC. Su administración se realizó con jeringas de infusión continua, ajustando la velocidad de infusión a $5-7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Posteriormente, esta velocidad de infusión fue reajustada con el fin de conseguir un adecuado nivel de sedación.

IV.4.2. GRUPO DE ESTUDIO: sevoflurano (S), nº de animales: 11.

Los animales incluidos en este grupo fueron mantenidos con sedación inhalatoria durante 72 horas con sevoflurano (Sevorane, Abbott Laboratories, Madrid, España) mediante el dispositivo AnaConDa[®] (Sedana Medical, Uppsala, Suecia). Se ajustó la velocidad de infusión necesaria siguiendo el modelo farmacocinético elaborado por el equipo investigador¹³⁶ para lograr una fracción end-tidal (tele-espíroria, FEt) de 2,5 vol% y se realizaron los ajustes necesarios con el fin de mantener dicha concentración a lo largo del experimento. Esta concentración es necesaria para alcanzar en el animal un nivel adecuado de sedación, con buena adaptación al respirador. En la práctica clínica en humanos, esta concentración se podría considerar como anestésica, pero en determinados pacientes puede ser necesaria para lograr un buen nivel de sedación.

Posteriormente a las 72 horas, se suspendió la administración de sevoflurano y los animales se mantuvieron sedados durante 36 horas más con una infusión continua de propofol ($5-10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$).

El cambio de sedación inhalatoria a sedación intravenosa tras 72 horas, en los animales incluidos en el grupo de sevoflurano, se consideró necesario para realizar medidas de fluoruros en las siguientes horas transcurridas al cese de la administración de sevoflurano. Según los trabajos publicados^{156,158,159,165,166} el pico más alto de fluoruros se alcanza dentro de las primeras 24 horas tras el cese de la administración de sevoflurano en anestésias prolongadas.

Para la determinación de manera continua de la FEt de sevoflurano, en este grupo se utilizó el analizador de gases Vamos[®] (Dräger, Lubeck, Alemania).

Con el fin de reducir al mínimo la exposición al sevoflurano del equipo investigador, utilizamos el sistema de depuración de gas anestésico Contrafluran[®] (Zeosys, Berlín, Alemania), conectado al puerto espiratorio del ventilador.

IV.5. Aleatorización y Método de control de sesgos.

Se procedió a la aleatorización del animal utilizando una tabla de números aleatorios generada por ordenador (Epi-Info[™] para Windows[®]).

Al tratarse de un estudio experimental en animales, se puede realizar un mejor control de los factores de sesgo.

IV.5.1. Sesgo de selección: el estudio se realizó en una población muy homogénea de animales: cerdos procedentes de la misma granja industrial, criados con las mismas condiciones ambientales y de nutrición, vacunados contra las enfermedades de Aujeszky y Parvovirus porcina y desparasitados con Oxibendazol contra vermes redondos. Todos fueron hembras, de la misma raza (Landrace x LargeWhite), de 6 meses de edad y de entre 30-45 Kg de peso. Una vez ingresaban en la colonia de animales de experimentación, fueron observados durante 3-5 días y alimentados con harina de cebada (Lanzadera 90 plus: Purina[®]). Previamente a la experiencia, cada animal fue separado del resto y estabulado, sufriendo un ayuno de 24 horas de ingesta sólida y 4 horas de privación de agua.

IV.5.2. Sesgo de medición o información: la medición de las variables se realizó de forma sistemática e idéntica en los dos grupos de animales. Se utilizaron, para las medidas fisiológicas, aparatos de medida fiables y de precisión adecuada, que fueron calibrados antes de iniciar los experimentos. Los investigadores encargados de la recogida de datos formaban parte de un Servicio Clínico de Anestesiología, teniendo el suficiente grado de cualificación profesional para realizar los controles fisiológicos propuestos en el estudio. Por su parte, los controles biológicos se realizaron en laboratorios acreditados para las medidas propuestas y por personal cualificado.

Otro aspecto a señalar, para reducir el sesgo de medición, es que el estudio fue ciego para los investigadores que realizaron las determinaciones bioquímicas, ya que ninguno de estos investigadores conocía el grupo de procedencia de las muestras remitidas. Sin embargo, no lo fue para el investigador que recogía los datos durante la experimentación.

IV.5.3. Sesgo en los resultados (de confusión): El estudio fue diseñado meticulosamente para poder controlar los factores de confusión, es decir, aquellos factores que podían contribuir al desarrollo de insuficiencia renal y/o hepática durante la sedación, como son la hipotensión, la hipoxemia, la sepsis y la administración de agentes hepato o nefrotóxicos¹⁰⁸.

El manejo clínico fue idéntico en ambos grupos. Los controles fisiológicos y bioquímicos planteados permitieron demostrar la homogeneidad del mismo y la ausencia de factores de confusión.

IV.6. Protocolo Experimental.

A todos los animales, independientemente del grupo experimental en el que fueran incluidos, se les realizaron una serie de monitorizaciones, tratamientos profilácticos y cuidados generales orientados a mantenerlos en condiciones fisiológicas óptimas, evitando así cualquier trastorno funcional derivado del modelo experimental. Estos procedimientos se describen a continuación.

IV.6.1. Manejo anestésico, mantenimiento de la sedación y analgesia.

La preparación de los animales se llevó a cabo siguiendo los protocolos del Servicio de Cirugía Experimental del Hospital Puerta de Hierro¹⁹³, los cuales plantean consideraciones especiales de la anestesia del cerdo.

Previo a la llegada al quirófano, se premedicaron con un bolo intramuscular de 15 mg·kg⁻¹ de ketamina (Ketolar, Pfizer, Dublín, Irlanda), 2 mg de metomidina (Domitor, Pfizer, Dublín, Irlanda) y 2 mg de azaperona (Stresnil, Drag Pharma, Santiago, Chile). Posteriormente, fueron trasladados al quirófano experimental donde se cateterizó la vena marginal de la oreja con un catéter de 18G y se procedió a la inducción anestésica con la administración intravenosa de 20 mg de midazolam (Dormicum, Roche Pharma, Madrid, España) y 0,03 mg·kg⁻¹ de fentanilo (Fentanest, Kern Pharma, Barcelona, España). Estando el animal en decúbito prono y en ventilación espontánea, se procedió a la intubación orotraqueal con un tubo de 7-9 mm de diámetro. Posteriormente, se colocó al animal en la posición de decúbito supino, se conectó al respirador (Evita 4[®], Dräger, Lübeck, Alemania; ver más adelante manejo ventilatorio) y se monitorizó

el ECG y la SpO₂ con un monitor básico DASH3000[®] (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia).

Durante el tiempo inicial del estudio (hasta la aleatorización), se realizó el mantenimiento de la sedación con la administración de midazolam (3 mg·kg⁻¹·h⁻¹; Dormicum, Roche Pharma, Madrid, España) y remifentanilo (0,15 µg·kg⁻¹·min⁻¹; Ultiva, Glaxo Smith Kline, Brentford, Reino Unido) en perfusión continua intravenosa (pciv).

Mediante las técnicas que se describen posteriormente en el apartado IV.6.3., se procedió a la cateterización de la vena yugular interna y la arteria femoral, para llevar a cabo la monitorización hemodinámica con el monitor PiCCO[®] (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania).

Posteriormente, se procedió al sondaje nasogástrico y al uretral, este último por abordaje quirúrgico. En estudios piloto realizados por el equipo investigador previamente al actual, con el fin de estabilizar el modelo experimental, hemos observado la aparición de un íleo intestinal que condiciona la utilización de una sonda nasogástrica para evitar el reflujo gastroesofágico. La sonda uretral es necesaria para medir la diuresis horaria y tomar muestras para las determinaciones bioquímicas.

Una vez el animal estaba monitorizado y estable hemodinámicamente, se procedió a la aleatorización del animal, utilizando una tabla de números aleatorios generada por ordenador (Epi-Info[™] para Windows[®]).

A continuación se procedió al cambio de protocolo de sedación en función del grupo de estudio al que pertenecía el animal. En ambos grupos de estudio se

mantuvo la pciv de remifentanilo ($0,15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; Ultiva, Glaxo Smith Kline, Brentford, Reino Unido). En el grupo control, el midazolam se sustituyó por propofol ($5-7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; Diprivan, AstraZeneca, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido), manteniendo de esta forma una sedación por vía intravenosa. En el grupo de Estudio, el midazolam fue sustituido por sevoflurano (Sevorane, Abbott Laboratories, Madrid, España) administrado mediante el dispositivo AnaConDa[®] (Sedana Medical, Uppsala, Suecia) a la velocidad determinada por el modelo farmacocinético diseñado por nuestro grupo¹³⁶ para mantener una FEt de sevoflurano de 2,5%.

Para controlar el correcto nivel de sedación y, dado que no existe una escala específica de valoración del nivel de sedación en el cerdo, se utilizaron, además de la monitorización de la FEt de sevoflurano, parámetros indirectos, tales como la adaptación al respirador, la presencia o no de deglución y de movimientos, variaciones en la frecuencia cardíaca y/o presión arterial, temblor y apertura ocular. Las velocidades de infusión de sevoflurano, propofol y remifentanilo se reajustaron con el objetivo de conseguir un nivel de sedación adecuado. En el caso del sevoflurano, esta modificación se llevó a cabo según el modelo farmacocinético elaborado por el equipo investigador¹³⁶. El propofol, con cambios de $0,1 \text{ mg}\cdot\text{Kg}\cdot\text{h}^{-1}$. Finalmente, el remifentanilo se reajustó con modificaciones de $0,01 \text{ mg}\cdot\text{Kg}\cdot\text{h}^{-1}$. Los reajustes de perfusión por día fueron registrados, para ambos grupos de estudio.

IV.6.2. Manejo ventilatorio.

Los animales fueron ventilados en el modo ventilatorio de Presión de Soporte (PSV) con una FiO₂ ajustada inicial del 30%, fijando una PEEP (presión positiva al final de la espiración) de 5 cmH₂O y una presión de soporte suficiente para entregar un volumen corriente de 6-8 ml·kg⁻¹. En este modo ventilatorio, la frecuencia respiratoria es fijada por el animal. El Et de CO₂ objetivo fue de 35-45 mmHg, de modo que cuando los niveles de pCO₂ aumentaron por encima de 50 mmHg, se pasó a un modo ventilatorio mandatorio intermitente por presión, ajustando una presión adecuada para entregar un volumen corriente de 6-8 ml·kg⁻¹ y una frecuencia mandatoria adecuada para mantener los valores de CO₂ entre 35-45 mmHg.

Tras la realización de aspirados traqueales, cambios posturales, sustituciones de AnaConDa[®] y/o filtros respiratorios, así como siempre que se consideró necesario, se llevaron a cabo maniobras de reclutamiento alveolar con PEEP creciente en ventilación controlada por presión, con diferencia entre presión inspiratoria pico (PIP) y PEEP de 20 cmH₂O, según el protocolo de Tusman y cols.¹⁹⁴.

Cuando la oxigenación del animal empeoraba (PaO₂<60 mmHg y/o PaO₂/FiO₂<300), se procedió a la realización de maniobras de reclutamiento alveolar mediante la técnica mencionada en el párrafo anterior¹⁹⁴ y a la determinación de la PEEP óptima (mediante PEEP decreciente, ajustando la que proporcionaba una mayor complianza pulmonar y SpO₂). Cuando con el reclutamiento alveolar y el incremento de la PEEP no se consiguió mejorar la

oxigenación, se adelantó el cambio postural de prono a supino (pautado cada 8 horas) y, finalmente, se aumentó la FiO_2 .

IV.6.3. Cateterizaciones Vasculares.

Se canalizó la vena yugular interna mediante la técnica de Seldinger con un catéter de doble lumen para la administración de fármacos, la obtención de muestras de sangre, la monitorización de la presión venosa central, así como para la monitorización con el monitor hemodinámico PiCCO® (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania).

También se canalizó la arteria femoral mediante la misma técnica con un catéter Pulsioath 4F® con termistor en la punta (Pulsioath PV8015 L, Pulsion Medical Systems; Munich, Alemania) específico para la monitorización cardiopulmonar avanzada continua mínimamente invasiva con el monitor PiCCO (Pulse-induced Contour Cardiac Output) Plus System® (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania). Esta vía arterial se utilizó asimismo para la obtención de muestras de sangre arterial.

IV.6.4. Manejo Hemodinámico.

El manejo hemodinámico se realizó mediante la administración de fluidos y fármacos inotrópicos y vasoconstrictores, según el protocolo detallado a continuación.

Los animales se mantuvieron con una infusión iv continua de cristaloides (Ringer Lactato 4-6ml Kg⁻¹·h⁻¹).

Cuando la presión arterial media (PAM) fue inferior al 20% de la PAM basal, se administró una sobrecarga de volumen con Hidroxi-etil-almidón 6% (Voluvén 130/0.4[®]; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania) en un bolo de 8-10ml·Kg⁻¹. Si con esto no se recuperó la PAM previa, se administró un segundo bolo. Si a pesar de este segundo bolo, la PAM seguía sin restablecerse, se administró efedrina iv (si Fc > 70 lpm) en bolos de 5 mg o atropina iv (si Fc < 70 lpm) en bolos de 0,01 mg·Kg⁻¹. Cuando los valores hemodinámicos no fueron estables tras 5 bolos de efedrina o 2 de atropina, se inició una infusión iv de noradrenalina, siempre que las resistencias vasculares sistémicas (RVS) eran < 20% con respecto a las basales y/o de dobutamina, si el índice cardíaco (IC) era < 20% con respecto al basal. La dosis fármacos inotrópicos y vasoconstrictores se individualizó según las necesidades.

En caso de bradicardia (Fc < 50lpm) se administró un bolo de atropina 0,01 mg·Kg⁻¹.

IV.6.5. Manejo de la Hipertermia Maligna.

Existe una elevada tendencia, en estos animales, a la hipertermia maligna (temperatura corporal normal: 38,4°C y 39°C)^{195,196}. Por ello, fue necesario plantear un protocolo de manejo de la misma.

Las cerdas alcanzan los 41,5°C o más, llegando a producir la muerte en algunos casos. Ocurre en cerdas, durante la anestesia, cuando se someten a un estrés, dada su capacidad termorreguladora limitada y su menor facilidad de disipar el calor (menor superficie de área corporal comparado con el peso y pocas glándulas sudoríparas). Se trata de animales de determinada raza y línea genética. Padecen una miopatía bioquímica que aparece espontáneamente durante la anestesia general. Desarrollan una rigidez muscular generalizada, hiperkalemia, aumento muy acusado y sostenido de la temperatura corporal, acidosis metabólica, taquicardia, taquipnea e, incluso, fibrilación ventricular y muerte¹⁹³.

El manejo se basó en el enfriamiento inmediato del animal con medios físicos (sábanas mojadas de alcohol de bajo grado, hielo envuelto en compresas para evitar quemaduras, etc.) y en la administración de bicarbonato sódico (0,4 Kg (24-HCO₃)), fluidos (para soporte hemodinámico y compensación de pérdidas), dexametasona (0,1 mg·Kg⁻¹) y dantroleno (2 mg·Kg⁻¹). No realizamos profilaxis con dantroleno, ya que su administración preventiva puede realizarse si se sospecha esta susceptibilidad genética, sin que esto garantice que no se de un episodio de hipertermia maligna¹⁹³.

IV.6.6. Nutrición parenteral y Corrección de la Hiperglucemia.

Se instauró una solución de nutrición parenteral total (NPT) estándar ajustada al peso del animal y a sus requerimientos diarios. La solución de NPT, preparada

por el Servicio de Farmacia Hospitalaria, se reajustó diariamente en función de los requerimientos valorados por los resultados bioquímicos y hematológicos.

El control de las cifras de glucemia se llevó a cabo mediante la administración subcutánea de insulina regular (Actrapid, Novo Nordisk, Madrid, España) según la siguiente pauta:

- Glucemia igual o mayor a 150 mg/ml: 2 UI de insulina rápida.
- Glucemia igual o mayor a 200 mg/ml: 4 UI de insulina rápida.
- Glucemia igual o mayor a 250 mg/ml: 6 UI de insulina rápida.
- Glucemia igual o mayor a 300 mg/ml: 8 UI de insulina rápida.

IV.6.7. Tratamientos profilácticos.

En ambos grupos de estudio se llevó a cabo la administración profiláctica de cefazolina, 1 g/24h iv, durante las primeras 48 horas y de ceftazidima, 50 mg/kg/12 h iv, el resto del tiempo, con el fin de prevenir la infección por la instrumentación invasiva.

Se realizó una prevención de trombosis venosa profunda mediante la administración de enoxaparina sódica (Clexane, Sanofi-Aventis, Paris, Francia), 20 mg/24 h sc.

IV.6.8. Cuidados generales.

Se llevaron a cabo los siguientes cuidados, durante todos los días del estudio.

- Colocación de un colchón antiescaras, para la prevención de úlceras de decúbito.
- Cambios posturales de dorsal a prono, cada 8 horas.
- Aspirados traqueales, según necesidad, usando sistemas de aspiración protegida.
- Cambios de AnaConDa[®] y filtros respiratorios, cada 24 horas.

IV.7. Variables del Estudio.

Se midieron las siguientes variables en ambos grupos de estudio:

IV.7.1. Niveles de Fluoruros plasmáticos.

La determinación de fluoruros plasmáticos se realizó mediante la extracción de suero.

La recogida de la muestra se realizó a través del catéter venoso central. Tras desechar los primeros 10 ml, se obtuvieron 10 ml de sangre. Las muestras se centrifugaron y el suero fue pipeteado y congelado a -70°C.

Posteriormente, los niveles de fluoruros se obtuvieron mediante análisis por cromatografía iónica, en el Departamento de Espectrometría Atómica de la Facultad de Geológicas de la Universidad Complutense de Madrid.

Los valores de fluoruros normales en la especie porcina son 0.01-0.20 mg/l (0.53-10.53 $\mu\text{mol/l}$)¹⁵⁰ dependiendo de la alimentación y la fuente de consumo de agua. Estos niveles son semejantes a los obtenidos en la especie humana¹⁴⁸ (Tabla 5).

IV.7.2. Marcadores bioquímicos de función y lesión renal.

Debido a que la afectación renal por fluoruros puede ser de tipo tubular y/o glomerular (apartado I.5.2), se determinaron aquellos marcadores que se podían ver modificados en función de una u otra alteración:

- Tubular: se determinaron la densidad urinaria, la osmolaridad plasmática y urinaria, la glucosuria (presente cuando hay lesión tubular, a pesar de no haber hiperglucemia) y la hemoglobinuria.
- Glomerular: definida por las cifras de urea plasmática, creatinina, ácido úrico en plasma, aclaramiento de creatinina y proteinuria significativa.

Para la medida de estas variables, se recogió plasma (10 ml, a través del catéter venoso central, tras desechar los primeros 10 ml) y orina (10 ml, directamente de la sonda urinaria). Posteriormente, fueron analizados en el laboratorio central del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Determinaciones en plasma: creatinina, urea y electrolitos.

Los valores de referencia en la especie porcina se presentan en la Tabla 5.

Determinaciones en orina: creatinina, glucosa, proteínas, cuerpos cetónicos, hemoglobina, leucocitos, sodio, osmolaridad, densidad urinaria y aclaramiento de creatinina (CrCl), mediante recogida de orina de 24 horas.

Los valores de referencia, en la especie porcina, son similares a los de la especie humana (Tabla 6).

Otras determinaciones: se recogió la administración de furosemida, mediante el cálculo de los mg administrados por animal, a lo largo de los tiempos del estudio.

IV.7.3. Marcadores bioquímicos de función y lesión hepática.

Estas variables fueron determinadas también en plasma y orina. Las muestras fueron recogidas y analizadas de igual forma que en el caso de los marcadores de función renal, para posteriormente ser analizadas en el laboratorio central del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Determinaciones en plasma: Transaminasa Glutámico-Oxalacética (SGOT, Aspartato Aminotransferasa o AST), Transaminasa Glutámico-Pirúvica (SGPT, Alanina Aminotransferasa, ALT), La gamma glutamil transpeptidasa (GGT), Lactato Deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total, glucosa y electrolitos.

Los valores de referencia en la especie porcina, se presentan en la Tabla 7.

Determinaciones en orina: presencia o no de urobilina y urobilinógeno, productos del metabolismo hepático de la bilirrubina.

Tabla 5. Valores de referencia de **Fluoruros** y Marcadores de **Función renal en plasma**, en la especie porcina.

PARÁMETROS	VALOR DE REFERENCIA
Fluoruros plasmáticos	0.53-10.53 $\mu\text{mol/l}$
Creatinina	0,8 a 2,3 mg/dl
Urea	<60 mg/dl
Sodio	136-146 mEq/L
Potasio	3,5-5,1 mEq/L

La creatinina plasmática en el cerdo adquiere valores de 0,8 a 2,3 mg/dl en condiciones normales. Urea: puede alcanzar hasta 60 mg/dl, siendo este valor normal. En negrita, aquellos valores que difieren de la especie humana.

Tabla 6. Valores de referencia de Marcadores de **Función renal en orina**, en la especie porcina.

PARÁMETROS	VALOR DE REFERENCIA
Creatinina	500-2000 mg/día
CrCl	88-128 ml/min
Glucosa	Ausente
Proteínas	<150 mg/24h
Cuerpos Cetónicos	Ausentes
Hb	Ausente
Leucocitos	Ausentes
Na	15-250 mEq/L
Osmolaridad	50-1200 mOsm/Kg
Densidad	1003-1030

Valores de referencia similares a los de la especie humana. CrCl: aclaramiento de creatinina, Hb: hemoglobina, Na: sodio.

Tabla 7. Valores de referencia de Marcadores de **Función Hepática** en plasma y orina, en la especie porcina.

PARÁMETROS	VALOR DE REFERENCIA
GOT	15,3-55,3 U/L
GPT	21,7-46,5 U/L
GGT	31-52 U/L
LDH	692-1445 U/L
FA	41-176,1 U/L
Bilirrubina Total	0,3-1,9 mg/dl
Glucosa	65-95 mg/dl.
Sodio	136-146 mEq/L
Potasio	3,5-5,1 mEq/L
Urobilina	Ausente
Urobilinógeno	Ausente

En negrita, aquellos valores que difieren de la especie humana. GOT: transaminasa glutámico-oxalacética, GPT: transaminasa glutámico-pirúvica, GGT: gamma glutamil transpeptidasa, LDH: lactato deshidrogenasa, FA: fosfatasa alcalina.

IV.7.4. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos.

En todos los grupos se realizó el registro de los parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos, enumerados a continuación:

Variables Hemodinámicas.

Se midieron los siguientes parámetros con el monitor PiCCO Plus System® (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania):

- Frecuencia cardíaca (FC).
- Presión arterial media (PAM).
- Índice cardíaco (IC).
- Índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS).

- Índice de agua pulmonar extravascular (ELWI).
- Índice de volumen de sangre intratorácico (ITBI).
- Temperatura.

Valores de referencia, en la especie porcina, similares a los obtenidos en la especie humana, salvo la temperatura (valores normales en el cerdo 38,4-39 °C¹⁹³).

Además, se registraron a lo largo de los tiempos del estudio, los requerimientos de cristaloides y coloides (ml), así como de fármacos inotrópicos y vasoactivos (%), según el protocolo de manejo hemodinámico mencionado en el apartado IV.6.4.

Variables respiratorias.

Las siguientes variables se obtuvieron de manera continua, por medio del monitor del respirador Evita 4[®] (Dräger, Lübeck, Alemania):

- Volumen minuto (VE).
- Frecuencia respiratoria (FR).
- Presiones soporte (PS) y al final de la espiración (PEEP), en la vía aérea.
- FiO₂.

Los valores de pulsioximetría (SpO₂) se determinaron, también de manera continua, mediante el monitor DASH3000[®] (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia).

Además, se llevó a cabo la monitorización continua de gases respiratorios, mediante el analizador de gases Vamos[®] (Dräger, Lübeck, Germany). Éste fue conectado a través de una línea al orificio de toma de gases del dispositivo AnaConDa[®], situado en la parte del paciente cerca de la conexión con el tubo endotraqueal, en el grupo de estudio o, al puerto diseñado para ello en el filtro antibacteriano del grupo control. Se recogieron:

- Fracción inspirada y teleespiratoria de CO₂ (FiCO₂ y FEt CO₂).
- Fracción inspirada y teleespiratoria de sevoflurano (Fi sevoflurano y FEt sevoflurano, en el grupo de estudio).

Variables Gasométricas.

Ventilación, oxigenación y estado ácido-base se determinaron mediante gasometrías de sangre arterial (2 ml) procedente del catéter femoral, tras desechar los primeros 10 ml. Para ello se utilizó el analizador 1300 pH/Blood Gas Analyzer (Lexington, Massachusetts, EEUU).

Los valores de referencia, en la especie porcina, son similares a los obtenidos en la especie humana.

IV.7.5. Tiempos de las determinaciones de las distintas variables.

Las muestras para la determinación de fluoruros plasmáticos y parámetros de función renal (salvo el aclaramiento de creatinina) y hepática fueron recogidas, en

ambos grupos de estudio, en el momento basal, siendo éste el previo al inicio de la sedación a estudio, y a las 24, 48, 72 y 96 horas.

Los valores de fluoruros plasmáticos fueron analizados también a las 75 y 108 horas, en ambos grupos de estudio.

Las cifras de creatinina plasmática fueron analizadas también a las 108 horas, en ambos grupos.

El aclaramiento de creatinina fue calculado a las 24, 48 y 72 horas.

A pesar de que el registro de los datos hemodinámicos y respiratorios fue horario, inicialmente se registró el momento basal y, posteriormente se calculó el promedio diario (24, 48, 72 y 96 horas) de cada una de las variables, por animal, para el análisis posterior.

Las variables gasométricas fueron determinadas cada 12 horas.

La Tabla 8 muestra, a modo de resumen, los tiempos en los que se realizaron las determinaciones de las diferentes variables.

Tabla 8. Tiempos de determinación de las diferentes variables.

Parámetros/T	Basal	24 h	48 h	72 h	75 h	96 h	108 h
Fluoruros Plasmáticos							
Función Renal							*
Función Hepática							
Hemodinámicos	**	**	**	**		**	
Respiratorios	**	**	**	**		**	
Gasométricos							

T: Tiempos. Basal: previo al inicio de la sedación; 24 h, 48 h, 72 h, 75 h, 96 h y 108 h: tiempo transcurrido desde el inicio de la sedación. *: Únicamente, la Creatinina Plasmática. **: Registro horario.

IV.8. Finalización de la Experiencia.

Después de la última toma de muestras sanguíneas, los animales fueron sacrificados con la administración de un bolo intravenoso de propofol ($4-6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) y cloruro potásico ($40-60 \text{ mEq}$), manteniendo en todo momento el nivel de sedación adecuado (tal y como exige la legislación vigente¹⁸⁹⁻¹⁹²) con el objetivo de disminuir el estrés y el sufrimiento de los animales.

IV.9. Análisis de Datos.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico estadístico IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 18.0 para Windows® (Chicago, IL, USA).

En el presente trabajo se describieron y analizaron los resultados de las variables, tanto en su evolución temporal, dentro de cada grupo (momento basal, 24h, 48h, 72h, 75h, 96h, 108h), como en cada uno de estos puntos comparando ambos grupos.

Los datos, tablas y figuras fueron representados con Media (\bar{x}) \pm Desviación estándar/típica (DS), como medidas de tendencia central y dispersión respectivamente, o número (n). Además, en el caso concreto de las cifras de creatinina plasmática y fluoruros, se añadieron la mediana, rango y amplitud intercuartil.

El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante Tablas de Contingencia y Xi-Cuadrado.

La normalidad de las variables se determinó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el de Shapiro-Wilk.

Los test paramétricos aplicados para variables cuantitativas fueron: comprobación de la Homogeneidad de Varianzas con Prueba de Levene; comparación de resultados de ambos grupos, punto a punto, mediante T-Student para grupos

independientes. Esta misma comparación se realizó mediante la Prueba U de Mann-Whitney, cuando se necesitó un test no paramétrico.

El análisis de la evolución temporal, en cada uno de los grupos, se realizó mediante la prueba Anova para medidas repetidas comprobando previamente la esfericidad de la matriz de varianzas-covarianzas mediante el test de Mauchly y aplicando las correcciones correspondientes en caso de ser necesarias. En caso de encontrar diferencias, se localizaron los puntos donde éstas se encontraban mediante el test post-hoc de Bonferroni. Además, como comprobación no paramétrica, se realizó este mismo análisis mediante la prueba F de Friedman y, en caso de encontrar diferencias, se localizaron los puntos mediante la prueba de Wilcoxon.

Finalmente, con el fin de demostrar la existencia o no de relación entre las variables fluoruros plasmáticos y creatinina, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson o, cuando una de las dos variables no cumplió las condiciones de normalidad, el rho de Spearman.

Para todo ello, se tomó como significación estadística un p valor < 0,05.

V. RESULTADOS.

V.1. Sujetos, Grupos de Estudio y Calidad de Sedación.

La recogida de datos se llevó a cabo durante 3 años (años 2005-2007).

En el presente estudio fueron incluidos 22 cerdos hembra de la raza Landrace x Large White, con un peso medio de $40,75 \pm 6,25$ Kg para el grupo de sevoflurano y de $40,35 \pm 5,15$ Kg para el de propofol, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,934$) (Tabla 10).

11 animales fueron sedados con sevoflurano (Grupo S, Et 2.3-2.6%). Los 11 restantes recibieron propofol (Grupo P) a una dosis de sedación de $5,35 \pm 2,41$ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.

La duración de la sedación con sevoflurano (en el grupo de estudio) fue de $71,82 \pm 0,60$ horas.

El número de modificaciones diarias de la velocidad de perfusión de los agentes sedantes, con el objetivo de mantener un nivel adecuado de sedación, fue significativamente inferior en el grupo de animales sedados con sevoflurano, en comparación con el grupo al que se le administró propofol (Tabla 9).

Tabla 9. Cambios en la velocidad de infusión de agentes sedantes por día, en los diferentes grupos de estudio.

	Sevoflurano	Propofol	IC 95%	Sig
Número de ajustes de dosis de hipnóticos/día (n)	2,55±0,21	4±0,45	-2,48 a -0,43	0,008
Número de ajustes de dosis de remifentanilo/día (n)	3±0,27	4,45±0,31	-2,32 a -0,59	0,002

Datos expresados como número (n), media±desviación típica. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; Sig: significación.

V.2. Resultados de Supervivencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia de ambos grupos (S=99,09±15,42 horas; P=97,64±15,07 horas; p=0,825) (Tabla 10).

Tabla 10. Variables Generales y de Supervivencia, por grupos.

	Sevoflurano	Propofol	IC 95%	Sig
Número (n)	11	11	-	-
Peso (Kg)	40,75±6,25	40,35±5,15	-12,41 a 10,61	0,934
Duración Administración Sevoflurano (h)	71,82±0,60	-	-	-
Supervivencia (h)	99,09±15,42	97,64±15,07	-15,02 a 12,11	0,825

Datos expresados como número (n), media±desviación típica. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; Sig: significación.

En el grupo de animales sedados con sevoflurano, 8 de los 11 llegaron hasta el final del estudio. 2 cerdas murieron por hipertermia maligna (a las 70 y 76 horas, respectivamente) a pesar de aplicar el protocolo de manejo de la misma. Otro animal desarrolló un cuadro compatible gasométricamente con un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, con una $PaO_2/FiO_2 < 200$, que no respondió al manejo habitual de este síndrome en humanos, falleciendo a las 80 horas de iniciado el estudio.

En el grupo control, 7 de los 11 animales terminaron la experiencia. 2 cerdas fallecieron, a las 70 y 78 horas, por hipertermia maligna. Otra desarrolló un episodio de broncoconstricción que no respondió a las medidas habituales de tratamiento, falleciendo a las 80 horas. Finalmente, otro animal murió por un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo, a las 90 horas de comenzada la experiencia.

No hubo diferencia significativa entre ambos grupos de estudio, en cuanto a las causas de mortalidad.

V.3. Características Basales.

A continuación, pasamos a comparar las características basales de las distintas variables, en ambos grupos de estudio.

V.3.1. Niveles de Fluoruros Plasmáticos.

Tanto el test de Kolmogorov-Smirnov, como el de Shapiro-Wilk mostraron ausencia de normalidad en esta variable.

Los niveles de fluoruros plasmáticos basales se describen en la Tabla 11.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, en condiciones basales.

Tabla 11. Fluoruros Plasmáticos basales.

Parámetro	Propofol	Sevoflurano	Sig
Fluoruros plasmáticos	6,52±0,76	6,59±0,60	0,653

Datos expresados como media±desviación típica. Sig: nivel de significación (U de Mann Whitney). Fluoruros plasmáticos ($\mu\text{mol/L}$).

V.3.2. Parámetros de Función Renal.

Las variables de función renal del control basal se describen en la Tabla 12.

No se dieron diferencias significativas entre ambos grupos, en condiciones basales.

Tabla 12. Parámetros de Función Renal basales.

Parámetro	Propofol	Sevoflurano	IC 95%	Sig
Creatinina	1,13±0,50	1,20±0,18	-0,25 a 0,21	0,850
Ur Sangre	21,78±8,03	17,44±6,64	-1,65 a 10,32	0,148
K	3,80±0,22	4,03±0,32	-0,59 a 0,13	0,201
Na	137,25±3,30	136,81±1,91	-2,15 a 3,02	0,726
Cl Orina	125,00±107,81	117,92±61,97	-138,6 a 152,33	0,913
Cr Orina	128,34±90,97	178,38±100,81	-147,82 a 47,74	0,295
Densidad Orina	1010,87±112,44	1020,21±110,32	-855,64 a 705,46	0,840
K orina	121,02±14,43	130,55±21,62	-81,21 a 123,12	0,441
Na Orina	103,50±97,09	62,59±55,14	-72,08 a 153,90	0,461
pH Orina	6,25±0,65	6,38±0,87	-1,15 a 0,88	0,780
Proteínas Orina	14,99±8,20	8,14±3,50	-5,61 a 19,31	0,249
Ur Orina	11,75±10,64	23,36±12,98	-28,33 a 5,30	0,158
Glucosuria	54,5	45,4	-	0,791
Hemoglobinuria	72,7	63,6	-	0,867

Datos representados como media±desviación típica. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; Sig: nivel de significación. Creatinina (mg/dl); Ur: urea (mg/dl); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Cl: cloro (mEq/L). Cr: creatinina (mg/dl); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Proteínas orina (mg/24h); Ur: urea (mg/dl); Glucosuria (%); Hemoglobinuria (%).

V.3.3. Parámetros de Función Hepática.

Los resultados basales de las variables de medida de la función hepática fueron similares en ambos grupos de estudio. Estos se describen en la Tabla 13.

Tabla 13. Marcadores de Función Hepática basales.

Parámetro	Propofol	Sevoflurano	IC 95%	Sig
BILIRRUBINA	0,35±0,10	0,31±0,17	-0,17 a 0,26	0,675
GOT	32,00±10,55	23,81±5,36	-0,53 a 15,84	0,055
GPT	28,50±8,35	37,94±9,55	-20,43 a 1,56	0,088
FA	276,33±114,82	357,37±106,95	-172,06 a 9,99	0,079
GGT	36,83±4,36	32,81±14,06	-8,33 a 16,37	0,505
LDH	1046,22±214,22	1174,06±406,97	-429,49 a 173,82	0,390
GLUCEMIA	136,40±38,68	121,68±24,54	-9,33 a 38,76	0,220

Datos representados como media±desviación típica. IC: intervalo de confianza del 95%; Sig: significación; Bilirrubina (mg/dl); GOT: transaminasa glutámico-oxalacética (UI/L); GPT: transaminasa glutámico-pirúvica (UI/L); FA: fosfatasa alcalina (UI/L); GGT: gamma glutamil transpeptidasa (UI/L); LDH: lactato deshidrogenasa (UI/L); Glucemia (mg/dl).

V.3.4. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los resultados basales de estas variables (Tabla 14, Tabla 15).

Tabla 14. Parámetros hemodinámicos basales.

Parámetro	Propofol	Sevoflurano	IC 95%	Sig
FC	89±21,18	87±34,22	-9,23 a 21,75	0,891
IC	3,79±1,18	3,35±1,05	-0,45 a 1,31	0,321
SVRI	1386,75±377,81	1960,44±701,67	1347,46 a 200,09	0,137
PAM	81,00±14,72	87,21±15,50	-18,43 a 6,01	0,306
ELWI	8,33±1,03	8,83±2,68	-2,86 a 1,86	0,664
ITBI	489,93±310,49	489,30±153,82	-263,06 a 264,31	0,996

Datos representados como media±desviación típica. IC: intervalo de confianza del 95%; Sig: significación. FC: frecuencia cardíaca (latidos/min); IC: índice cardíaco ($l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$); SVRI: índice de resistencias vasculares sistémicas ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$); PAM: presión arterial media (mmHg); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular ($\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1}$); ITBI: índice de volumen de sangre intratorácico ($\text{ml} \cdot \text{m}^{-2}$).

Tabla 15. Parámetros Respiratorios y Gasométricos basales.

Parámetro	Propofol	Sevoflurano	IC 95%	Sig
pH	7,42±0,03	7,41±0,10	-0,054 a 0,084	0,666
PaO ₂	109,68±26,18	138,52±32,24	-53,17 a 0,50	0,055
PaCO ₂	36,64±12,02	48,02±16,41	-23,48 a 0,71	0,064
Hb	9,80±2,07	10,10±1,40	-2,10 a 1,50	0,731
Lactato	1,05±0,19	1,21±0,56	-0,76 a 0,45	0,595
ABE	2,82±2,04	4,49±1,43	-3,36 a 0,02	0,053
HCO ₃	26,36±2,31	28,69±2,89	-4,51 a 0,16	0,051
SpO ₂	99,11±2,34	99,26±2,12	-54,16 a 38,46	0,661
FiO ₂	41,20±3,79	38,31±10,17	-8,21 a 6,34	0,654
PaO ₂ /FiO ₂	420,75±83,93	448,44±94,72	-136,93 a 81,55	0,602
VE	6,10±0,14	8,15±0,64	-4,58 a 0,66	0,055
FR	18,01±2,83	21,50±0,71	-1,70 a 6,06	0,259
PS	12,50±3,54	12,14±2,64	-4,54 a 1,73	0,359
PEEP	5,32±0,28	5,18±0,12	-2,19 a 1,03	0,159

Datos representados como media±desviación típica. IC: intervalo de confianza del 95%; Sig: significación; PaO₂: presión arteria de oxígeno (mmHg); PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono (mmHg); Hb: hemoglobina (g/dl); Lactato (mmol/L); ABE: exceso de bases (mmol/L); HCO₃: bicarbonato (mEq/L); SpO₂: saturación periférica de O₂ (%); FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno (%); VE: volumen minuto (l·min⁻¹); FR: frecuencia respiratoria (rpm); PS: presión soporte (cmH₂O); PEEP: presión positiva al final de la espiración (cmH₂O).

La PaCO₂ basal del grupo de animales sedados con sevoflurano fue superior a la de los cerdos sedados con propofol, sin alcanzar niveles de significación, aunque con una p baja (p=0,064). Esto es así, a pesar de que el VE basal registrado fue también superior en el grupo de estudio, con una p no significativa, pero en el límite (p=0,055).

Por último, la PS basal fue ligeramente superior en los animales sedados con propofol, con una p no significativa ($p=0,359$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la PEEP basal ($p=0,159$).

V.4. Fase de Sedación.

A continuación, pasamos a detallar los resultados obtenidos durante la fase de sedación, en los distintos tiempos.

V.4.1. Estudio descriptivo del grupo de animales sedados con Propofol.

V.4.1.1. Niveles de Fluoruros Plasmáticos.

En la Tabla 16 se muestran los niveles de fluoruros plasmáticos del grupo propofol, durante los tiempos de estudio.

El pico **medio** de fluoruros plasmáticos fue de $7,16 \pm 0,84$ $\mu\text{mol/L}$, a las 24 horas.

La **mediana** más elevada fue de $6,70$ $\mu\text{mol/L}$, a las 24 horas.

No hubo variación significativa a lo largo del tiempo en las cifras de esta variable ($p=0,298$).

Tabla 16. Fluoruros Plasmáticos del grupo Propofol, durante los tiempos del estudio.

Estadístico	24h	48h	72h	75h	96h	108h
Media\pmDS	7,16\pm0,84	4,64 \pm 0,81	6,28 \pm 1,90	5,16 \pm 1,71	4,86 \pm 1,37	5,34 \pm 2,07
Mediana	6,7	5,2	4,5	3,1	3,9	2,9
Rango	4,8	4,1	10,8	8,9	7,4	10,8
Amplitud intercuartil	3,35	3,5	6,65	6,15	5	6,7

Datos descritos como media \pm desviación típica (DS), mediana, rango y amplitud intercuartil. En negrita: pico medio de fluoruros plasmáticos y valor máximo de la mediana. Fluoruros plasmáticos ($\mu\text{mol/L}$).

V.4.1.2. Parámetros de Función Renal.

Los resultados de los marcadores de función renal, así como la administración de furosemida, se describen en las siguientes tablas (Tabla 17 y Tabla 18).

Tabla 17. Marcadores de Función Renal del Grupo Propofol, durante los tiempos del estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
Ur SANGRE	44,33±27,74	35,67±18,52	38,75±19,07	32,83±15,75
CREATININA	1,47±0,59	1,18±0,50	1,20±0,38	1,00±0,28
DIURESIS	1713,13±476,11	1875,00±756,36	2043,38±828,13	2294,17±1073,86
BALANCE	+2859,17±593,57	+2499,40±730,11	+3131,67±629,29	+1041,21±411,76
K	3,55±0,17	2,98±0,46	5,00±3,21	4,41±0,55
Na	138,00±4,55	145,75±10,84	139,75±2,99	135,66±3,24
Cl ORINA	144,21±122,84	183,03±144,45	149,60±7,35	269,95±105,12
Cr ORINA	76,81±36,72	61,23±26,22	65,46±38,84	61,92±37,11
DENSIDAD ORINA	1020,54±134,12	1011,65±12,18	1011,13±86,34	1001,64±28,21
K ORINA	148,71±63,40	87,38±24,25	65,65±12,52	59,40±9,90
Na ORINA	41,20±31,20	95,34±94,85	80,58±59,71	127,95±101,95
pH ORINA	6,13±0,25	6,13±0,25	6,88±0,63	6,50±0,10
PROTEÍNAS ORINA	4,54±3,65	8,20±5,17	12,47±8,72	6,80±1,13
Ur ORINA	14,38±11,61	20,50±7,29	9,30±1,84	13,10±1,56
CrCl	128,68±98,52	77,52±2,81	91,76±51,90	
Glucosuria	50	63,6	72,7	63,6
Hemoglobinuria	100	100	90,9	81,8

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. Ur: urea (mg/dl); Creatinina (mg/dl). Diuresis (ml/24h); Balance (ml/24h); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Cl: cloro (mEq/L). Cr: creatinina (mg/dl); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Proteínas orina (mg/24h); Ur: urea (mg/dl); CrCl: aclaramiento de creatinina ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$); Glucosuria (%); Hemoglobinuria (%).

Tabla 18. Administración de Furosemida, en el Grupo Propofol, durante los tiempos del estudio.

FÁRMACO/T	24h	48h	72h	96h
FUROSEMIDA	4,34±0,81	5,81±1,24	6,54±1,02	4,92±0,21

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos.
Furosemida (mg).

La creatinina plasmática alcanzó el valor de 2,6 mg/dl (niveles por encima de 2,3 mg/dl, cifra considerada como límite superior de normalidad en la especie porcina), a las 24 horas. Posteriormente, descendió y se mantuvo con valores dentro de la normalidad, hasta el final del estudio.

Mediante Anova para medidas repetidas y test de Mauchly se pudo comprobar que la variación de las cifras de creatinina y urea plasmáticas, así como del aclaramiento de creatinina, a lo largo del tiempo de estudio, no fue significativa ($p=0.339$; $p=0,259$ y $p=0,121$, respectivamente).

El nivel más bajo de aclaramiento de creatinina se obtuvo a las 48 horas de inicio del estudio. Su valor fue de $77,52\pm 2,81$ ml/min, discretamente por debajo del valor establecido como normal en la especie porcina (88-128 ml/min). Posteriormente, alcanzó los $91,76\pm 51,90$ ml/min.

Por último, no hubo proteinuria significativa (>150 mg/24h) a lo largo del periodo de estudio (Tabla 17). No aparecieron cuerpos cetónicos en orina en ninguno de los animales, así como tampoco leucocitos.

V.4.1.3. Parámetros de Función Hepática.

Los resultados de los marcadores de función hepática, para el grupo de animales sedados con propofol, se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Marcadores de Función Hepática del Grupo Propofol, durante los tiempos del estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
BILIRRUBINA	0,18±0,12	0,13±0,07	0,10±0,08	0,10±0,09
GOT	83,25±52,92*	112,75±59,46*	228,50±214,22*	142,50±140,71*
GPT	31,25±6,13	31,00±4,24	34,75±6,45	27,00±4,24
FA	266,00±123,45	206,25±103,30	162,50±94,58	98,17±60,86
GGT	34,17±7,44	24,50±4,89	26,17±5,78	25,50±3,54
LDH	1268,89±383,51	1191,86±293,70	1174,88±338,02	1325,33±656,18
GLUCEMIA	120,71±50,77	92,67±25,06	110,13±21,70	100,00±21,12

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. Bilirrubina (mg/dl); GOT: transaminasa glutámico-oxalacética (UI/L); GPT: transaminasa glutámico-pirúvica (UI/L); FA: fosfatasa alcalina (UI/L); GGT: gamma glutamil transpeptidasa (UI/L); LDH: lactato deshidrogenasa (UI/L); Glucemia (mg/dl); *: incremento de GOT significativo respecto al momento basal.

No hubo una elevación significativa, a lo largo del tiempo, de ninguna de las variables de valoración de la función hepática, salvo para los valores de GOT (transaminasa glutámico-oxalacética; $p=0,022$). En este caso, los niveles alcanzados, ya a las 24 horas de comenzado el estudio y hasta el final del mismo, son superiores al rango establecido como normal para estos animales (15,30-55,30 UI/L) y significativamente mayores a los basales (Tabla 19).

El pico medio de GOT fue de 228,50±214,22 UI/L a las 72 horas.

No se encontraron pigmentos biliares ni urobilinógeno en orina.

V.4.1.4. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos.

Los valores de las variables hemodinámicas, en los distintos tiempos del estudio, se recogen en la Tabla 20. No se encontró una variación significativa de estos parámetros, a lo largo del tiempo, salvo para los valores de ELWI, que mostraron un incremento significativo a las 96 horas, respecto al momento basal.

En la Tabla 21 se describen la administración de fluidos, así como la necesidad de utilización de fármacos vasoactivos e inotrópicos, siguiendo el manejo hemodinámico planteado en el apartado IV.6.4.

Tabla 20. Parámetros Hemodinámicos para el Grupo Propofol, en los distintos tiempos del estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
FC	90,12±12,21	91,64±21,36	88,14±10,23	94,28±26,54
IC	3,66±1,43	3,44±0,96	3,79±1,25	3,68±1,62
SVRI	1346,63±405,12	1615,67±534,28	1459,25±787,45	1702,88±1441,16
PAM	71,67±16,09	80,89±19,76	76,14±15,74	74,17±19,22
ELWI	11,17±3,06	11,40±2,61	12,51±1,88	17,33±9,07*
ITBI	735,00±178,21	785,00±205,18	1043,33±413,23	880,00±21,21

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. FC: frecuencia cardíaca (lpm); IC: índice cardíaco (l·min⁻¹·m⁻²); SVRI: índice de resistencias vasculares sistémicas (dyn·s·cm⁻⁵·m²); PAM: presión arterial media (mmHg); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular (ml·Kg⁻¹); ITBI: índice de volumen de sangre intratorácico (ml·m⁻²). *p<0,05 respecto a momento basal.

Tabla 21. Fluidoterapia y administración de agentes vasoactivos e inotrópicos en el grupo Propofol, durante los tiempos del estudio.

	24h	48h	72h	96h
Ringer Lactato	2880±1140	3840±530	4678±456	4425±890
Hidroxietilalmidón 6%	320±255	345±140	410±124	390±245
Efedrina	45,5	36,4	36,4	45,5
Atropina	9,1	9,1	18,2	9,1
Noradrenalina	0	0	0	9,1
Dobutamina	0	0	9,1	0

Datos representados como media±desviación típica o %. Ringer Lactato (ml); Hidroxietilalmidón 6% (ml). Efedrina (%); Atropina (%); Noradrenalina (%); Dobutamina (%).

Los resultados de los parámetros gasométricos y respiratorios, en los distintos tiempos de estudio, se describen en la Tabla 22. No se encontró una variación significativa de estos parámetros, a lo largo del tiempo, salvo para los valores de la FiO_2 y la PEEP, que mostraron un incremento significativo a las 96 horas, respecto al momento basal.

Tabla 22. Parámetros Respiratorios y Gasométricos para el Grupo Propofol, durante los tiempos del estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
pH	7,44±0,08	7,45±0,08	7,37±0,09	7,41±0,02
PaO ₂	121,23±26,28	106,38±35,11	137,40±112,55	117,33±17,62
PaCO ₂	35,94±6,83	37,18±3,83	44,31±10,87	36,63±6,27
Hb	9,40±0,42	8,50±3,69	9,83±2,59	9,40±2,61
Lactato	1,03±0,19	0,68±0,15	2,93±2,73	1,84±1,14
ABE	7,35±0,88	4,83±4,22	2,60±2,02	4,14±2,01
HCO ₃	24,58±6,53	25,94±3,07	24,69±2,15	23,80±4,97
SpO ₂	98,45±1,45	98,12±2,36	97,46±1,86	96,56±2,13
FiO ₂	42,11±6,82	49,22±8,93	49,12±9,29	50,01±6,32*
PaO ₂ /FiO ₂	455,50±85,06	409,75±100,48	408,00±125,69	441,32±164,83
VE	5±0,28	5,55±1,20	6,95±0,49	4,85±0,21
FR	19±2,84	19±1,41	19±1,31	19±1,83
PS	12,83±2,65	13,50±2,12	10,50±0,71	15,5±4,95
PEEP	5,67±1,32	6,33±1,22	7,00±2,83	7,50±1,22*

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. PaO₂: presión arteria de oxígeno (mmHg); PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono (mmHg); Hb: hemoglobina (g/dl); Lactato (mmol/L); ABE: exceso de bases (mmol/L); HCO₃: bicarbonato (mEq/L); SpO₂: saturación periférica de O₂ (%); FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno (%); VE: volumen minuto (l/min); FR: frecuencia respiratoria (rpm); PS: presión soporte (cmH₂O); PEEP: presión positiva al final de la espiración (cmH₂O). *p<0,05 respecto a momento basal.

En relación con la temperatura de los animales, el pico medio fue de 38,6°C, para el grupo de animales sedados con propofol. 2 animales de este grupo (18,18%) presentaron hipertermia, falleciendo a las 70 y 78 horas, respectivamente.

V.4.2. Estudio descriptivo del grupo de animales sedados con Sevoflurano.

V.4.2.1. Niveles de Fluoruros Plasmáticos.

En la Tabla 23 se muestran los niveles de fluoruros plasmáticos del grupo sevoflurano, durante los tiempos de estudio.

El pico **medio** de fluoruros plasmáticos fue de $28,04 \pm 10,79 \mu\text{mol/L}$, a las 75 horas. La **mediana** más elevada fue de $20,25 \mu\text{mol/L}$ y se dio a las 24 horas.

A las 24 horas hubo un incremento significativo de las cifras de fluoruros respecto al nivel basal ($p=0,001$), que se mantuvo hasta las 75 horas ($p=0,025$). Las cifras de fluoruros a las 96 y 108 horas no difieren de las basales ($p=0,158$; $p=0,814$).

El nivel máximo de fluoruros alcanzado fue de $182,6 \mu\text{mol/L}$. Este valor se dio a las 24 horas del comienzo de la sedación con sevoflurano.

Además, en el grupo S se obtuvieron otros resultados de fluoruros por encima de $50 \mu\text{mol/L}$ a las 24 horas ($65,8$ y $73,1 \mu\text{mol/L}$), a las 48 horas ($79,7 \mu\text{mol/L}$), a las 72 horas ($87,9 \mu\text{mol/L}$) y a las 75 horas ($131,6$ y $62,1 \mu\text{mol/L}$).

Tabla 23. Fluoruros Plasmáticos del grupo Sevoflurano, durante los tiempos de estudio.

Estadístico	24h	48h	72h	75h	96h	108h
Media \pm DS	$26,80 \pm 6,35^*$	$23,97 \pm 6,47^*$	$14,22 \pm 3,11^*$	$28,04 \pm 10,79^*$	$15,87 \pm 4,19$	$10,59 \pm 3,71$
Mediana	20,25	14,75	10,79	13,4	12,1	4,48
Rango	70,5	75	36,9	129	39	36,3
Amplitud intercuartil	20,23	31,6	9,23	33,46	25,08	12,5

Datos descritos como media \pm desviación típica (DS), mediana, rango y amplitud intercuartil. En negrita: pico medio de fluoruros plasmáticos y valor máximo de la mediana. *: elevación significativa respecto al momento basal. Fluoruros plasmáticos ($\mu\text{mol/L}$).

V.4.2.2. Parámetros de Función Renal.

Los marcadores de función renal, así como la administración de furosemida, a lo largo del tiempo de estudio, se describen en la siguientes tablas (Tabla 24 y Tabla 25).

Tabla 24. Marcadores de Función Renal del Grupo Sevoflurano, durante los tiempos de estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
Ur SANGRE	50,61±8,17*	48,76±10,16*	45,31±13,67*	30,69±14,49
CREATININA	1,23±0,21	1,10±0,18	1,06±0,18	0,99±0,44
DIURESIS	1681,07±607,79	1738,81±669,62	2033,90±675,56	2620,38±913,36
BALANCE	+720,31±687,50	+943,64±897,84	-508,75±270,69	+532,50±463,15
K	4,04±0,47	4,22±0,47	4,08±0,41	3,76±0,47
Na	135,19±2,83	138,27±2,89	139,23±4,80	141,08±3,75
Cl ORINA	237,05±22,70	155,67±20,59	99,00±1,40	325,61±283,39
Cr ORINA	93,95±35,38	74,08±35,13	81,03±38,63	55,71±53,54
DENSIDAD ORINA	1020,45±908,16	1020,43±110,98	1030,21±102,21	1020,52±121,32
K ORINA	144,75±68,66	85,93±25,00	65,47±36,17	100,51±42,88
Na ORINA	106,99±92,78	90,37±65,39	63,04±58,11	195,34±189,76
pH ORINA	6,50±0,65	5,94±0,46	5,64±0,38	6,00±0,41
PROTEÍNAS ORINA	1,36±1,21	8,68±8,42	19,85±8,99	12,36±10,49
Ur ORINA	19,20±8,23	17,38±5,36	21,40±15,46	24,37±8,66
CrCl	130,86±42,52	98,58±45,96	106,70±37,78	
Glucosuria	50	45,4	54,5	45,5
Hemoglobinuria	63,6	45,4	72,7	54,5

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. Ur: urea (mg/dl); Creatinina (mg/dl). Diuresis (ml/24h); Balance (ml/24h); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Cl: cloro (mEq/L). Cr: creatinina (mg/dl); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Proteínas orina (mg/24h); Ur: urea (mg/dl); CrCl: aclaramiento de creatinina (ml·min⁻¹); Glucosuria (%); Hemoglobinuria (%).*: incremento de Urea plasmática significativo respecto al momento basal.

Tabla 25. Administración de Furosemida, en el Grupo Sevoflurano, durante los tiempos del estudio.

FÁRMACO/T	24h	48h	72h	96h
FUROSEMIDA	4,16±1,56	5,44±0,98	5,86±2,34	4,86±1,28

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos.

Furosemida (mg).

La creatinina plasmática alcanzó el valor máximo de 3,4 mg/dl, a las 24 horas. También a las 72 horas, se obtuvo un valor de 2,9 mg/dl en este grupo (niveles por encima de 2,3 mg/dl, cifra considerada como límite superior de normalidad, en la especie porcina). Los valores de fluoruros plasmáticos para estos animales, en ese momento, no superaron los 50 µmol/L.

El coeficiente de correlación rho de Spearman no fue significativo en ningún momento para las cifras de fluoruros y de creatinina plasmáticos.

Mediante Anova para medidas repetidas y test de Mauchly se pudo comprobar que la variación de la cifra de creatinina plasmática, a lo largo del tiempo de estudio, no fue significativa ($p=0.513$). Además, dado el tamaño reducido de la muestra, la estabilidad en el tiempo de esta variable fue comprobada también mediante la Prueba de Friedman (no paramétrica).

Las cifras de urea plasmática se mantuvieron en el rango de normalidad durante todo el estudio, sin embargo, se dio un incremento significativo de estos valores ($p=0,045$), tras 24 horas de sedación. Esta diferencia permaneció hasta las 96 horas del estudio, momento en el que las cifras de urea no difieren de las basales (Tabla 24).

La variación del CrCl, a lo largo del tiempo de estudio, no fue significativa.

Finalmente, no hubo proteinuria significativa(>150 mg/24h) a lo largo del periodo de estudio (Tabla 24). No aparecieron cuerpos cetónicos en orina en ninguno de los animales, así como tampoco leucocitos.

V.4.2.3. Parámetros de Función Hepática.

Los resultados de los marcadores de función hepática, para el grupo de animales sedados con sevoflurano, se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Marcadores de Función Hepática del Grupo Sevoflurano, durante los tiempos de estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
BILIRRUBINA	0,21±0,12	0,16±0,06	0,53±0,33	0,20±0,11
GOT	91,69±57,88*	141,79±90,16*	150,71±126,49*	98,42±40,67*
GPT	37,06±13,75	43,57±16,20	56,00±27,52	42,67±24,76
FA	321,73±113,93	252,29±104,51	239,25±101,95	185,08±69,53
GGT	33,50±23,49	26,27±13,43	23,50±9,65	20,75±7,40
LDH	1351,59±514,83	1646,00±828,71	1304,62±717,99	1372,31±323,58
GLUCEMIA	119,25±32,06	95,80±17,51	87,15±34,58	110,38±77,39

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. Bilirrubina (mg/dl); GOT: transaminasa glutámico-oxalacética (UI/L); GPT: transaminasa glutámico-pirúvica (UI/L); FA: fosfatasa alcalina (UI/L); GGT: gamma glutamil transpeptidasa (UI/L); LDH: lactato deshidrogenasa (UI/L); Glucemia (mg/dl); *: incremento de GOT significativo respecto al momento basal.

No hubo una elevación significativa, a lo largo del tiempo, de ninguna de las variables de valoración de la función hepática, salvo para los valores de GOT (transaminasa glutámico-oxalacética; p=0,026). En este caso, los niveles alcanzados, ya a las 24 horas de comenzado el estudio y hasta el final del mismo,

son superiores al rango establecido como normal para estos animales (15,30-55,30 UI/L) y significativamente mayores a los basales (Tabla 26).

El pico medio de GOT fue de $150,71 \pm 126,49$ UI/L a las 72 horas.

No se encontraron pigmentos biliares ni urobilinógeno en orina.

V.4.2.4. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos.

Los valores de las variables hemodinámicas, en los distintos tiempos del estudio, se recogen en la Tabla 27. No se encontró una variación significativa de estos parámetros, a lo largo del tiempo, salvo para los valores de ELWI, que mostraron un incremento significativo a las 96 horas, respecto al momento basal.

En la Tabla 28 se describen la administración de fluidos, así como la necesidad de utilización de fármacos vasoactivos e inotrópicos, siguiendo el manejo hemodinámico planteado en el apartado IV.6.4.

Tabla 27. Parámetros Hemodinámicos para el Grupo Sevoflurano, en los distintos tiempos del estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
FC	88,14±21,34	90,55±23,43	92,16±16,52	91,34±14,46
IC	4,06±1,44	3,53±0,97	4,62±1,51	4,93±1,83
SVRI	1953,50±366,33	2070,25±214,88	1604,67±392,61	1730,00±520,43
PAM	71,16±8,21	73,47±9,69	84,73±20,03	92,10±17,66
ELWI	10,61±3,13	10,50±4,23	11,59±3,92	14,00±4,34*
ITBI	558,20±106,03	532,56±120,04	620,29±141,60	605,40±139,72

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. FC: frecuencia cardíaca (lpm); IC: índice cardíaco ($l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$); SVRI: índice de resistencias vasculares sistémicas ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$); PAM: presión arterial media (mmHg); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular ($\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1}$); ITBI: índice de volumen de sangre intratorácico ($\text{ml} \cdot \text{m}^{-2}$). * $p < 0,05$ respecto a momento basal.

Tabla 28. Fluidoterapia y administración de agentes vasoactivos e inotrópicos en el grupo Sevoflurano, durante los tiempos del estudio.

	24h	48h	72h	96h
Ringer Lactato	2680±640	3540±240	4278±834	4225±190
Hidroxietilalmidón 6%	220±255	325±440	400±112	380±655
Efedrina	36,4	36,4	36,4	36,4
Atropina	9,1	9,1	18,2	18,2
Noradrenalina	0	0	0	0
Dobutamina	0	0	0	9,1

Datos representados como media±desviación típica o %. Ringer Lactato (ml); Hidroxietilalmidón 6% (ml). Efedrina (%); Atropina (%); Noradrenalina (%); Dobutamina (%).

Los resultados de los parámetros gasométricos y respiratorios, en los distintos tiempos de estudio, se describen en la Tabla 29. No se encontró una variación significativa de estos parámetros, a lo largo del tiempo, salvo para los valores de la FiO_2 y la PEEP, que mostraron un incremento significativo a las 96 horas, respecto al momento basal.

Tabla 29. Parámetros Respiratorios y Gasométricos para el Grupo Sevoflurano, durante los tiempos del estudio.

PARÁMETRO/T	24h	48h	72h	96h
pH	7,46±0,07	7,42±0,08	7,41±0,11	7,47±0,10
PaO ₂	174,43±89,45	143,05±30,62	99,87±25,55	131,96±71,36
PaCO ₂	38,94±10,66	43,89±9,39	46,25±10,55	42,58±13,60
Hb	8,99±1,20	8,85±1,63	8,24±1,19	9,36±1,04
Lactato	1,13±0,83	0,98±0,27	1,52±0,99	0,90±0,27
ABE	3,91±3,14	4,13±2,66	4,63±3,40	5,66±2,63
HCO ₃	27,03±4,76	28,35±2,49	28,60±3,20	29,53±3,75
SpO ₂	98,55±1,25	98,02±1,36	97,64±1,14	96,16±3,18
FiO ₂	42,16±5,22	43,66±8,43	44,26±6,19	48,11±8,64*
PaO ₂ /FiO ₂	510,94±167,83	432,29±84,93	489,77±87,71	480,35±84,37
VE	9,45±1,63	8,16±3,46	7,8±0,42	7,35±0,21
FR	17±1,41	23±7,07	22,5±4,95	23,5±0,71
PS	13,45±2,45	14,5±3,54	16,50±0,71	17±1,41
PEEP	5,34±1,24	6,85±2,34	6,98±2,31	7,31±2,54*

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. PaO₂: presión arteria de oxígeno (mmHg); PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono (mmHg); Hb: hemoglobina (g/dl); Lactato (mmol/L); ABE: exceso de bases (mmol/L); HCO₃: bicarbonato (mEq/L); SpO₂: saturación periférica de O₂ (%); FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno (%); VE: volumen minuto (l·min⁻¹); FR: frecuencia respiratoria (rpm); PS: presión soporte (cmH₂O); PEEP: presión positiva al final de la espiración (cmH₂O). *p<0,05 respecto a momento basal.

Finalmente, decir que el pico medio de temperatura para el grupo de animales sedados con sevoflurano, fue de 38,8 °C. 2 animales de este grupo (18,18%) presentaron hipertermia, falleciendo a las 70 y 76 horas, respectivamente.

V.4.3. Estudio comparativo entre los grupos de animales sedados con Propofol y Sevoflurano.

Por último, pasamos a comparar entre ambos grupos de estudio, los resultados obtenidos de las siguientes variables.

V.4.3.1. Comparación de los niveles de Fluoruros Plasmáticos.

No hubo diferencias significativas en los niveles de fluoruros plasmáticos basales entre ambos grupos de estudio ($p=0,653$) (Tabla 30 y Figura 5). Posteriormente, las cifras de fluoruros en el grupo de sevoflurano se elevaron significativamente respecto a las del otro grupo de estudio hasta las 75 horas ($p=0,046$). A las 96 y 108 horas, las cifras volvieron a ser similares en ambos grupos (Tabla 30 y Figura 5).

Tabla 30. Fluoruros plasmáticos por grupos, en los distintos tiempos del estudio.

Tiempos	Grupo	Estadístico				
		Media±DS	Mediana	Rango	Amplitud intercuartil	p
Fluoruros Basales	Propofol	6,52±0,76	6,40	4,50	2,90	0,653
	Sevoflurano	6,59±0,60	6,05	6,50	3,90	
Fluoruros 24h	Propofol	7,16±0,84	6,70	4,80	3,35	0,002
	Sevoflurano	26,80±6,35	20,25	70,50	20,23	
Fluoruros 48h	Propofol	4,64±0,81	5,20	4,10	3,50	0,006
	Sevoflurano	23,97±6,47	14,75	75,00	31,60	
Fluoruros 72h	Propofol	6,28±1,90	4,50	10,80	6,65	0,016
	Sevoflurano	14,22±3,11	10,79	36,90	9,23	
Fluoruros 75h	Propofol	5,16±1,71	3,10	8,90	6,15	0,046
	Sevoflurano	28,04±10,79	13,40	129,00	33,46	
Fluoruros 96h	Propofol	4,86±1,37	3,90	7,40	5,00	0,351
	Sevoflurano	15,87±4,19	12,10	39,00	25,08	
Fluoruros 108h	Propofol	5,34±2,07	2,90	10,80	6,70	0,682
	Sevoflurano	10,59±3,71	4,48	36,30	12,50	

Datos descritos como media±desviación típica (DS), mediana, rango y amplitud intercuartil; p: nivel de significación. En negrita: pico medio de fluoruros plasmáticos, valor máximo de la mediana y p significativa. Fluoruros plasmáticos (µmol/L).

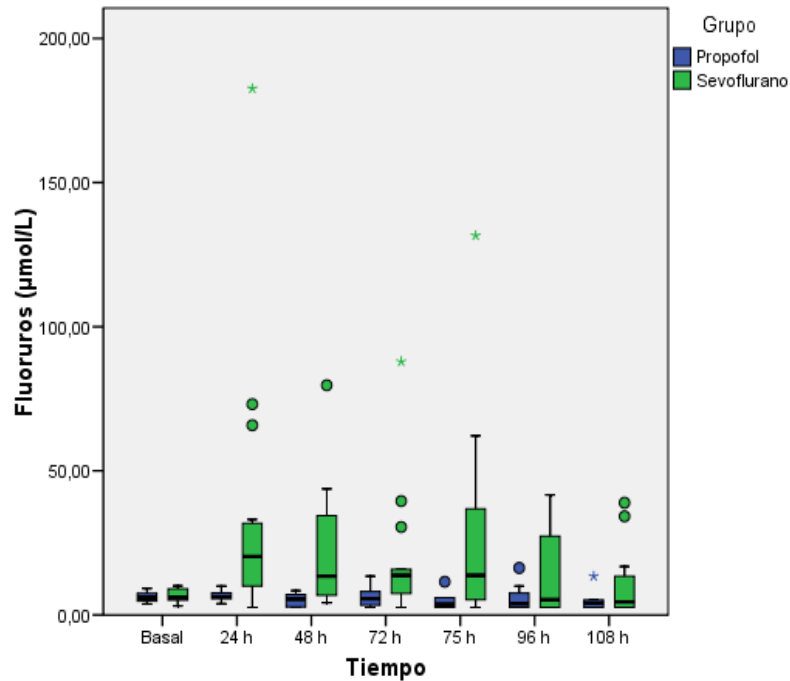


Figura 5. Concentración de Fluoruros Plasmáticos (µmol/L). Representación de datos mediante diagrama de caja (percentil 25% y 75%, mediana y valores exteriores). Cajas azules: grupo de propofol, cajas verdes: grupo de sevoflurano.

V.4.3.2. Comparación de los parámetros de Función Renal.

Los valores de los parámetros de función renal, por grupos y en los distintos tiempos del estudio, se recogen en la Tabla 31.

Tabla 31. Marcadores Séricos y Urinarios de Función Renal, por grupos, en los distintos tiempos del estudio.

PARÁMETRO	GRUPO/T	0h	24h	48h	72h	96h
Ur SANGRE	PROPOFOL	21,78±8,03	44,33±27,74	35,67±18,52	38,75±19,07	32,83±15,75
	SEVOFLURANO	17,44±6,64	50,61±8,17*	48,76±10,16*	45,31±13,67*	30,69±14,49
CREATININA	PROPOFOL	1,13±0,50	1,47±0,59	1,18±0,50	1,20±0,38	1,00±0,28
	SEVOFLURANO	1,20±0,18	1,23±0,21	1,10±0,18	1,06±0,18	0,99±0,44
DIURESIS	PROPOFOL		1713,13±476,11	1875,00±756,36	2043,38±828,13	2294,17±1073,86
	SEVOFLURANO		1681,07±607,79	1738,81±669,62	2033,90±675,56	2620,38±913,36
BALANCE	PROPOFOL		+2859,17±593,57**	+2499,40±730,11**	+3131,67±629,29**	+1041,21±411,76
	SEVOFLURANO		+720,31±687,50**	+943,64±897,84**	-508,75±270,69**	+532,50±463,15
K	PROPOFOL	3,80±0,22	3,55±0,17	2,98±0,46	5,00±3,21	4,41±0,55
	SEVOFLURANO	4,03±0,32	4,04±0,47	4,22±0,47	4,08±0,41	3,76±0,47
Na	PROPOFOL	137,25±3,30	138,00±4,55	145,75±10,84	139,75±2,99	135,66±3,24
	SEVOFLURANO	136,81±1,91	135,19±2,83	138,27±2,89	139,23±4,80	141,08±3,75
Cl ORINA	PROPOFOL	125,00±107,81	144,21±122,84	183,03±144,45	149,60±7,35	269,95±105,12
	SEVOFLURANO	117,92±61,97	237,05±22,70	155,67±20,59	99,00±1,40	325,61±283,39
Cr ORINA	PROPOFOL	128,34±90,97	76,81±36,72	61,23±26,22	65,46±38,84	61,92±37,11
	SEVOFLURANO	178,38±100,81	93,95±35,38	74,08±35,13	81,03±38,63	55,71±53,54
DENSIDAD ORINA	PROPOFOL	1010,87±112,44	1020,54±134,12	1011,65±12,18	1011,13±86,34	1001,64±28,21
	SEVOFLURANO	1020,21±110,32	1020,45±908,16	1020,43±110,98	1030,21±102,21	1020,52±121,32
K ORINA	PROPOFOL	121,02±14,43	148,71±63,40	87,38±24,25	65,65±12,52	59,40±9,90
	SEVOFLURANO	130,55±21,62	144,75±68,66	85,93±25,00	65,47±36,17	100,51±42,88
Na ORINA	PROPOFOL	103,50±97,09	41,20±31,20	95,34±94,85	80,58±59,71	127,95±101,95
	SEVOFLURANO	62,59±55,14	106,99±92,78	90,37±65,39	63,04±58,11	195,34±189,76
pH ORINA	PROPOFOL	6,25±0,65	6,13±0,25	6,13±0,25	6,88±0,63	6,50±0,10
	SEVOFLURANO	6,38±0,87	6,50±0,65	5,94±0,46	5,64±0,38	6,00±0,41
PROTEÍNAS ORINA	PROPOFOL	14,99±8,20	4,54±3,65	8,20±5,17	12,47±8,72	6,80±1,13
	SEVOFLURANO	8,14±3,50	1,36±1,21	8,68±8,42	19,85±8,99	12,36±10,49
Ur ORINA	PROPOFOL	11,75±10,64	14,38±11,61	20,50±7,29	9,30±1,84	13,10±1,56
	SEVOFLURANO	23,36±12,98	19,20±8,23	17,38±5,36	21,40±15,46	24,37±8,66
CrCl	PROPOFOL		128,68±98,52	77,52±2,81	91,76±51,90	
	SEVOFLURANO		130,86±42,52	98,58±45,96	106,70±37,78	
Glucosuria	PROPOFOL	54,5	50	63,6	72,2	63,6
	SEVOFLURANO	54,4	50	45,4	54,5	45,5
Hemoglobinuria	PROPOFOL	72,7	100**	100**	90,9	81,8
	SEVOFLURANO	63,6	63,6**	45,4**	72,7	54,5

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. Ur: urea (mg/dl); Creatinina (mg/dl). Diuresis (ml/24h); Balance (ml/24h); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Cl: cloro (mEq/L). Cr: creatinina (mg/dl); K: potasio (mEq/L); Na: sodio (mEq/L); Proteínas orina (mg/24h); Ur: urea (mg/dl); CrCl: aclaramiento de creatinina (ml·min⁻¹); Glucosuria (%); Hemoglobinuria (%). *: incremento significativo, dentro de un grupo, respecto al momento basal. ** p<0,05 entre ambos grupos.

Durante el periodo de estudio, no hubo diferencias en relación a la administración de furosemida (Tabla 32).

Tabla 32. Administración de Furosemida, por grupos, en los distintos tiempos del estudio.

GRUPO/T		24h	48h	72h	96h
Furosemida	PROPOFOL	4,34±0,81	5,81±1,24	6,54±1,02	4,92±0,21
	SEVOFLURANO	4,16±1,56	5,44±0,98	5,86±2,34	4,86±1,28

Datos presentados como media±desviación típica. T: tiempos. Furosemida (mg).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la diuresis (Tabla 31 y Figura 6), ni a la densidad urinaria (normal en todos los tiempos; Tabla 31). El balance de 24 horas fue significativamente más positivo en el grupo de animales sedados con propofol a las 24, 48 y 72 horas ($p=0,001$, $p=0,005$ y $p=0,001$, respectivamente; Tabla 31).

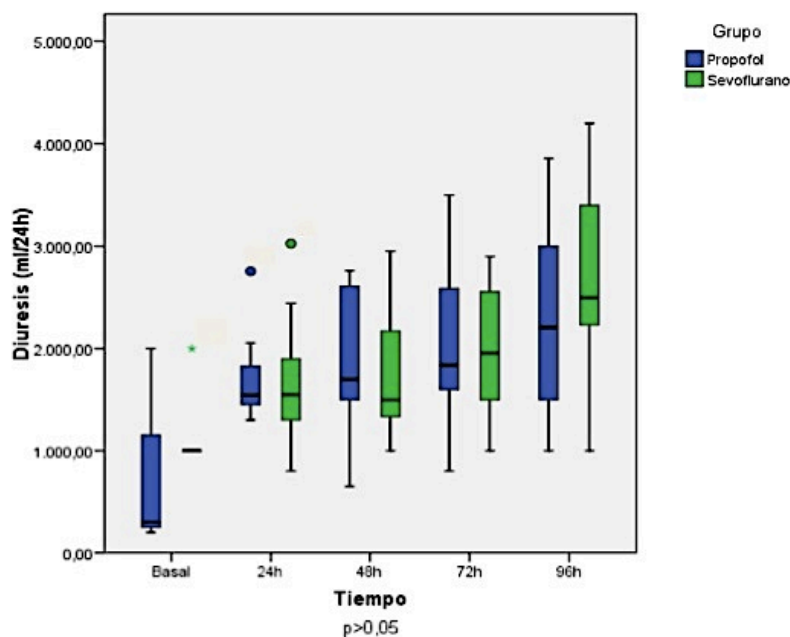


Figura 6. Diuresis diaria (ml/24h). Representación de datos mediante diagrama de caja (percentil 25% y 75%, mediana y valores exteriores). Cajas azules: grupo de propofol, cajas verdes: grupo de sevoflurano.

A pesar de que la creatinina plasmática demostró comportarse normalmente tras aplicar los test de normalidad, se realizó una comparación no paramétrica para comprobar los resultados obtenidos, dado el tamaño reducido de la muestra del estudio. Tras este análisis, se llegó a las mismas conclusiones. Además, si se observa la Tabla 33, puede verse que media y mediana son muy similares y aún más, al fijarse en la Figura 7, podemos ver la relativa simetría de las cajas.

En la Tabla 33 se muestran los distintos estadísticos de tendencia central y dispersión de las cifras de creatinina plasmática, así como el grado de significación al comparar los grupos de estudio.

Tabla 33. Creatinina Plasmática por grupos, en los distintos tiempos del estudio.

Tiempos	Grupo	Estadístico				
		Media±DS	Mediana	Rango	Amplitud intercuartil	p
Creatinina Basal	Propofol	1,13±0,50	0,95	1,30	0,63	0,069
	Sevoflurano	1,20±0,18	1,20	0,60	0,27	
Creatinina 24h	Propofol	1,47±0,59	1,30	1,60	0,70	0,597
	Sevoflurano	1,23±0,21	1,20	0,70	0,32	
Creatinina 48h	Propofol	1,18±0,50	1,00	1,30	0,78	0,115
	Sevoflurano	1,10±0,18	1,10	0,60	0,35	
Creatinina 72h	Propofol	1,20±0,38	1,20	0,90	0,75	0,722
	Sevoflurano	1,06±0,18	1,05	0,50	0,32	
Creatinina 96h	Propofol	1,00±0,28	0,90	0,70	0,55	0,565
	Sevoflurano	0,99±0,44	0,95	1,70	0,45	
Creatinina 108h	Propofol	1,22±0,37	1,20	0,90	0,68	0,880
	Sevoflurano	1,01±0,20	1,00	0,70	0,25	

Datos expresados como media±desviación típica (DS), mediana, rango, amplitud intercuartil; p: nivel de significación. Creatinina plasmática (mg/dl).

No hubo diferencias en las cifras de creatinina plasmática entre ambos grupos, a lo largo del estudio (Tabla 31, Tabla 33 y Figura 7).

El coeficiente de correlación rho de Spearman no fue significativo en ningún momento para las cifras de fluoruros y de creatinina plasmáticos, en ninguno de los grupos estudiados.

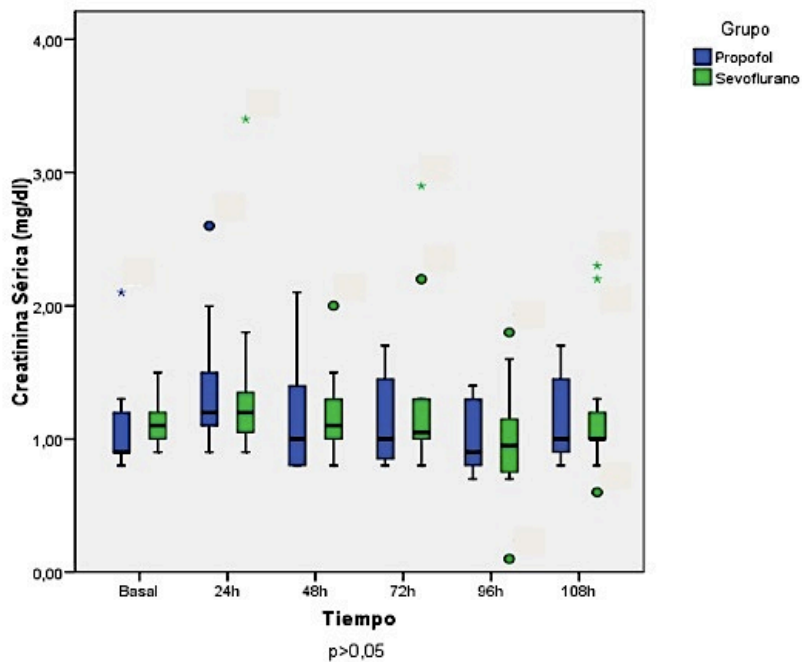


Figura 7. Concentración de Creatinina plasmática (mg/dl). Representación de datos mediante diagrama de caja (percentil 25% y 75%, mediana y valores exteriores). Cajas azules: grupo de propofol, cajas verdes: grupo de sevoflurano.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en cuanto a las cifras de urea (Tabla 31).

Las cifras de aclaramiento de creatinina, calculadas tras 24, 48 y 72 horas de sedación, fueron similares en ambos grupos de estudio (Tabla 31, Figura 8).

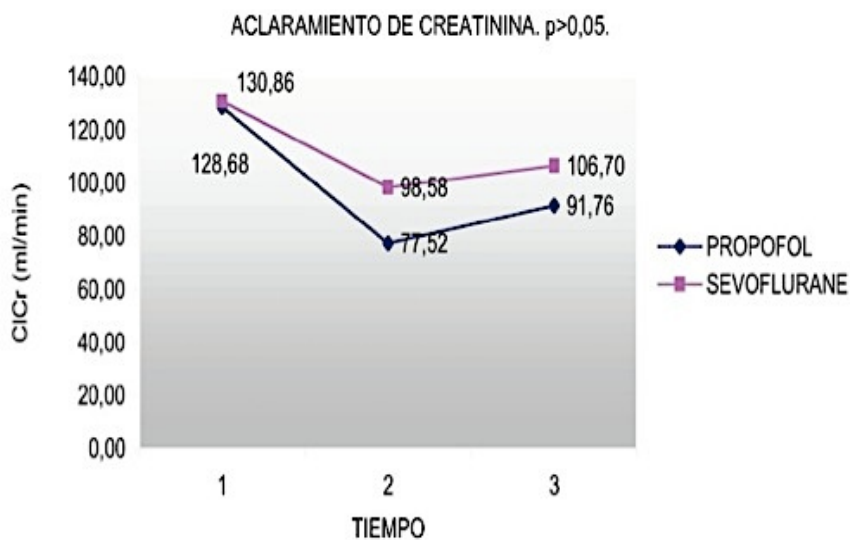


Figura 8. Aclaramiento de Creatinina en el tiempo. Tiempo 1=tras 24 horas de sedación; Tiempo 2=tras 48 horas; tiempo 3=tras 72 horas. Trazo azul: grupo de propofol, trazo violeta: grupo de sevoflurano. CiCr: aclaramiento de creatinina ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$).

No hubo diferencia estadísticamente significativa en los porcentajes de glucosuria, mientras que sí la hubo en los de hemoglobina en orina (Tabla 31). La hemoglobinuria fue significativamente superior a las 24 y 48 horas en el grupo de animales sedados con propofol ($p=0,025$ y $p=0,002$, respectivamente), estando presente en ese momento en el 100% de los animales.

No hubo proteinuria significativa ($>150 \text{ mg}/24\text{h}$) en ninguno de los dos grupos, a lo largo del periodo de estudio (Tabla 31). No aparecieron cuerpos cetónicos en orina en ninguno de los animales, así como tampoco leucocitos.

V.4.3.3. Comparación de los parámetros de Función Hepática.

En la Tabla 34 se recogen los valores de los distintos marcadores de función y lesión hepática, para los dos grupos, a lo largo del estudio.

Tabla 34. Marcadores Séricos y Urinarios de Función Hepática, por grupos, en los distintos tiempos del estudio.

PARÁMETRO	GRUPO/T	0h	24h	48h	72h	96h
BILIRRUBINA	PROPOFOL	0,35±0,10	0,18±0,12	0,13±0,07	0,10±0,08	0,10±0,09
	SEVOFLURANO	0,31±0,17	0,21±0,12	0,16±0,06	0,53±0,33	0,20±0,11
GOT	PROPOFOL	32,00±10,55	83,25±52,92*	112,75±59,46*	228,50±214,22*	142,50±140,71**
	SEVOFLURANO	23,81±5,36	91,69±57,88*	141,79±90,16*	150,71±126,49*	98,42±40,67*
GPT	PROPOFOL	28,50±8,35	31,25±6,13	31,00±4,24	34,75±6,45	27,00±4,24
	SEVOFLURANO	37,94±9,55	37,06±13,75	43,57±16,20	56,00±27,52	42,67±24,76
FA	PROPOFOL	276,33±114,82	266,00±123,45	206,25±103,30	162,50±94,58	98,17±60,86
	SEVOFLURANO	357,37±106,95	321,73±113,93	252,29±104,51	239,25±101,95	185,08±69,53
GGT	PROPOFOL	36,83±4,36	34,17±7,44	24,50±4,89	26,17±5,78	25,50±3,54
	SEVOFLURANO	32,81±14,06	33,50±23,49	26,27±13,43	23,50±9,65	20,75±7,40
LDH	PROPOFOL	1046,22±214,22	1268,89±383,51	1191,86±293,70	1174,88±338,02	1325,33±656,18
	SEVOFLURANO	1174,06±406,97	1351,59±514,83	1646,00±828,71	1304,62±717,99	1372,31±323,58
GLUCEMIA	PROPOFOL	136,40±38,68	120,71±50,77	92,67±25,06	110,13±21,70	100,00±21,12
	SEVOFLURANO	121,68±24,54	119,25±32,06	95,80±17,51	87,15±34,58	110,38±77,39

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. Bilirrubina (mg/dl); GOT: transaminasa glutámico-oxalacética (UI/L); GPT: transaminasa glutámico-pirúvica (UI/L); FA: fosfatasa alcalina (UI/L); GGT: gamma glutamil transpeptidasa (UI/L); LDH: lactato deshidrogenasa (UI/L); Glucemia (mg/dl); *: incremento de GOT significativo respecto al momento basal.

Las cifras de bilirrubina total fueron comparables en ambos grupos (Tabla 34). También lo fueron los enzimas hepáticos GOT (transaminasa glutámico-oxalacética), GPT (transaminasa glutámico-pirúvica) y la FA (Fosfatasa alcalina) (Tabla 34, Figura 9, Figura 10, Figura 11). Tampoco hubo diferencias en las cifras de GGT (gamma glutamil transpeptidasa) (Tabla 34, Figura 12) ni en la LDH (lactato

deshidrogenasa) (Tabla 34). Las cifras de glucemia también fueron comparables (Tabla 34).

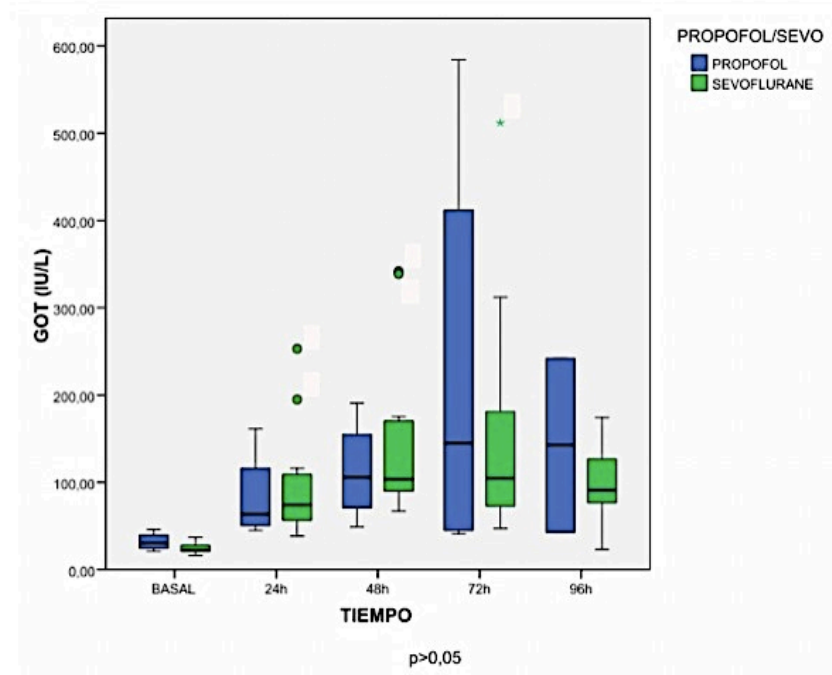


Figura 9. Cifras de GOT en los diferentes grupos. Representación de datos mediante diagrama de caja (percentil 25% y 75%, mediana y valores exteriores). Cajas azules: grupo de propofol, cajas verdes: grupo de sevoflurano. GOT: transaminasa glutámico-oxalacética (U/L).

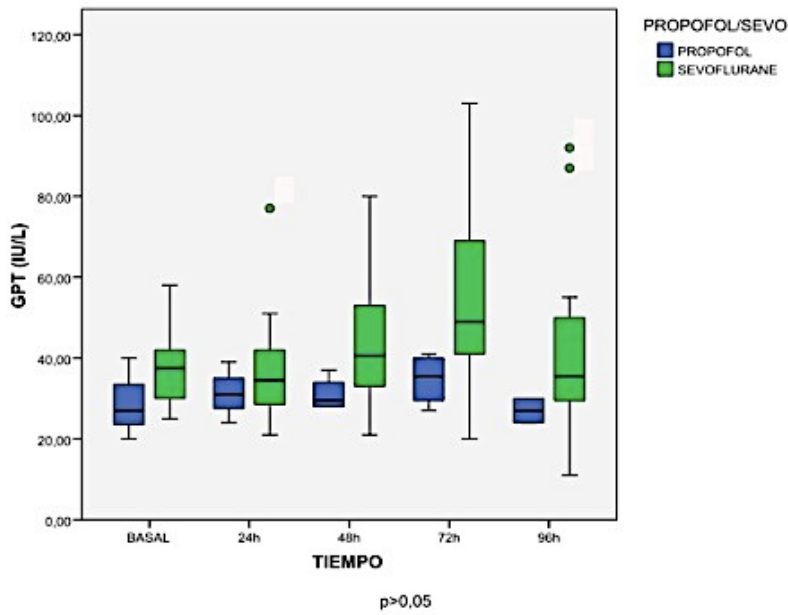


Figura 10. Cifras de GPT en los diferentes grupos. Representación de datos mediante diagrama de caja (percentil 25% y 75%, mediana y valores exteriores). Cajas azules: grupo de propofol, cajas verdes: grupo de sevoflurano. GPT: transaminasa glutámico-pirúvica (UI/L).

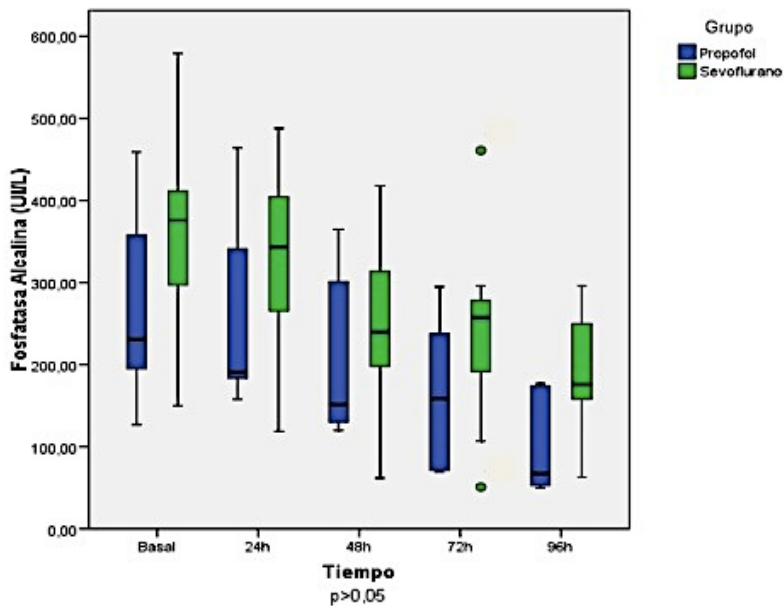


Figura 11. Cifras de FA en los diferentes grupos. Representación de datos mediante diagrama de caja (percentil 25% y 75%, mediana y valores exteriores). Cajas azules: grupo de propofol, cajas verdes: grupo de sevoflurano. FA: fosfatasa alcalina (UI/L).

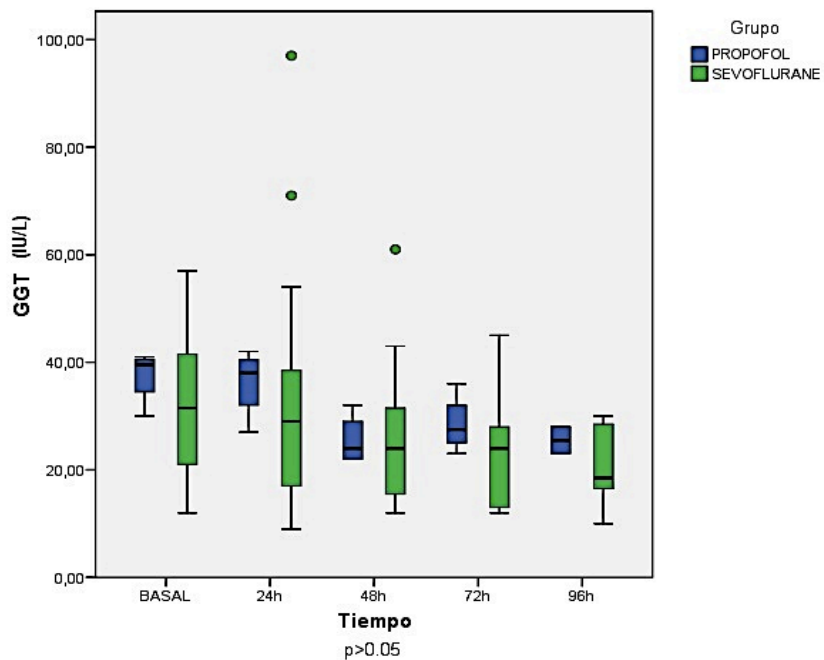


Figura 12. Cifras de GGT en los diferentes grupos. Representación de datos mediante diagrama de caja (percentil 25% y 75%, mediana y valores exteriores). Cajas azules: grupo de propofol, cajas verdes: grupo de sevoflurano. GGT: gamma glutamil transpeptidasa (UI/L).

No se encontraron pigmentos biliares ni urobilinógeno en orina, en ninguno de los grupos, a lo largo de los tiempos del estudio.

V.4.3.4. Comparación de los parámetros hemodinámicos, respiratorios y gasométricos.

Los valores de las variables hemodinámicas, por grupos y en los distintos tiempos de estudio, se recogen en la Tabla 35. Estos fueron comparables en ambos grupos.

En relación con la administración de fluidos y agentes vasoactivos e inotrópicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 36).

Tabla 35. Parámetros Hemodinámicos, por grupos, en los distintos tiempos del estudio.

PARÁMETRO	GRUPO/T	0h	24h	48h	72h	96h
FC	PROPOFOL	89±21,18	90,12±12,21	91,64±21,36	88,14±10,23	94,28±26,54
	SEVOFLURANO	87±34,22	88,14±21,34	90,55±23,43	92,16±16,52	91,34±14,46
IC	PROPOFOL	3,79±1,18	3,66±1,43	3,44±0,96	3,79±1,25	3,68±1,62
	SEVOFLURANO	3,35±1,05	4,06±1,44	3,53±0,97	4,62±1,51	4,93±1,83
SVRI	PROPOFOL	1386,75±377,81	1346,63±405,12	1615,67±534,28	1459,25±787,45	1702,88±1441,16
	SEVOFLURANO	1960,44±701,67	1953,50±366,33	2070,25±214,88	1604,67±392,61	1730,00±520,43
PAM	PROPOFOL	81,00±14,72	71,67±16,09	80,89±19,76	76,14±15,74	74,17±19,22
	SEVOFLURANO	87,21±15,50	71,16±8,21	73,47±9,69	84,73±20,03	92,10±17,66
ELWI	PROPOFOL	8,33±1,03	11,17±3,06	11,40±2,61	12,51±1,88	17,33±9,07*
	SEVOFLURANO	8,83±2,68	10,61±3,13	10,50±4,23	11,59±3,92	14,00±4,34*
ITBI	PROPOFOL	489,93±310,49	735,00±178,21	785,00±205,18	1043,33±413,23	880,00±21,21
	SEVOFLURANO	489,30±153,82	558,20±106,03	532,56±120,04	620,29±141,60	605,40±139,72

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. IC: índice cardíaco ($l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$); SVRI: índice de resistencias vasculares sistémicas ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$); PAM: presión arterial media (mmHg); ELWI: índice de agua pulmonar extravascular ($\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1}$); ITBI: índice de volumen de sangre intratorácico ($\text{ml} \cdot \text{m}^{-2}$). *: incremento significativo, dentro de un grupo, respecto al momento basal.

Tabla 36. Fluidoterapia y administración de agentes vasoactivos e inotrópicos, por grupos, en los distintos tiempos de estudio.

Grupo/T		24h	48h	72h	96h
Ringer Lactato	PROPOFOL	2880±1140	3840±530	4678±456	4425±890
	SEVOFLURANO	2680±640	3540±240	4278±834	4225±190
Hidroxietilalmidón 6%	PROPOFOL	320±255	345±140	410±124	390±245
	SEVOFLURANO	220±255	325±440	400±112	380±655
Efedrina	PROPOFOL	45,5	36,4	36,4	45,5
	SEVOFLURANO	36,4	36,4	36,4	36,4
Atropina	PROPOFOL	9,1	9,1	18,2	9,1
	SEVOFLURANO	9,1	9,1	18,2	18,2
Noradrenalina	PROPOFOL	0	0	0	9,1
	SEVOFLURANO	0	0	0	0
Dobutamina	PROPOFOL	0	0	9,1	0
	SEVOFLURANO	0	0	0	9,1

Datos representados como media±desviación típica o %. T: tiempos. Ringer Lactato (ml); Hidroxietilalmidón 6% (ml). Efedrina (%); Atropina (%); Noradrenalina (%); Dobutamina (%).

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros gasométricos y respiratorios (Tabla 37).

Tabla 37. Parámetros Respiratorios y Gasométricos, por grupos, en los distintos tiempos del estudio.

PARÁMETRO	GRUPO/T	0h	24h	48h	72h	96h
pH	PROPOFOL	7,42±0,03	7,44±0,08	7,45±0,08	7,37±0,09	7,41±0,02
	SEVOFLURANO	7,41±0,10	7,46±0,07	7,42±0,08	7,41±0,11	7,47±0,10
PaO ₂	PROPOFOL	109,68±26,18	121,23±26,28	106,38±35,11	137,40±112,55	117,33±17,62
	SEVOFLURANO	138,52±32,24	174,43±89,45	143,05±30,62	99,87±25,55	131,96±71,36
PaCO ₂	PROPOFOL	36,64±12,02	35,94±6,83	37,18±3,83	44,31±10,87	36,63±6,27
	SEVOFLURANO	48,02±16,41	38,94±10,66	43,89±9,39	46,25±10,55	42,58±13,60
Hb	PROPOFOL	9,80±2,07	9,40±0,42	8,50±3,69	9,83±2,59	9,40±2,61
	SEVOFLURANO	10,10±1,40	8,99±1,20	8,85±1,63	8,24±1,19	9,36±1,04
Lactato	PROPOFOL	1,05±0,19	1,03±0,19	0,68±0,15	2,93±2,73	1,84±1,14
	SEVOFLURANO	1,21±0,56	1,13±0,83	0,98±0,27	1,52±0,99	0,90±0,27
ABE	PROPOFOL	2,82±2,04	7,35±0,88	4,83±4,22	2,60±2,02	4,14±2,01
	SEVOFLURANO	4,49±1,43	3,91±3,14	4,13±2,66	4,63±3,40	5,66±2,63
HCO ₃	PROPOFOL	26,36±2,31	24,58±6,53	25,94±3,07	24,69±2,15	23,80±4,97
	SEVOFLURANO	28,69±2,89	27,03±4,76	28,35±2,49	28,60±3,20	29,53±3,75
SpO ₂	PROPOFOL	99,11±2,34	98,45±1,45	98,12±2,36	97,46±1,86	96,56±2,13
	SEVOFLURANO	99,26±2,12	98,55±1,25	98,02±1,36	97,64±1,14	96,16±3,18
FiO ₂	PROPOFOL	41,20±3,79	42,11±6,82	49,22±8,93	49,12±9,29	50,01±6,32*
	SEVOFLURANO	38,31±10,17	42,16±5,22	43,66±8,43	44,26±6,19	48,11±8,64*
PaO ₂ /FiO ₂	PROPOFOL	420,75±83,93	455,50±85,06	409,75±100,48	408,00±125,69	441,32±164,83
	SEVOFLURANO	448,44±94,72	510,94±167,83	432,29±84,93	489,77±87,71	480,35±84,37
VE	PROPOFOL	6,1±0,14	5±0,28	5,55±1,20	6,95±0,49	4,85±0,21
	SEVOFLURANO	8,15±0,64	9,45±1,63	8,16±3,46	7,8±0,42	7,35±0,21
FR	PROPOFOL	18,01±2,83	19±2,84	19±1,41	19±1,31	19±1,83
	SEVOFLURANO	21,50±0,71	17±1,41	23±7,07	22,5±4,95	23,5±0,71
PS	PROPOFOL	12,50±3,54	12,83±2,65	13,50±2,12	10,50±0,71	15,5±4,95
	SEVOFLURANO	12,14±2,64	13,45±2,45	14,5±3,54	16,50±0,71	17±1,41
PEEP	PROPOFOL	5,32±0,28	5,67±1,32	6,33±1,22	7,00±2,83	7,50±1,22*
	SEVOFLURANO	5,18±0,12	5,34±1,24	6,85±2,34	6,98±2,31	7,31±2,54*

Datos representados como media±desviación típica. T: tiempos. PaO₂: presión arteria de oxígeno (mmHg); PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono (mmHg); Hb: hemoglobina (g/dl); Lactato (mmol/L); ABE: exceso de bases (mmol/L); HCO₃: bicarbonato (mEq/L); SpO₂: saturación periférica de O₂; FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno (%); VE: volumen minuto (l·min⁻¹); FR: frecuencia respiratoria (rpm); PS: presión soporte (cmH₂O); PEEP: presión positiva al final de la espiración (cmH₂O). *: incremento significativo, dentro de un grupo, respecto al momento basal.

Por último, decir que la temperatura corporal de los animales, a lo largo de los tiempos del estudio, fue similar. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a incidencia y mortalidad por hipertermia maligna.

VI. DISCUSIÓN.

El presente estudio demuestra que la administración de sevoflurano mediante el dispositivo AnaConDa[®], para la sedación prolongada (72 horas) de cerdos adultos, no produce afectación de la función renal ni hepática y, además, aporta una mejoría de la función respiratoria junto con una mayor estabilidad hemodinámica, en comparación con la sedación de larga duración con propofol intravenoso.

No debemos olvidar que se trata de un estudio piloto. No existe ningún estudio previo de estas características. La nefrotoxicidad por fluoruros tras procedimientos sedativos de larga duración únicamente ha sido valorada, de modo secundario, en un estudio en humanos¹³⁹. Mesnil et al¹³⁹ estudiaron un grupo de pacientes sedados por un periodo de tiempo inferior al nuestro (50 horas) y el objetivo principal fue la valoración de los tiempos de despertar y extubación. Como resultados, además de encontrar una disminución de estos tiempos, Mesnil obtiene unas cifras de fluoruros de 12-220 $\mu\text{mol/L}$ sin afectación de la función renal¹³⁹.

La importancia de los resultados de nuestro estudio, justificaría la realización de un ensayo clínico en humanos sobre sedación prolongada con sevoflurano, con el objetivo de confirmar esa falta de toxicidad orgánica en la clínica y, aprovechar de esta forma las ventajas de la sedación inhalatoria, en comparación con la intravenosa.

No se trata de que el sevoflurano reemplace al propofol u otros agentes hipnóticos, sino que se busca una alternativa que permita un despertar predecible

y rápido junto con el resto de propiedades beneficiosas que los halogenados pueden aportarnos.

A continuación, pasamos a comentar detalladamente los resultados obtenidos en nuestro estudio y las posibles limitaciones.

VI.1. Control Basal.

En nuestro estudio hemos observado que no hubo diferencia entre ambos grupos en los valores basales de las cifras de fluoruros plasmáticos, parámetros de función renal ni hepática, así como en los hemodinámicos ni respiratorios siendo, por lo tanto, las condiciones iniciales de la experiencia similares para ambos grupos de estudio.

Únicamente, cabe destacar una PaCO₂ y un VE basal superior en el grupo de animales sedados con sevoflurano, en relación con los animales del grupo propofol, sin que llegaran a ser significativos. No se observaron cambios significativos en la PS ni en la PEEP. La explicación de estos resultados podría deberse a que, a pesar de que todavía no se había comenzado la administración del agente sedante, la aleatorización y colocación del AnaConDa[®] ya se había producido. Como hemos comentado al describir este dispositivo, el ACD supone un aumento del espacio muerto anatómico (VDanat) de 100 ml (frente a los 50 ml de volumen interno de un filtro antibacteriano normal), con lo que los animales sedados con sevoflurano mantienen un VE más elevado que los del grupo de animales sedados con propofol, con el fin de conseguir una normoventilación y un pH adecuado. Nuestros resultados coinciden con los publicados por Migliari et al¹³⁵, en los que ya obtienen en pacientes sedados durante 2 horas en ventilación espontánea con pulmón sano un aumento significativo de la PaCO₂, que atribuyeron al aumento del VDanat del ACD, así como un incremento no significativo de las resistencias.

VI.2. Diseño del Estudio y Modelo Experimental.

La realización de un estudio de estas características (experimental, prospectivo, aleatorizado y controlado) nos ha permitido controlar los factores de sesgo, lo que supone una gran ventaja sobre los estudios clínicos en pacientes críticos, donde hay abundancia de factores de confusión. El hecho de que sea un estudio experimental facilita la homogeneidad de la muestra. La aleatorización también evita un sesgo de selección. Además, hemos de recordar que el estudio fue ciego para los investigadores que realizaron las determinaciones bioquímicas, eliminando así la posibilidad de un sesgo de información.

El diseño de este estudio minimiza el sesgo de confusión, ya que nos permite protocolizar el manejo hemodinámico y respiratorio. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los valores de los parámetros hemodinámicos y respiratorios que, de haber sido distintos entre ambos grupos, podrían haberse comportado como factores de confusión a la hora de determinar la causa de disfunción hepática o renal.

Determinadas situaciones clínicas, como la hipotensión, la hipoxemia, la sepsis y la administración de agentes hepato o nefrotóxicos¹⁰⁸ podrían haber contribuido a la lesión renal y/o hepática independientemente de la administración o no de sevoflurano. Para controlar estos factores, se aplicaron protocolos de manejo hemodinámico y respiratorio, así como medidas estrictas de asepsia. Además, se evitó la administración concomitante de agentes nefrotóxicos. Los parámetros hemodinámicos y respiratorios (hipoxemia, fundamentalmente) se mantuvieron en cifras similares en ambos grupos, de tal forma que podemos descartar un fallo hepático y/o renal debido a estos factores. No se diagnosticó ningún caso de

sepsis (valorando leucocitosis con incremento de T^a y foco de infección) en los animales de estudio, durante todo el periodo. Además de la profilaxis antibiótica, se llevaron a cabo otras medidas de control de la infección, como la obtención de orina por punción vesical directa y los cambios diarios de filtros respiratorios y del ACD. Finalmente, tampoco se administraron otros posibles agentes nefrotóxicos ni hepatotóxicos, que hubieran podido provocar esta disfunción orgánica.

La dificultad para conseguir un modelo experimental lo más estable posible debido, entre otras cosas, al hecho de que se trataba de una experiencia en animales y a la ausencia de un estudio de estas características, requirió la sedación de 10 animales (5 con sevoflurano y 5 con propofol) previamente a la investigación. Gracias a esto pudimos establecer los diferentes protocolos de manejo y actuación que aplicamos posteriormente en nuestro estudio.

La utilización de cerdos como modelo experimental hizo necesaria una FEt de sevoflurano de 2,3-2,6%, ya que ésta es la mínima necesaria para mantener un buen nivel de sedación. Ocurre lo mismo en el caso de la sedación intravenosa. Su nivel de alerta es mayor, así como su sensibilidad a cada una de nuestras acciones¹⁹³. En la práctica clínica en humanos, esta concentración es la habitualmente utilizada para procedimientos anestésicos, pero en determinados pacientes puede ser necesaria para lograr un buen nivel de sedación.

El número de modificaciones diarias de la velocidad de perfusión de agentes sedantes fue inferior en el grupo de animales sedados con sevoflurano, en comparación con el grupo propofol. La administración de sevoflurano a través del dispositivo AnaConDa[®] es más sencilla y proporciona una mayor estabilidad del nivel de sedación que la que se obtiene tras la administración prolongada de

propofol. Nuestros resultados coinciden con los que han conseguido recientemente Mesnil y su grupo¹³⁹ tras la administración durante 50 horas de sevoflurano vs propofol/midazolam a un grupo de 60 pacientes críticos. En sus resultados obtienen un menor número de modificaciones diarias de la perfusión de fármacos sedantes en el grupo de pacientes sedados con sevoflurano. Estos autores estudiaron también el consumo de remifentanilo y llegaron a la conclusión de que éste fue comparable en los tres grupos.

La elevada tendencia de estos animales a desarrollar hipertermia maligna (o Síndrome Estrés Porcino), enfermedad hereditaria monogénica recesiva que se caracteriza por un desorden neuromuscular y que se manifiesta por temblor, rigidez muscular y disnea, junto a un incremento de la temperatura corporal incluso hasta los 45 °C (generalmente irreversible), taquicardia, fibrilación ventricular y muerte, queda de manifiesto en nuestro estudio, reforzando los datos publicados^{195,196} al respecto. Los factores desencadenantes, también llamados estresantes, pudieron ser en nuestra experiencia de tipo físico (inmovilidad prolongada), psicológicos (ambiente nuevo) y/o estresantes farmacológicos (sevoflurano, efedrina), junto con la presencia de una susceptibilidad genética previa.

En nuestra investigación, cuatro de los animales desarrollaron hipertermia. De los 11 animales del grupo control, 2 (18,18%) desarrollaron hipertermia y fallecieron a las 70 y 78 horas, respectivamente. En el grupo de animales sedados con sevoflurano, 2 animales (18,18%) padecieron un episodio de esta entidad, falleciendo a las 70 y 76 horas. Como se ha mencionado en los resultados, no hubo diferencias en cuanto a incidencia de hipertermia y mortalidad por esta

causa. El tipo de agente utilizado no alteró los resultados, mientras que el estrés, la baja capacidad termorreguladora de estos animales, su raza y la línea genética pudieron tener algo que ver en el desarrollo de esta entidad. Se obtuvieron resultados similares durante la estabilización del modelo experimental, con la sedación previa de los otros 10 animales. La incidencia de hipertermia en la experiencia llevada a cabo es del 18,18%, con una mortalidad del 100% de los casos, cuando esta aparecía, a pesar de aplicar todas las medidas previstas en el protocolo experimental. Nuestros resultados coinciden con la información recogida en los tratados mencionados previamente^{195,196}.

El tiempo medio de administración de sevoflurano fue de $71,82 \pm 0,60$ horas. Éste fue muy superior al empleado en otros estudios^{94,95,136,144,148} en los que, secundariamente, se analizó la función renal. Únicamente, el reciente estudio de Mesnil y cols.¹³⁹ en el que se mantuvo la sedación durante una media de 50 horas (máximo 71 horas) con sevoflurano, en comparación con propofol y midazolam, se aproxima al tiempo de sedación utilizado en nuestra experiencia. En este trabajo también se evaluó el mantenimiento de la función renal, así como la variación de las cifras de fluoruros plasmáticos. Si bien, el objetivo principal de la investigación fue la determinación de los tiempos de despertar y extubación.

En cuanto a la supervivencia, en nuestro estudio fue similar en ambos grupos, siendo la principal causa de muerte natural la hipertermia maligna. Ninguno de los estudios mencionados previamente^{94,95,136,144,148} valoraron la supervivencia.

VI.3. Fluoruros Plasmáticos y Función Renal.

VI.3.1. Fluoruros Plasmáticos.

Como era de esperar, en el grupo de animales sedados con propofol no hubo una elevación significativa respecto a los valores basales de las cifras de fluoruros plasmáticos. Se mantuvieron en todo momento dentro del rango de normalidad (0,53-10,53 $\mu\text{mol/litro}$)¹⁵⁰.

En el grupo de animales sedados con sevoflurano hemos obtenido unos valores de fluoruros que no adoptan una distribución normal. Además, las pruebas de normalidad corroboran que efectivamente los valores de esta variable no adoptan una distribución normal. Por ello, realizamos una descripción de los datos basada en momentos (media y desviación estándar) y, también, en ordenaciones (mediana, rango y amplitud intercuartil).

La interrupción de la sedación con sevoflurano, en el grupo de estudio, se efectuó a las 72 horas con el fin de poder realizar medidas de fluoruros y otras variables después del cese de su administración, mientras los animales permanecían sedados durante 36 horas más con agentes intravenosos, ya que en anestésias de larga duración se ha comprobado que el pico plasmático de fluoruros se produce a las pocas horas (4-8 horas) de la interrupción de la administración del halogenado^{156,158,159,165,166} y que, además, la normalización de estas cifras se consigue rápidamente (disminución de más del 50% en las primeras 24 horas), cuando el agente utilizado es el sevoflurano^{108,155,156,157}.

Hay una gran controversia respecto a la cinética o variación de los fluoruros a lo largo del tiempo, según las publicaciones existentes.

En relación con el estudio descriptivo del grupo de animales sedados con sevoflurano, vemos que ya a las 24 horas del inicio de la administración del agente inhalatorio hay una elevación significativa de las cifras de fluoruros plasmáticos, respecto al momento basal. En este punto, la mediana alcanza su valor máximo (20,25 $\mu\text{mol/litro}$). Sin embargo, la media obtiene su valor máximo a las 75 horas (28,04 \pm 10,79 $\mu\text{mol/litro}$), es decir, 3 horas después de la interrupción de la administración del halogenado, coincidiendo con los resultados obtenidos tras anestésias de larga duración (hasta 12 horas), en las que se ha comprobado que el pico plasmático de fluoruros se produce a las 4-8 horas de la interrupción de la administración del halogenado^{156,158,159,165,166}.

Como hemos mencionado anteriormente, esta variable no se comporta normalmente. Por ello, debemos considerar la mediana más elevada que, como hemos comentado, se alcanza ya a las 24 horas del estudio. En este momento, se obtiene el nivel de fluoruros máximo, con un valor de 182,6 $\mu\text{mol/L}$. La elevación máxima a las 24 horas de sedación con sevoflurano que hemos obtenido, coincide con los resultados recientemente publicados de Mesnil¹³⁹ (valor máximo de 220 $\mu\text{mol/L}$, a las 24 horas de sedación). Sin embargo, en el estudio observacional de Röhm¹⁴⁴, en el que se mantuvo la sedación de 16 pacientes con sevoflurano durante un máximo de 168 h, los niveles de fluoruros superaron los 50 $\mu\text{mol/L}$ (86.1 \pm 30.2 $\mu\text{mol/l}$) a las 24 horas, alcanzando los 250 $\mu\text{mol/L}$ (valor máximo) a los 5 días.

A las 96 horas, tan solo 24 horas después de la interrupción del sevoflurano, los valores de fluoruros plasmáticos descendieron, llegando a ser similares a los basales. El estudio publicado por Mesnil y cols.¹³⁹ no valora, a diferencia del nuestro, la cinética de los fluoruros una vez se ha interrumpido la administración del sevoflurano. El único trabajo que lo ha hecho, además del nuestro, en relación con un proceso sedativo de larga duración, fue el estudio observacional de Röhm¹⁴⁴. Los niveles de fluoruros plasmáticos se determinaron en 8 pacientes durante los 3 días siguientes a la interrupción de la sedación, encontrando una disminución de los niveles de un 10% tras 24 horas. Previamente, la misma autora había publicado un estudio aleatorizado y prospectivo, comparando la sedación de corta duración (media de 9,2 horas) con propofol y sevoflurano, en la que obtenía unas cifras de fluoruros todavía elevadas (valor máximo de 39 ± 25 $\mu\text{mol/L}$) respecto al nivel basal tras 24 horas de interrupción de la sedación con el agente halogenado¹⁴⁸. Bito y cols.¹⁷⁹ obtuvieron una cinética similar de los fluoruros plasmáticos tras anestesia con sevoflurano en cirugía de bypass aortocoronario, que atribuyeron a la hipotermia causada durante la circulación extracorpórea.

Nuestros resultados refuerzan el hecho de que la producción de fluoruros por metabolización del sevoflurano ocurre durante la exposición del sujeto al anestésico⁷² debido a su baja liposolubilidad (coeficiente de partición aceite/gas del Sevoflurano=55; Metoxiflurano=930) y a su pequeño coeficiente de partición sangre/gas (Sevoflurano=0,65; metoxiflurano=13)⁷². Tras el cambio de sedación inhalatoria a intravenosa que nosotros realizamos a las 72 horas, el descenso es precoz, ya que no ha habido acumulación y la eliminación pulmonar es muy rápida, con el consiguiente cese de su metabolización¹⁵⁷. Tras anestesisas de larga

duración (12 horas), la normalización de la cifra de fluoruros se consigue rápidamente (disminución de más del 50% en las primeras 24 horas), cuando el agente utilizado es el sevoflurano^{108,155,156,157}, al igual que hemos podido ver en nuestro estudio. Como consecuencia de ello, los riñones están expuestos durante menos tiempo al flúor, independientemente de cuál sea su valor¹¹⁰, a diferencia de lo que ocurre cuando el agente utilizado es el metoxiflurano. Sólo con este agente, tras anestésias de 3 ó 4 horas, el pico medio plasmático de fluoruros puede aparecer a las 48-72 horas de terminar su administración. Además, la desfluorinación ocurre durante horas e incluso días¹⁵⁴.

Por todo lo anterior, si hubiéramos administrado metoxiflurano, en lugar de sevoflurano, los niveles de fluoruros se habrían mantenido elevados durante mucho tiempo, pudiendo ser este hecho uno de los más importantes a la hora de hablar de afectación renal, además de que su metabolización en las células del túbulo renal es 10 veces superior a la del sevoflurano¹⁶⁰.

En cuanto al estudio comparativo entre ambos grupos vemos, como era de esperar, que la cifra de fluoruros es significativamente superior en el grupo de animales sedados con sevoflurano, ya desde las 24 horas y, hasta las 96 horas, momento en el que no difieren de las del grupo control. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Röhm¹⁴⁸, en el que se compara la administración de sevoflurano con propofol para un proceso sedativo de corta duración (media 9,2 horas) y por Mesnil, en relación con una sedación de larga duración (sevoflurano vs propofol vs midazolam; media 50 horas)¹³⁹.

VI.3.2. Función Renal.

La medida de la función renal se llevó a cabo, en nuestro estudio, mediante la determinación de la creatinina plasmática, como variable más importante. Ésta se mantuvo muy estable a lo largo del tiempo, como puede verse en la Figura 7. No hubo, por tanto, variación significativa de las cifras de creatinina plasmática a lo largo del tiempo en ninguno de los dos grupos de estudio. Estos resultados coinciden con los obtenidos recientemente por Mesnil y cols.¹³⁹. A pesar de no ser el objetivo principal de su estudio, este grupo ha demostrado que, si bien las cifras de fluoruros pueden elevarse hasta 82 $\mu\text{mol/litro}$ (rango de 12–220 $\mu\text{mol/litro}$) tras más de 24 horas de sedación con halogenados (media de 50 horas), ésta no se acompaña de una variación significativa de las cifras de creatinina respecto al nivel basal. Tampoco en el estudio observacional de Röhm¹⁴⁴, en relación con un proceso sedativo de larga duración (50-168 horas) con sevoflurano, se produjeron cambios significativos en las cifras de creatinina plasmática a lo largo del estudio. Resultados similares se han obtenido tras sedaciones de corta duración en humanos con sevoflurano administrado mediante el ACD^{94,95,148}.

Las cifras de creatinina plasmática alcanzaron valores por encima de lo normal únicamente en tres animales (1, en el grupo P y 2, en el grupo S). A las 24 horas, hubo un animal en cada grupo que superó los 2,3 mg/dl (cifra considerada como límite de normalidad en estos animales; 2,6 mg/dl, en el grupo P y 3,4 mg/dl, en el grupo S), normalizándose a las 48 horas. A las 72 horas, 1 animal sedado con sevoflurano alcanzó los 2,9 mg/dl de creatinina plasmática, siendo esta cifra normal a las 96 horas y hasta el final del estudio. Ninguno de estos 3 animales presentó, para ese momento, valores de fluoruros plasmáticos por encima de 50

$\mu\text{mol/L}$, umbral de toxicidad renal establecido para el metoxiflurano^{108,153}. Tampoco se dieron alteraciones en otros parámetros de medida de la función renal en estos animales, para este tiempo del estudio.

Como hemos podido demostrar mediante los estudios de correlación, no existe ninguna relación entre la elevación de fluoruros plasmáticos procedentes del metabolismo del sevoflurano y las cifras de creatinina plasmática. Únicamente Röhm y cols.¹⁴⁸ realizaron un estudio de correlación entre las cifras de fluoruros y creatinina plasmáticos, tras sedación de corta duración (9 horas) con sevoflurano vs propofol, obteniendo los mismos resultados que en nuestro trabajo.

Nuestro estudio refuerza los resultados obtenidos por Watanabe¹⁶⁴ y Mori¹⁶⁵. En ambas publicaciones, la administración de sevoflurano en grupos aislados de pacientes pediátricos y adultos durante días, alcanzando en algunos casos hasta 104 horas, no se acompañó de alteración en la función renal (cifras de creatinina plasmática superiores a 1,1 mg/dl, en mujeres y 1,3 mg/dl, en hombres) a pesar de hallar valores de fluoruros plasmáticos superiores a 50 $\mu\text{mol/litro}$ en uno de los adultos. En humanos, Röhm y cols. han desarrollado varios estudios observacionales con un número limitado de pacientes sedados durante 50-168 horas. A pesar de alcanzar cifras de fluoruros plasmáticos de hasta 250 $\mu\text{mol/litro}$, estos valores no se relacionaron con el fracaso renal¹⁴⁴. Mesnil y cols.¹³⁹ han obtenido recientemente cifras de fluoruros de hasta 220 $\mu\text{mol/litro}$ sin que ello conllevara a una disfunción renal.

Además, hemos de tener en cuenta que el Et de sevoflurano que nosotros alcanzamos para mantener sedados a los animales fue superior al que se ha utilizado en otras investigaciones (Et de 2,5% frente a Et inferiores o iguales a

1,5%) para sedar a los pacientes de las UCC. Por lo tanto, la producción de fluoruros derivados del metabolismo de este agente y el daño renal producido por estos, debería haber sido mayor, aunque hay que tener en cuenta que el nuestro es un modelo animal y, por tanto, el metabolismo del sevoflurano puede no ser exactamente igual al del hombre, como ocurre con otros fármacos.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio, en cuanto a la cifra de creatinina plasmática. Este resultado refuerza lo publicado hasta el momento^{94,95,139,148}. En nuestro estudio, las cifras de creatinina plasmática del grupo control se mantuvieron por encima de las del de estudio, desde las 24 horas, hasta el final del estudio, aunque de manera no significativa. Concretamente, a las 72 horas, momento en el que el sevoflurano es retirado en el grupo de estudio, la media de creatinina también es superior en el grupo de animales sedados con propofol. Las medianas también son, en este momento, muy similares a las medias, para ambos grupos, siendo superior la del grupo de animales sedados con propofol.

Otro excelente indicador del filtrado glomerular es el aclaramiento de creatinina. Algunos autores afirman que su determinación es más importante que la de la creatinina plasmática a la hora de definir precozmente el deterioro de la función renal¹⁹⁷. En nuestra experiencia, este parámetro fue similar en ambos grupos de estudio. Se mantuvo incluso por debajo en el grupo de animales sedados con propofol, de manera no significativa. El valor medio más bajo de aclaramiento de creatinina se obtuvo en el grupo control tras sedación de 48 horas ($77,52 \pm 2,81$ ml/min). Un valor discretamente por debajo de lo normal y que, posteriormente, se normalizó. Los valores de creatinina plasmática en ese momento y para ese grupo

fueron adecuados ($1,18 \pm 0,50$ mg/dl). En el grupo de animales sedados con sevoflurano no hubo ningún caso de aclaramiento de creatinina por debajo de lo normal. Además, la variación del aclaramiento de creatinina a lo largo del tiempo no fue significativa en ninguno de los dos grupos. Rohm y cols.¹⁴⁸ obtuvieron los mismos resultados tras una sedación de corta duración (media de 9,2 horas) con sevoflurano, administrado a través del dispositivo AnaConDa[®].

Tanto la diuresis de 24 horas, como la densidad de la orina, fueron similares en los grupos de estudio y se mantuvieron dentro del rango de la normalidad. La administración de furosemida fue comparable entre ambos grupos, a lo largo del estudio. Resultados similares obtuvieron Röhm y cols.¹⁴⁸, en un estudio en el que administraban sevoflurano vs propofol durante una sedación de corta duración (media de 9,2 horas) a 125 pacientes, en el postoperatorio de cirugía abdominal, vascular y torácica. La autora no encontró diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a la diuresis ni en relación con la administración de furosemida.

Uno de los efectos a nivel renal tras anestésias con metoxiflurano, en las que se producían una elevada cantidad de fluoruros plasmáticos, era la poliuria con descenso llamativo de la densidad urinaria, tal y como comprobaron Crandell y cols.¹⁵³. En nuestra experiencia esto no ocurrió en ninguno de los animales.

En relación al balance hídrico de 24 horas, cabe destacar que en nuestro estudio, éste fue significativamente más positivo en el grupo de animales sedados con propofol, a las 24, 48 y 72 horas, sin que hubiera diferencias en la diuresis diaria. La administración de fluidos fue superior en el grupo de animales sedados con

propofol, sin alcanzar significación estadística, debido a la mayor inestabilidad hemodinámica de este grupo, como veremos posteriormente (apartado IV.5.)

Los valores de urea plasmática obtenidos en el grupo de animales sedados con sevoflurano durante nuestra investigación, no difieren estadísticamente de los del grupo control. Por el contrario, Mesnil y cols.¹³⁹ observaron una disminución de las cifras de urea plasmática en el grupo de pacientes sedados con sevoflurano, en comparación con aquellos a los que se les administró propofol, a las 72 y 96 horas. En contraposición a estos resultados, en nuestro estudio, la urea plasmática se encuentra, en el grupo de estudio, por encima de la del grupo control, desde las 24 hasta las 72 horas, disminuyendo por debajo de las del grupo control a las 96 horas. Todo ello, sin significación estadística.

Cabe destacar que todos los animales mantuvieron las cifras de urea plasmática dentro del rango de normalidad a lo largo de todo el estudio, por lo que asumimos que la filtración glomerular no se vio afectada y que la administración de fluidos fue correcta. Si bien, nosotros encontramos una elevación significativa de las cifras de urea a las 24 horas y, hasta las 72 horas, en el grupo de animales sedados con sevoflurano, respecto al momento basal. A diferencia de nuestros resultados, Röhm y cols.¹⁴³ no encontraron ninguna modificación en las cifras de urea plasmática tras la observación de 16 pacientes sedados con sevoflurano administrado mediante el dispositivo AnaConDa[®], durante 50-168 horas.

Otras determinaciones que se hicieron con el fin de evaluar la función renal (principalmente tubular) fueron la presencia o no de glucosuria, hemoglobinuria y proteinuria significativa.

La glucosuria estuvo presente de igual forma en los dos grupos de estudio, ya desde el momento inicial, hasta el final. Podemos atribuirlo al estrés inducido por el contexto experimental al que se sometió a los animales (glucosuria emocional). Ésta también se da en otros animales de experimentación como los roedores, a pesar de un adecuado nivel de sedación¹⁵⁵. El estrés produce hiperglucemia y glucosuria en el hombre y los animales. En estos casos, la forma de corregirlo es extremadamente difícil, disminuyendo al máximo el sufrimiento de los animales, el dolor y tratando de que se encuentren bien sedados. El control de la hiperglucemia se realizó con insulina subcutánea, a dosis similares a las de los humanos, manteniendo cifras en el rango de la normalidad. Se sabe que Hámster chinos sometidos a estrés continuo desarrollan glucosuria persistente por varias semanas aun después de retirar el estímulo¹⁹⁸.

Desde el primer momento se detectó hemoglobinuria, en ambos grupos de estudio. Inicialmente, las diferencias no fueron significativas. Tampoco al final del estudio. Sí hubo, sin embargo, una elevación del porcentaje de animales que presentó hemoglobinuria a las 24 y 48 horas en el grupo de propofol, respecto al grupo de estudio. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio que valore la aparición de hemoglobina en orina tras sedación de corta o larga duración con sevoflurano.

La hemoglobinuria suele estar relacionada con alguna condición externa al aparato urinario como, por ejemplo, cuando se produce la hemólisis de un exceso de hematíes, cuya hemoglobina no puede ser metabolizada por el sistema retículoendotelial. La hemólisis en animales puede ser de origen tóxico, infeccioso, inmune y/o traumático¹⁹⁹.

La aparición de hemoglobinuria, ya desde el principio, hace pensar que pudiera tener un origen traumático. El sondaje de los animales se realizó mediante acceso quirúrgico. Pero, a pesar de ser muy cuidadoso con la técnica, casi siempre provoca la aparición de hematuria y hemoglobinuria¹⁹³. Sin embargo, no hubo una diferencia en el manejo de los animales que pudiera justificar el porcentaje mayor de ésta en el grupo control.

Finalmente, decir que no hubo proteinuria significativa en ningún momento del estudio. Las cifras de proteínas en orina fueron inferiores a 150 mg/día, que es la cifra límite para considerarla como tal. Además, no hubo diferencias entre los dos grupos. Tampoco hemos encontrado ninguna publicación que analice los valores de proteínas en orina tras sedación de corta o larga duración con sevoflurano.

Por todo lo anterior, podemos afirmar que no hubo afectación renal de tipo tubular ni glomerular tras la administración continuada durante 72 horas de sevoflurano (Et 2,5%), a pesar del incremento significativo de las cifras de fluoruros plasmáticos derivados del metabolismo de éste. La ausencia de lesión tubular viene dada por la persistencia de una densidad urinaria y osmolaridad plasmática y de orina en el rango de la normalidad; la integridad glomerular, por la normalidad de los valores de la creatinina y urea plasmáticas, el aclaramiento de creatinina y la ausencia de proteinuria significativa.

Por todo lo anterior, es muy probable que la elevación de las cifras de fluoruros plasmáticos vinculada a la metabolización hepática del sevoflurano no produzca fracaso renal y, que sea el incremento de fluoruros mantenido en el tiempo y relacionado con la metabolización del metoxiflurano en las células del túbulo

renal, el causante de los casos encontrados de fracaso renal, tal y como planteaba Kharasch¹⁶⁰.

VI.4. Mantenimiento de la Función Hepática.

La función hepática se mantuvo conservada en los dos grupos, a lo largo del estudio.

Entre los marcadores de función hepática estudiados, únicamente cabe destacar la elevación de la GOT (Transaminasa Glutámico-Oxalacética, Aspartato Aminotransferasa o AST) en ambos grupos, sin alteración de la GPT (Glutámico-Pirúvico, Alanina Aminotransferasa, ALT). Cuando esto ocurre en el cerdo, generalmente es debido a un origen muscular de la GOT²⁰⁰, como consecuencia de una inactividad prolongada o, de forma más severa, cuando hay una rbdomiolisis. En los animales, la destrucción muscular ante la inmovilización es inmediata²⁰⁰. Es frecuente una elevación de la GOT y de la CPK. En nuestro estudio no se determinó esta última enzima ni sus isoformas pero, dado que el resto de enzimas de citolisis hepática no se vieron alterados, podemos concluir que tal proceso no se produjo.

El resto de parámetros determinantes de la función hepática no se vieron alterados.

Este resultado era esperable teniendo en cuenta que el sevoflurano no produce ácido trifluoroacético tras su metabolización en el hígado¹⁸⁴, a diferencia de lo que ocurre con el halotano, enflurano, isoflurano y desflurano. La lesión hepática inducida por estos agentes halogenados es debida a un mecanismo autoinmune desencadenado por este ácido que actúa, al unirse a proteínas del retículo endoplásmico del hepatocito, como un hapteno o neoantígeno, desencadenando una reacción inmunológica^{181,182,183}.

El sevoflurano, tras metabolización hepática, da lugar a hexafluoroisopropanol¹⁸⁴. Éste metabolito posee menor afinidad por las proteínas del hepatocito y, por tanto, menor capacidad de desarrollar neoantígenos. Además, el hexafluoroisopropanol no se acumula sino que se glucoroniza rápidamente para ser eliminado por el riñón en las primeras 12 horas tras su administración. A los 2 días, esta sustancia es indetectable¹⁸⁵. El hecho de que no se acumule es especialmente importante en el caso que nos ocupa ya que, al tratarse de una administración prolongada de sevoflurano, la presencia mantenida de su metabolito podría facilitar la formación de haptenos con resultado de hepatitis autoinmune. El ácido trifluoroacético es detectable incluso 12 días después de interrumpir la administración de halotano¹⁸⁶.

Nuestros resultados apoyan los ya publicados sobre la ausencia de toxicidad hepática tras anestésias prolongadas (10-12 horas) con sevoflurano^{165,166}, así como los obtenidos por nuestro grupo⁹⁵ y por Hellström⁹⁴ en sedaciones de corta duración y, por Mesnil¹³⁹ (aunque éste último únicamente estudio la GOT y GPT) en las de larga duración.

En nuestra investigación no hubo ningún caso de necrosis aguda fulminante tras la administración prolongada de sevoflurano. Los casos particulares descritos recientemente en la literatura por Turillazzi¹⁸⁰ y Singhal¹⁸⁷, se dieron tras anestésias con sevoflurano y en pacientes con determinados factores de riesgo, como una insuficiencia renal previa y/o la infección concomitante por VEB y citomegalovirus.

Por todo lo anterior, podemos concluir que la sedación con sevoflurano (FEt 2,5%) administrado durante un período de tiempo prolongado (72 horas) no provoca alteración en la función hepática.

IV.5. Efecto de los fármacos a nivel Hemodinámico.

Los resultados obtenidos en nuestra experiencia nos muestran que, para mantener la misma estabilidad hemodinámica en ambos grupos, los animales sedados con propofol necesitaron mayor aporte de líquidos y de agentes vasoactivos, que aquellos a los que se les administró sevoflurano, debido al mayor efecto vasodilatador del propofol, tal y como demuestran los valores de IRVS inferiores en este grupo, a lo largo de todo el estudio.

El IC en el grupo sedado con sevoflurano, a pesar de no ser significativo, se mantuvo estable y siempre por encima al del grupo propofol.

Aneecke y cols.²⁰¹ obtuvieron resultados similares en un trabajo realizado también en modelo animal porcino donde comparaban, entre otros parámetros, el comportamiento hemodinámico de la anestesia con propofol y sevoflurano tras una isquemia reperfusión por oclusión de aorta torácica. Aneecke obtuvo niveles similares de IC con ambos fármacos (en el grupo que no realizaba isquemia-reperfusión) hasta las 3h. A partir de ese momento, los animales sedados con sevoflurano mantuvieron niveles constantes de IC, mientras que disminuyó en los sedados con propofol. Sin embargo, en el grupo de isquemia-reperfusión, el IC fue mayor en el grupo propofol. Si se analizan sus resultados, vemos que no hubo diferencias en el manejo de líquidos, pero sí en los requerimientos de agentes vasoactivos (norepinefrina), que fueron mayores para el grupo propofol. Las RVSI fueron mayores en el grupo sevoflurano, al igual que en los resultados obtenidos en nuestro trabajo (de forma no significativa). Esto es debido al mayor efecto vasodilatador del propofol.

Por el contrario, Beck y cols.²⁰², en un estudio donde comparaba ambos anestésicos durante la ventilación unipulmonar en cirugía torácica, encontraron valores idénticos de IC, pero a diferencia de nuestro trabajo y del realizado por el grupo de Aneecke²⁰¹, los pacientes anestesiados con sevoflurano tuvieron valores inferiores de PAM y RVSI. Todo ello aún teniendo en cuenta que la dosis de propofol utilizada fue similar a la que utilizamos nosotros y que, además, en nuestro estudio administramos una FEt de sevoflurano incluso superior (2,5 vs 1,8 vol%).

Voigtsberger²⁰⁴, estudiando los efectos sobre la inmuno-modulación del sevoflurano y del propofol en ratas con lesión pulmonar aguda, no encontró diferencias hemodinámicas entre ambos anestésicos. Es importante reseñar que solo valoraron la PAM. En este trabajo no se especifica los requerimientos de volumen y/o fármacos vasoactivos para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, en ninguno de los grupos.

Allaouchiche y cols.²⁰³ no encontraron diferencias hemodinámicas cuando compararon anestесias con sevoflurano, desflurano y propofol en cerdos sometidos a ventilación mecánica. Mientras que a los animales anestesiados con propofol se les administraron dosis ligeramente superiores a las nuestras, $8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, las dosis de sevoflurano fueron idénticas a las que utilizamos nosotros (FEt 2,5 vol%). En este trabajo tampoco se especificaron los requerimientos de volumen y/o fármacos vasoactivos para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, en ninguno de los grupos.

Röhm y cols.¹⁴⁸, en su trabajo sobre la integridad de la función renal tras la administración de sevoflurano para sedación de corta duración (media de 9,2

horas), obtienen resultados comparables entre ambos grupos de estudio (propofol vs sevoflurano) en cuanto a fluidoterapia, sin estudiar otros parámetros hemodinámicos.

En un estudio sobre los efectos cardioprotectores del sevoflurano, en comparación con el propofol, tras su administración como agente sedante en las UCC durante una media de 3 horas, Hellström⁹⁴ no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la PAM, la PVC, la FC o la presencia de efectos cardiovasculares adversos. Sí encuentra una SvO₂ previa a la extubación superior en el grupo de animales sedados con propofol.

En un reciente trabajo, Soro y cols.⁹⁵ han encontrado que, tras la sedación durante 4 horas con sevoflurano versus propofol en el postoperatorio de cirugía cardíaca, no se producen cambios significativos en cuanto a las variables hemodinámicas ni a la incidencia de arritmias o isquemia miocárdica. Si bien, en el grupo de pacientes críticos sedados con sevoflurano, la administración de agentes inotrópicos es menor.

El único trabajo que hay sobre sedación prolongada con sevoflurano en las UCC, publicado por Mesnil¹³⁹, no hace referencia al mantenimiento de la función hemodinámica.

Por todo lo anterior podemos decir que, tanto nuestros resultados sobre sedación prolongada, como los observados en la literatura (en relación con anestésicos y sedación de corta duración), confirman que ambos anestésicos mantienen una adecuada estabilidad hemodinámica a las dosis administradas, teniendo en cuenta que el propofol produce un mayor efecto vasodilatador que hace necesario

un aporte más elevado de volumen y de agentes vasoactivos. En nuestro caso, esta estabilidad hemodinámica se mantiene a lo largo del tiempo, para una sedación de larga duración, probablemente debido a un manejo hemodinámico estricto que únicamente nos permite un modelo experimental de estas características.

VI.6. Efecto de los fármacos a nivel Respiratorio.

Nuestros resultados sobre modelo animal de sedación de larga duración con sevoflurano demuestran que los animales sedados con este agente inhalatorio mantienen una mejor oxigenación que aquellos a los que se les administra propofol, sin que estas diferencias hayan sido significativas. Se puede observar una mayor PaO_2/FiO_2 en el grupo de estudio, durante toda la experiencia debida, probablemente, a una menor cantidad de atelectasias con un menor efecto shunt. La mayor cantidad de atelectasias, en el grupo de animales sedados con propofol, podría deberse a un mayor edema (ELWI superior, respecto al grupo de animales sedados con sevoflurano) y, se pone de manifiesto por la necesidad de incrementos de la PEEP y la FiO_2 , también superiores en este grupo, a falta de la medida más directas como la compliancia pulmonar o el VT alcanzado con una determinada PS. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Voigstberger y cols.²⁰⁴ en su estudio realizado con ratas donde produjeron una lesión pulmonar aguda mediante la instilación intratraqueal de lipopolisacárido de E. Coli. En este estudio, tanto el grupo propofol como sevoflurano partían de una relación $PaO_2/FiO_2 > 400$ mmHg, produciéndose un descenso progresivo en ambos grupos, pero mayor para el grupo propofol. Si bien las diferencias no fueron significativas a las 4h del inicio de la experimentación, si lo fueron a las 6h. Concluyeron que la razón para la mejor oxigenación del grupo sevoflurano se debe a una mayor atenuación del daño pulmonar. Esta atenuación del daño, debido a la modulación de la respuesta inflamatoria, produce una menor cantidad de edema pulmonar y atelectasias, por lo que se mantiene una mejor oxigenación. Sabemos que la ventilación mecánica prolongada puede producir lesión pulmonar en pacientes sedados con agentes intravenosos, pero desconocemos la

intensidad de esta lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica cuando el agente sedante utilizado en las UCC es el sevoflurano.

A medida que avanza el estudio, las condiciones pulmonares empeoran, lo que se evidencia por el aumento del edema pulmonar (ELWI) y por la aparición de nuevas atelectasias. Reforzando este hecho, vemos que tanto la PEEP, como la FiO_2 necesaria para mantener la oxigenación, son progresivamente superiores hasta llegar a ser, al final del estudio, significativamente más elevadas que las iniciales, en ambos grupos de estudio. Este deterioro progresivo es mayor (sin ser significativo) en el grupo de animales a los que se les administró propofol para la sedación, en relación al grupo de estudio, como ponen de manifiesto los valores más elevados de ELWI, PEEP y FiO_2 . El número de ajustes realizados en el respirador para conseguir un nivel de oxigenación y ventilación óptimos fue más frecuente conforme pasaban las horas, para ambos grupos de estudio. También la aspiraciones a través del tubo endotraqueal y los cambios de filtro (ya fuera un filtro convencional HME o el AnaConDa[®]), así como las maniobras de reclutamiento alveolar. Todo ello, como consecuencia de una ventilación mecánica prolongada²⁰⁵.

A pesar del aumento de la FR y del VE, los niveles de $PaCO_2$ fueron mayores en el grupo sevoflurano. Estos resultados podrían deberse, como hemos descrito anteriormente, a que el ACD supone un aumento del espacio muerto anatómico (VD_{anat}) de 100 ml (frente a los 50 ml de volumen interno de un filtro antibacteriano normal) y una resistencia al flujo de gas de 2,5 cmH_2O medido a un flujo constante de $60 \cdot l \cdot min^{-1}$. Migliari et al¹³⁵ ya describen en pacientes sedados

(corta duración) en ventilación espontánea y pulmón sano un aumento de la PaCO_2 , que atribuyeron al aumento del VD_{anat} del ACD.

A pesar de estas diferencias en la PaCO_2 , el pH no se vio afectado. Esto es debido a que, al tratarse de una experiencia de larga duración, se produce una compensación renal del incremento de la PaCO_2 en el grupo de estudio.

VI.7. Limitaciones del Estudio.

Si bien el hecho de que se trate de un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y controlado puede considerarse como una de las mayores ventajas de este proyecto, el que el mismo se haya realizado sobre animales y no en la especie humana, podría plantearse como una limitación a la hora de extrapolar los resultados.

No fue posible realizar un estudio ciego, ya que los investigadores que cuidaban a los animales y registraban los datos eran los mismos y, por tanto, sabían a que grupo pertenecían. Sin embargo, el equipo que se encargó de las determinaciones bioquímicas sí fue ciego.

Es importante tener en cuenta que el número de animales sedados en el desarrollo de este proyecto es pequeño, por motivos éticos¹⁸⁹ y materiales. Al no existir ningún trabajo previo de estas características y, por tanto, tratarse de un estudio piloto, el cálculo del tamaño muestral necesario para el contraste de hipótesis no fue posible. Probablemente y, a la vista de los resultados, un número de animales superior habría reforzado los resultados obtenidos en nuestra experiencia.

En nuestro estudio no valoramos las cifras de β_2 -microglobulina y la α -microglobulina, como marcadores específicos de lesión tubular. Su importancia radica en que son marcadores protéicos específicos de lesión de las células tubulares renales (proteinuria de origen tubular) que, tras filtrarse en el glomérulo, deben reabsorberse en el túbulo renal y, en que se encuentran aumentadas significativamente en estudios de pacientes con IRA, precediendo a la disminución

de la filtración glomerular y a la elevación de la creatinina sérica. Se trata, por tanto, de un marcador más específico de lesión tubular renal, más sensible que la creatinina plasmática y, además, es un factor predictivo de muerte más preciso que la cistatina C y la proteína C reactiva²⁰⁶. Su determinación en la especie porcina, como marcador de fallo renal y de pronóstico, no se ha llevado a cabo hasta el momento.

Se podrían haber realizado también las determinaciones experimentales en orina: N-Acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG), α -glutathion-S-transferasa (α -GST) y p-glutathion-S-transferasa (p-GST). La NAG es una enzima de las células del túbulo proximal liberada en la luz del túbulo y excretada después de lesión celular. La GST es una familia de enzimas que se encuentra fundamentalmente en el citoplasma de las células tubulares proximales (α -GST) y distales (p-GST) y, su mayor presencia en la orina sugiere lesión celular tubular.

Según estudios publicados^{166,207,208}, la NAG aumenta en pacientes anestesiados con bajos flujos de isoflurano, altos flujos de sevoflurano y bajos flujos del mismo, sin diferencias significativas entre los grupos, cuando las cifras de creatinina, urea plasmática y aclaramiento de creatinina permanecen inalteradas. Obata y cols.¹⁶⁶ consideraron que este incremento no se relacionaba con los agentes halogenados ni con la producción de compuesto A (resultante de la reacción del sevoflurano con los absorbedores de CO₂) y afirmaron que podría deberse a la acción de otras drogas no anestésicas. También se ha comentado la posibilidad de que su modificación vaya ligada a la intervención quirúrgica, así como a la fluidoterapia²⁰⁹.

La excreción urinaria de GST ha demostrado ser un sensible biomarcador de nefrotoxicidad en ratas, pero aún no ha sido validado en humanos ni en animales de otra especie^{207,208}. De ahí que nosotros no lo utilizáramos como marcador de daño renal. Únicamente hemos encontrado un estudio en el que se han analizado la a-GST y la NAG en orina, tras sedación de corta duración (media de 9,2 horas) con propofol vs sevoflurano¹⁴⁸. La autora concluye que, si bien hay un incremento significativo de la a-GST a las 24 y 48 horas de la admisión en la unidad de críticos, en ambos grupos de estudio, este aumento no se correlaciona con los valores de fluoruros plasmáticos, ni con el resto de parámetros de valoración de la función renal. La NAG se mantuvo estable en ambos grupos, a lo largo de todo el estudio.

Como hemos visto, el marcador fundamental para determinar la afectación o no de la función renal en nuestro estudio ha sido la creatinina y el aclaramiento de creatinina.

Un metaanálisis bastante reciente concluye que la Cistatina C (sustancia de producción constante por la mayoría de las células nucleadas y de exclusiva excreción renal) es más precisa que la creatinina al estimar la función renal, principalmente a la hora de discriminar alteraciones leves o moderadas de la función renal²¹⁰.

En la bibliografía revisada no encontramos información sobre los valores de normalidad en el cerdo. Únicamente hemos encontrado una publicación muy reciente en humanos, en la que se compara la administración con propofol y sevoflurano, para la sedación de corta duración (media de 176 minutos), con el objetivo de determinar los posibles efectos cardioprotectores del sevoflurano⁹⁴. En

este estudio, Hellström y cols. valoran la función renal de los pacientes, como objetivo secundario de la investigación, mediante la determinación de la creatinina plasmática y la cistatina C, concluyendo que no hay diferencias significativas entre ambos grupos.

La función renal en estos animales ha sido valorada, en investigaciones anteriores no relacionados con la administración de anestésicos inhalatorios, mediante las variables recogidas en nuestro estudio¹⁹³.

VII. CONCLUSIONES.

1. El sevoflurano, administrado como agente sedante durante 72 horas continuadas con una FEt de 2,5%, produce niveles elevados de fluoruros plasmáticos que, incluso superan los 50 $\mu\text{mol/L}$, sin que se produzca una alteración de la función renal.
2. Por consiguiente, no podemos establecer el nivel máximo tolerable de fluoruros plasmáticos cuando el agente administrado es el sevoflurano, ya que no hemos encontrado una alteración en la función renal, independientemente de la cifra de fluoruros alcanzada y del tiempo de administración del agente.
3. El sevoflurano, administrado durante 72 horas continuadas (FEt 2,5 vol%), carece de efectos perjudiciales sobre la función hepática.
4. En las condiciones del estudio, ambos anestésicos (sevoflurano y propofol) mantienen una adecuada estabilidad hemodinámica.
5. Con el tamaño muestral utilizado en esta experiencia, no hemos encontrado diferencias en cuanto a la función respiratoria de ambos grupos de estudio.
6. La utilización del dispositivo AnaConDa[®], en los animales y en las condiciones del estudio, incrementa el VDanat y, por tanto, los niveles de PaCO₂, a pesar del aumento del volumen minuto.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

¹ Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity,

² Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Suter PM. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: Effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 1996;22:1186–90.

³ Saphiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995;23:1596-1600.

⁴ Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care. CliniMedic(SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.

⁵ Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:854-66.

⁶ Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 1995;11:937-55.

⁷ Tung A, Rosenthal M. Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 1995;11:791-802.

-
- ⁸ Durbin CG Jr. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz* 1994;2:64-74.
- ⁹ Sackey Pv, Eriksson LI, Martling CR, Radell PJ. Case Scenario: Tailored Sedation to the Individual Needs of the Intensive Care Unit Patient. *Anesthesiology* 2010;113:1439-46.
- ¹⁰ Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions, and the development of acute post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001;29:573–80.
- ¹¹ Schnyder U, Mörgeli H, Nigg C, Klaghofer R, Renner N, Trentz O, Buddeberg C. Early psychological reactions to life-threatening injuries. *Crit Care Med* 2000;28:86–92.
- ¹² Scragg P, Jones A, Fauvel N. Psychological problems following ICU treatment. *Anaesthesia* 2001;56:9-14.
- ¹³ Goodwin H, Lewin JJ, Mirski MA. “Cooperative sedation”: optimizing confort while maximizing systemic and neurological function. *Crit Care* 2012;16:217.
- ¹⁴ Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit: a systematic review. *JAMA* 2000;283:1451-9.
- ¹⁵ Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, et al. Practice parametres for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995;23:1596-600.
- ¹⁶ Celis-Rodríguez E, Besso J, Birchenall C, Cal MÁ de la, Carrillo R, Castorena G, Ceraso D, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med.*

Intensiva [revista en la Internet]. 2007 Nov [citado 2011 Mar 21];31:428-471. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000800003&lng=es [acceso 4 febrero 2011].

¹⁷ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online). Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. Disponible en: www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/001-012m.htm. [Acceso 4 Febrero 2011].

¹⁸ Peyró R, Aguilera L, Aldecoa C, Álvarez J, Belda FJ, García CA, Ramos I, et al. Guías Clínicas de Analgesia, Sedación y Bloqueo Neuromuscular en Cuidados Críticos. Sección de Cuidados Intensivos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. España: Ene Ediciones; 2011.

¹⁹ Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-8.

²⁰ Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.

²¹ Girard, TD, Ely EW. Protocol-driven ventilator weaning: reviewing the evidence. *Clin Chest Med*, 2008. 29:241-52, v.

²² Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 1999. 27:2609-15.

²³ Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.

²⁴ Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*, 2003. 289: p. 2983-91.

²⁵ Weatherburn C, Endacott R, Tynan P, Bailey M. The impact of bispectral index monitoring on sedation administration in mechanically ventilated patients. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35:204-208.

²⁶ Sackey PV, Marting CR, Carlswärd C, Sundin O, Rasell PJ. Short and long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam-A pilot study. *Critical Care Med* 2008;36: 801-6.

²⁷ Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schuttler J. Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther Drug Monit*, 2004;26:643-9.

²⁸ Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008 Jul;65:34-41.

²⁹ Smith HA, Fuchs DC, Pandharipande PP, Barr FE, Ely EW. Delirium: an emerging frontier in the management of critically ill children. *Crit Care Clin* 2009;25:593-614.

³⁰ Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S3.

³¹ Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:360-368.

³² James MFM, Reyneke CJ, Whiffler K. Heart block following propofol: A case report. *Br J Anaesth* 1989;62:213.

³³ Muller AE, Huisman I, Roos PJ, Rietveld AP, Klein J, Harbers JB, Dorresteyn JJ et al. Outbreak of severe sepsis due to contaminated propofol: lessons to learn. *J Hosp Infect.* 2010;76:225-30.

³⁴ Diprivan (propofol). En: *Medwatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 2001 safety information summaries.* Washington: US Food and Drug Administration [actualizado 25 Abril 2001]. Disponible en: www.fda.gov/medwatch/safety/2001/safety01.htm#dipriv [acceso 13 Febrero 2003].

³⁵ Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *BJA* 1994;72:280-5.

³⁶ Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The Effect of Midazolam and Propofol on Interleukin-8 from Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Anesth Analg* 1998;86:1289-93.

³⁷ Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2000;28:1101-6.

³⁸ Booke M, Armstrong C, Hinder F, Conroy B, Traber LD, Traber DL. The effects of propofol on hemodynamics and renal blood flow in healthy and in septic sheep,

and combined with fentanyl in septic sheep. *Anesth Analg* 1996;82:738-43.

³⁹ Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro. *Br J Anaesth* 1993;70:99-100.

⁴⁰ Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med* 2012. *Intensive Care Med*. Epub 2012 Jul 3.

⁴¹ Barclay K, Williams AJ, Major E. Propofol infusion in children. *BMJ* 1992;305:952-3.

⁴² Strickland RA, Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: Is there a relationship? *Crit Care Med* 1995;23:405-9.

⁴³ Strickland RA, Murray MJ. Propofol bashing: The time to stop is now! *Crit Care Med* 1996 Jan;24:175-6.

⁴⁴ Cray SDH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087-92.

⁴⁵ Martin PH, Murthy BVS, Petros AJ. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997;79:276-9.

⁴⁶ Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613-6.

-
- ⁴⁷ Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50:301-3.
- ⁴⁸ Perrier N, Baerga-Varela Y, Murray M. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-8.
- ⁴⁹ Marinella MA. Lactic Acidosis Associated with Propofol. *Chest* 1996;109:292.
- ⁵⁰ Yamamoto S, Kawana S, Miyamoto A, Ohshika H, Namiki A. Propofol-induced depression of cultured rat ventricular myocytes is related to the M2-acetylcholine receptor-NO-cGMP signaling pathway. *Anesthesiology* 1999;91:1712-9.
- ⁵¹ Alphin RS, Martens JR, Dennis DM. Frequency-dependent effects of propofol on atrioventricular nodal conduction in Guinea pig isolated heart. Mechanism and potential antidysrhythmic properties. *Anesthesiology* 1995;83:382-94.
- ⁵² Petros AJ, Bogle RG, Pearson JD. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1993;109:6-7.
- ⁵³ Cook DJ, Housmans PTR. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1994;80:859-71.
- ⁵⁴ Yang CY, Wong CS, Yu CC, Luk HN, Lin CL. Propofol inhibits cardiac L-type calcium current in Guinea pig ventricular myocytes. *Anesthesiology* 1996;84:626-35.
- ⁵⁵ Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. *Anesthesiology* 1997;86:670-5.
- ⁵⁶ Buljubasic N, Marijic J, Berczi V, Supan DF, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Differential effects of etomidate, propofol and midazolam on calcium and

potassium channel currents in canine myocardial cells. *Anesthesiology* 1996;85:1092-9.

⁵⁷ Branca D, Roberti MS, Vincenti E, Scutari G. Uncoupling effect of the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol in isolated rat liver mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1991;290:517-21.

⁵⁸ Branca D, Vincenti E, Scutari G. Influence of the anesthetic 2,6-diisopropylphenol (propofol) on isolated rat heart mitochondria. *Comp Biochem Physiol Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1995;110:41-5.

⁵⁹ Rosen DJ, Nicoara A, Koshy N, Wedderburn RV. Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome. *J Trauma* 2007;63:443-7.

⁶⁰ Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:404-410.

⁶¹ Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62: 690-701.

⁶² Corbett SM, Montoya ID, Moore FA. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy* 2008;28:250-258.

⁶³ Papaioannou V, Dragoumanis C, Theodorou V, Pneumatikos I. The propofol infusion 'syndrome' in intensive care unit: from pathophysiology to prophylaxis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008;59:79-86.

⁶⁴ Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, Yogaratnam D, Kendall E, Xamplas R, Gerlach AT, Szumita PM, Anger KE, Arpino PA, Voils SA, Grgurich P, Ruthazer R, Devlin JW. Incidence of propofol-related

infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. Crit Care 2009;13:R169.

⁶⁵ Propofol. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-propofol-n01ax10> [acceso 12 abril 2012].

⁶⁶ Cremer OL. The propofol infusion syndrome: more puzzling evidence on a complex and poorly characterized disorder. Crit Care 2009;13:1012.

⁶⁷ Morfina. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-morfina-n02aa01> [acceso 12 abril 2012].

⁶⁸ Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. Crit Care 2008;12 Supl 3:S5.

⁶⁹ Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2000;93:409-17.

⁷⁰ Agencia europea de medicamentos. Dexdor (dexmedetomidina). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002268/human_med_001485.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=W00b01ac058001d124&jsenabled=true [acceso 14 abril 2012].

⁷¹ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe mensual julio 2011. Medicamentos de uso humano. Nuevos medicamentos. Dexdor (dexmedetomidina).

Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/julio/informe-medicamentos.htm> [acceso 14 abril 2012].

⁷² Gilsanz F. Anestesia inhalatoria. Farmacología de los anestésicos inhalatorios. Parte I. Rev Ven Anesthesiol 2002;7:264-99.

⁷³ Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. BMJ 1989;298:1277-80 .

⁷⁴ Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. Anaesthesia 1992;47:768-74.

⁷⁵ Halpenny D. Sevoflurane sedation. Can J Anaesth 2000;47:193-4.

⁷⁶ Ibrahim AE, Ghoneim MM, Kharasch ED, Epstein RH, Groudine SB, Ebert TJ, Binstock WB, Philip BK; Sevoflurane Sedation Study Group. Speed of recovery and side-effect profile of sevoflurane sedation compared with midazolam. Anesthesiology 2001;94:87-94.

⁷⁷ Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit: efficacy and safety. Intensive Care Med 1992;18:429-30.

⁷⁸ Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ. Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. Br J Anaesth 2003;90:273–80.

⁷⁹ Soukup J, Schärff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompardt J. State of the art: sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. J Crit Care 2009;24:535-44.

⁸⁰ Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A. Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. Chest 1990;97:698-701.

-
- ⁸¹ Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB. Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest* 1994;106:1401–6.
- ⁸² Hornuss C, Firsching M, Dolch M, Martignoni A, Peraud A, Briegel J. Long-Term therapy for refractory bronchospasm associated with herpes simplex pneumoniae in a heart transplant patient. *Case Reports in Medicine* 2010;2010:1-4.
- ⁸³ De Hert SG. Volatile anesthetics and cardiac function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:33-42.
- ⁸⁴ Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The influence of mitochondrial KATPchannels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005;101:1252–60.
- ⁸⁵ Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis* 2009;204:334-41.
- ⁸⁶ Wang C, Neff DA, Krolikowski JG, Weihrauch D, Bienengraeber M, Warltier DC, Kersten JR, et al. The influence of B-cell lymphoma 2 protein, an antiapoptotic regulator of mitochondrial permeability transition, on isoflurane-induced and ischemic postconditioning in rabbits. *Anesth Analg* 2006;102:1355–60.
- ⁸⁷ Sasaki H, Shimizu M, Ogawa K, Okazaki F, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Brief ischemia-reperfusion performed after prolonged ischemia (ischemic postconditioning) can terminate reperfusion arrhythmias with no reduction of cardiac function in rats. *Int Heart J* 2007;48:205–13.

⁸⁸ Conzen PF, Fisher S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing offpumpcoronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003;99:826–33.

⁸⁹ Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, Zaehle W, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005;100:610–6.

⁹⁰ Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, Scandroglio AM, Maselli D, De Luca M, Marchetti C, Crescenzi G, Zangrillo A. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomised controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:477–83.

⁹¹ Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, Wei J, et al. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:503–8.

⁹² Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, De Luca M, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:323–31.

⁹³ Lucchinetti E, Hofer C, Bestmann L, Hersberger M, Feng J, Zhu M, Furrer L, et al. Gene regulatory control of myocardial energy metabolism predicts postoperative cardiac function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2007;106:444–57.

⁹⁴ Hellström J, Owall A, Bergström J, Sackey PV. Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:460-7.

⁹⁵ Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester M, Lloréns J, Alvarió A, García-Pérez ML, et al. Cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during anesthesia and postoperative period in coronary bypass surgery. *Acta Anest Scand* 2012 (in press).

⁹⁶ Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004;00:707–21.

⁹⁷ Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2006;53:906–18.

⁹⁸ Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006;97:127-36.

⁹⁹ Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:502–11.

¹⁰⁰ De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42–9.

¹⁰¹ De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane

on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314–23.

¹⁰² De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101:299–310.

¹⁰³ Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94:159–165

¹⁰⁴ De Hert H, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, Demeere JL, et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 2009; 64:953-960

¹⁰⁵ Soro M, Belda FJ, Pastor E. Sedación inhalatoria durante la ventilación mecánica. En: Belda FJ, Lloréns J (Eds). *Ventilación Mecánica en Anestesia y Cuidados Críticos*. Ed. Madrid: Arán, 2009. p. 447-62.

¹⁰⁶ Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.

¹⁰⁷ Sackey PV, Radell PJ, Granath F, Martling CR. Bispectral index as a predictor of sedation depth during isoflurane or midazolam sedation in ICU patients. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:348-56.

-
- ¹⁰⁸ Belda FJ, Soro M, Meiser A. Sedation with inhaled anesthetics in Intensive Care. En: JL. Vincent editor. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2008. Berlin: Springer; 2008. p: 839-49.
- ¹⁰⁹ Alkire MK, Gruver R, Miller J, McReynolds JR, Hahn EL, Cahill L. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. PNAS 2008;105:1722-7.
- ¹¹⁰ Kong KL, Bion JF. Sedating patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit. Winds of change? Br J Anaesth 2003;90:267-9.
- ¹¹¹ KorthM, Opitz A. Erste klinische Erfahrungen in der Langzeitsedierung mit Isofluran. En: Opitz A (Ed). Methoden der Analgosedierung in der Intensivmedizin, vol. 46. Braunschweig: Bethel-Verlag; 1989. p. 130-8.
- ¹¹² Stuttmann R, Pillukat T, Müller-Gorges M, et al. Sedierung mit Isofluran unter pulmonalen und hämodynamischen Aspekten. En: Opitz A (Ed). Methoden der Analgosedierung auf der Intensivstation, vol. 46. Braunschweig: Bethel-Verlag; 1989. p. 139-46.
- ¹¹³ Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. BMJ 1989;298:1277-80 .
- ¹¹⁴ Spencer EM, Willatts SM, Prys-Roberts C. Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (>24 hr) isoflurane sedation. Effects on renal function. Anesth Analg 1991;73:731-37.
- ¹¹⁵ Arnold JH, Truog RD, Rice SA. Prolonged administration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation. Anesth Analg 1993;76:520-6.

¹¹⁶ Appleyard TN, Hewlett A, Konieczko K, et al. Isoflurane sedation—a multi-centre study of 55 patients. *Clin Intensive Care* 1994;5:212-6.

¹¹⁷ Tanigami H, Yahagi N, Kumon K, et al. Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery. *Artif Organs* 1997;21:21-3.

¹¹⁸ Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anaesthesia?. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:917-31.

¹¹⁹ Coloma M, Zhou T, White PF, Markowitz SD, Forestner JE. Fast-tracking after outpatient laparoscopy: reasons for failure after propofol, sevoflurane, and desflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 2001;93:112-5.

¹²⁰ Robinson BJ, Uhrich TD, Ebert TJ. A review of recovery from sevoflurane anaesthesia: comparisons with isoflurane and propofol including meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:185-90.

¹²¹ Michel F, Constantin JM. Sevoflurane inside and outside the operating room. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:861-73.

¹²² Xie Z, Culley DJ, Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Frosch MP, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Ann Neurol* 2008;64:618-27.

¹²³ Enlund M, Wiklund L, Lambert H. A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 2001;56:429-32.

¹²⁴ Enlund M, Lambert H, Wiklund L. The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent conserving device compared with a low flow circle system. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:506-11.

¹²⁵ Sackey PV, Radell PJ. Sedation of ICU patients with isoflurane using the anesthetic conserving device. *Intensive Care Medicine* 2002;28 Supl 1:S347.

¹²⁶ Soro M, Belda FJ, Badenes R, Alcántara MJ. Use of the AnaConDa (Anesthesia Conserving Device) with sevoflurane in critical care patients. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21 Supl 32: A708.

¹²⁷ Tempia A, Olivei MC, Calza E, Lambert H, Scotti L, Orlando E, Livigni S, Guglielmotti E. The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth Analg* 2003;96:1056-61.

¹²⁸ Sackey PV, Martling CR, Radell PJ. Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the "AnaConDa". *Paediatr Anaesth* 2005;15:879-85.

¹²⁹ Jung C, Granados M, Marsol P, Murat I, Gall O. Use of sevoflurane sedation by the AnaConDa device as an adjunct to extubation in a pediatric burn patient. *Burns* 2008;34:136-8.

¹³⁰ Guardino X, Rosell G. NTP 606: Exposición laboral a gases anestésicos.

Disponible en:

<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/Fichas>

[Tecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_606.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/Fichas/Tecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_606.pdf)

¹³¹ Hall JE, Henderson KA, Oldham TA, Pugh S, Harmer M. Environmental monitoring during gaseous induction with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 1997;79:342-5.

¹³² Sanabria P, Rodriguez E, Jimenez E, Palomero MA, Goldman L, Gilsanz F, Garcia J. Occupational exposure to nitrous oxide and sevoflurane during pediatric

anesthesia: evaluation of an anesthetic gas extractor. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2006;618-25.

¹³³ Hoerauf K, Wiesner G, Funk W, Schroegendorfer K & Hobbhahn J. Biologisches Monitoring bei Exposition durch die Anästhetika Isofluran und Sevofluran. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin* 1997;200:521–9.

¹³⁴ Sackey PV, Martling C, Nise G, Radell PJ. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2005;33:585-90.

¹³⁵ Migliari M, Bellani G, Rona R, Isgrò S, Vergnano B, Mauri T, Patroniti N, et al. Short-term evaluation of sedation with sevoflurane administered by the anesthetic conserving device in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1240-6.

¹³⁶ Belda FJ, Soro M, Badenes R, Meiser A, García ML, Aguilar G, Martí FJ. The predictive performance of a pharmacokinetic model for manually adjusted infusion of liquid sevoflurane for use with the Anesthetic-Conserving Device (AnaConDa): a clinical study. *Anesth Analg* 2008;106:1207-14.

¹³⁷ 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;52:553-60.

¹³⁸ Soro M, Badenes-Quiles R, García-Perez ML, Gallego-Ligorit L, Martí FJ, Aguilar G, Belda J. Accuracy and safety of the Anesthetic Conserving Device (AnaConDa©) as alternative to the classical vaporizer in anesthesia. *Anesth Analg* 2010;111:1176-9.

¹³⁹ Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011;37:933-41.

¹⁴⁰ Prieto CJ, del Cojo E, Macías JP, Asencio A, Andújar B, Gragera I. Anesthetic conserving device (AnaConDa) used after cardiac surgery: experience in a postoperative recovery unit. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:421-5.

¹⁴¹ Sturesson LW, Johansson A, Bodelsson M, Malmkvist G. Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDa) in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2009;102:470-6.

¹⁴² Röhm KD, Wolf MW, Schollorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN. Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 2008;34:1683-9.

¹⁴³ Röhm KD, Suttner S, Boldt J, Piper SN. Plasma inorganic fluoride levels following prolonged sevoflurane sedation in the ICU. *American Society of Anesthesiologists 2008 Annual Meeting Abstracts: A415.* Disponible en: <http://www.asaabstracts.com>. Acceso 21 September 2009.

¹⁴⁴ Rohm K, Piper SN, Boldt J. Prolonged inhalational sedation using sevoflurane: Evaluation of inorganic fluoride levels and kidney function. *Adv Anaesthesiol Crit Care* 2009;1:53–6. Disponible en: www.anaesthesiology-critical-care.com. Acceso 8 Enero 2010.

¹⁴⁵ Soukup J, Scharff K, Kubosch K, Rudzki M, Zielonka M, Radke J. Sedation with volatile anaesthetics in ICU: technical performance and current experience (German). *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2007;32:29–36.

¹⁴⁶ Hellström J, Öwall A, Sackey PV. Wake-up times following sedation with sevoflurane versus propofol after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J*. Epub 2012 Mar 15.

¹⁴⁷ Guzman RE, Zinker E, Horta E. Sevoflurane sedation in intensive care patients. *Crit Care Med* 2003;30:A158.

¹⁴⁸ Rohm KD, Mengistu A, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN. Renal integrity in sevoflurane sedation in the intensive care unit with the anesthetic-conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation. *Anesth Analg* 2009;108:1848-54.

¹⁴⁹ “Flúor”, en la Wikipedia: La enciclopedia libre; (Wikimedia Foundation Inc., actualizado el 9 jul 2010, a las 17:32 h) [enciclopedia en internet]; disponible en <http://es.wikipedia.org/wiki/Flúor>; Internet.

¹⁵⁰ Taves R.D. Comparison of Organic Fluoride in Human and Nonhuman Serums. *J Dent Res* 1971;50:783.

¹⁵¹ Gessner BD, Beller M, Middaugh JP, Whitford GM. Acute fluoride Poisoning from a public water system. *N Engl J Med* 1994;330:95-99.

¹⁵² Goldemberg L. Treatment de la maladie de Basedow et de l’hyperthyroïdisme par le fluor. *Presse Med* 1930;102:1751-54.

¹⁵³ Crandell WB, Pappas SG, McDonald A. Nephrotoxicity associate with methoxilurane anesthesia. *Anesthesiology* 1996;27:591-607.

-
- ¹⁵⁴ Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA* 1973;225:1611-16.
- ¹⁵⁵ Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC. Strain differences in metabolism and susceptibility to the nephrotoxic effects of methoxyflurane in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:481-88.
- ¹⁵⁶ Patel S, Goa KL. Sevoflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996;51:658-700.
- ¹⁵⁷ Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H, Peter K. Renal function and serum fluoride concentration in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995;81:569-75.
- ¹⁵⁸ Mazze RI. Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity: an update. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:S16-22.
- ¹⁵⁹ Blanco E, Blanco J, Vidal MI, Fagundo S, Campaña O, Alvarez J. Comparison of maintenance and recovery characteristics of sevoflurane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12:517-23.
- ¹⁶⁰ Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane toxicity. *Anesthesiology* 1995; 82:689-99.
- ¹⁶¹ Murray JM, Trinick TR. Plasma fluoride concentrations during and after prolonged anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. *Anesth Analg* 1992;74:236-40.

¹⁶²Truog RD, Rice SA. Inorganic fluoride and prolonged isoflurane anesthesia in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1989;69:843-45.

¹⁶³ Kong KL, Tyler JE, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane sedation for patients undergoing mechanical ventilation: metabolism to inorganic fluoride and renal effects. *Br J Anaesth* 1990; 64:159-62.

¹⁶⁴ Watanabe K, Mizutani T, Yamashita S, Tatekawa Y, Jinbo T, Tanaka M. Prolonged sevoflurane inhalation therapy for status asthmaticus in an infant. *Paediatr Anaesth* 2008;18:543-545.

¹⁶⁵ Mori N, Nagata H, Ohta S, Suzuki M. Prolonged sevoflurane inhalation was not nephrotoxic in two patients with refractory status asthmaticus. *Anesth Analg* 1996; 83:189-191.

¹⁶⁶ Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, Sato S. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000;91:1262–8.

¹⁶⁷ Kharasch ED, Frink EJ Jr, 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;93:1511-20.

¹⁶⁸ Hartnett MN, Lane W, Bennett WM. Nonoliguric renal failure and enflurano. *Ann Intern Med* 1974;81:560.

¹⁶⁹ Loehning R, Mazze RI. Possible nephrotoxicity from enflurano in a patient with severe renal disease. *Anesthesiology* 1974;40:203-5.

¹⁷⁰ Eichhorn JH, Hedley-Whyte J, Steinman TI, Kaufmann JM, Laasbert LH. Renal failure following enflurano anesthesia. *Anesthesiology* 1976;45:557-60.

-
- ¹⁷¹ Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995;82:1369–78.
- ¹⁷² Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuata H. The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth Analg* 1996;82:909–13.
- ¹⁷³ Nishiyama T, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:468-73.
- ¹⁷⁴ Ekstrand J, Ehrnebo M, Boreus LO. Fluoride bioavailability after intravenous and oral administration: importance of renal clearance and urine flow. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:329–37.
- ¹⁷⁵ 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;90:683-88.
- ¹⁷⁶ Higuchi H, Arimura S, Sumikura H, Satoh T, Kanno M. Urine concentration ability after prolonged enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994;73:230-40.
- ¹⁷⁷ Kharasch ED, Thorning E, Garton K, Hankins DC, Kilty CG. Role of renal cysteine conjugate betalyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1997;86:160-71.
- ¹⁷⁸ Nishiyama T, Yokoyama T, Hanoka K. Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurano anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:789-93.

¹⁷⁹ Bito H, Atsumi K, Katoh T, Ohmura M. Effects of sevoflurane anesthesia on plasma inorganic fluoride concentrations during and after cardiac surgery. *J Anesth* 1999;13:156–60.

¹⁸⁰ Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol* 2007;35:840-5.

¹⁸¹ Banden JM, Rice SA. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. En: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 5^a edición. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000.p.147-73.

¹⁸² Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI 2nd, Reed GF, Martin JL. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: Association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997;84:173-8.

¹⁸³ Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, Derfus G, et al. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:1125-9.

¹⁸⁴ Frink EJ Jr. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81 Supl 6:S46-50.

¹⁸⁵ Ni J, Sato N, Fujii K, Yuge O. Urinary excretion of hexafluoroisopropanol glucuronide and fluoride in patients after sevoflurane anaesthesia. *J Pharm Pharmacol* 1993;45:67-9.

¹⁸⁶ Rehder K, Forbes J, Alter H, Hessler O, Stier A. Halothane biotransformation in man: a quantitative study. *Anesthesiology* 1967;28:711-5.

¹⁸⁷ Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K. Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. *Am J Ther* 2010;17:219-22.

¹⁸⁸ Soukup J, Selle A, Wienke A, Steighardt J, Wagner NM, Kellner P. Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. Epub 2012 Aug 10.

¹⁸⁹ España. Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. *Boletín oficial del Estado*, 21 de octubre de 2005, no. 252, p. 34367.

¹⁹⁰ España. Real Decreto 13/2007, del 26 de enero, sobre protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos en la comunidad valenciana. *Diari Oficial de la Generalitat Valenciana*, 30 de enero de 2007, no. 5439, p 5185.

¹⁹¹ España. LEY 32/2007, de 7 de noviembre, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio. *Boletín oficial del Estado*, 8 de noviembre de 2007, no. 268, p. 45914.

¹⁹² Unión Europea. Directiva 86/609/CEE del Consejo del 24 de noviembre de 1986 respecto a la protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, 18 de diciembre de 1986, no. L358/1, p. 1-28.

¹⁹³ Tendillo FJ, Gómez de Segura IA, De Miguel E, Castillo-Olivares JL. Consideraciones especiales de la anestesia del cerdo. *Res Surg* 1991;4 Supl 7:S17-24.

¹⁹⁴ Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Pech T, Reissmann H, Meschino G, Scandurra A, et al. Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia. *Can J Anaesth* 2004;51:723-7.

¹⁹⁵ Güttler H, Ketz A, Kolb E, Shröder L, Seidel H. Fisiología veterinaria. Volumen II, segunda edición editorial Acribia. España, 1974. pp 656.

¹⁹⁶ Taylor, D.J: Enfermedades del cerdo. Segunda edición, Manual Moderno. 1992. pp 245, 246, 293, 330.

¹⁹⁷ Jabary NS, Martín D, Muñoz MF, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, Bustamante J. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología* 2006;26:64-73.

¹⁹⁸ Reid PD. Animal models of diabetes mellitus: A review. *Lab. Animal* 1981;Mayo-Junio:40-45.

¹⁹⁹ Villa A, Moreno B, Navarro A, Baselga JM, Pueyo R. Utilidad clínica del examen general de la orina en la interpretación de las enfermedades del sistema renal y urinario de los animales. PV ARGOS 30/2010. Disponible en: <http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia/7229/ARTÍCULOS-OTRAS-ESPECIES/estudios-complementarios-orina.html>. Acceso 3 junio 2010.

²⁰⁰ Núñez L. Patología clínica de hígado. En: Luis Núñez Ochoa y Jan Bouda editores. *Patología Clínica Veterinaria*. México: Universidad Nacional Autónoma

de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Departamento de Patología; 2007. p. 122-37.

²⁰¹ Annecke T, Kubitz JC, Langer K, Hilberath JM, Kahr S, Krombach F, Bittmann I et al. Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth* 2007;98:581-590.

²⁰² Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, Bloch A, Schenk MR, Kox WJ. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anesth* 2001; 86:38-43.

²⁰³ Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Duflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001;93:981-985.

²⁰⁴ Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC, Schläpfer M, Booy C, Reyes L, Urner M et al. Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology* 2009;111:1238-1248.

²⁰⁵ Tusman G, Böhm SH, Warner DO, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:1-10.

²⁰⁶ Shinkai S, Chaves PH, Fujiwara Y, Watanabe S, Shibata H, Yoshida H, Suzuki T. Beta2-microglobulin for risk stratification of total mortality in the elderly population: comparison with cystatin C and C-reactive protein. *Arch Intern Med* 2008;168:200-6.

²⁰⁷ Baines AD. Strategies and criteria for developing new urinalysis tests. *Kidney Int Suppl* 1994;47:S137–41.

²⁰⁸ Davis CL, Kausz AT, Zager RA, Kharasch ED, Cochran RP. Acute renal failure after cardiopulmonary bypass is related to decreased serum ferritin levels. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2396–402.

²⁰⁹ Piper SN, Kumle B, Maleck WH, Kiessling AH, Lehmann A, Röhm KD, Suttner SW, et al. Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2003;50:285–92.

²¹⁰ Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.