

VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Cirurgia



TESIS DOCTORAL

Cinética de los anestésicos inhalatorios en
dos estaciones de anestesia de uso generalizado

Programa de Doctorado 3139. Medicina.
Línea de investigación en Anestesia.

Presentada por:

D. Carlos Docampo Sierra

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Juan Soliveres Ripoll

Julio de 2020

D. Juan Soliveres Ripoll, Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que la presente tesis doctoral titulada *cinética de los anestésicos inhalatorios en dos estaciones de anestesia de uso generalizado*, ha sido realizada por D. Carlos Docampo Sierra, en el Programa de Doctorado 03139 *Programa de Doctorado en Medicina*, línea de investigación en *Anestesia*, para la obtención del título de Doctor por la Universitat de València.

Para que así conste a los efectos oportunos, se presenta esta tesis doctoral y se extiende la presente certificación en Valencia a día uno de Julio de 2020.

Fdo.: Juan Soliveres Ripoll

*A mi familia.
Ellos son el motor de mi vida.*

Agradecimientos

A todo el personal del Hospital Universitario Quirón de Valencia, sin cuya colaboración y ayuda desinteresada esta tesis doctoral jamás hubiera visto la luz.

Al Dr. D. Juan Soliveres Ripoll, que conoce mejor que nadie el esfuerzo que ha representado esta tesis doctoral y todos los momentos en que quise tirar la toalla. Gracias por no permitírmelo.

Gracias a mi grupo de amigos. Me han animado en los peores momentos.

Gracias a mi familia y a su infinita paciencia en los momentos difíciles.

Índice general

Índice general	9
Índice de tablas	17
Índice de figuras	21
Abreviaturas.	25
1. Resumen	29
1. 1. Objetivos	31
1. 2. Metodología	31
1. 3. Resultados	32
1. 3. 1. Sevoflurano al 2%.	32
1. 3. 2. Modelos farmacocinéticos.	32
1. 3. 3. Sevoflurano al 8%.	33
1. 4. Conclusiones.	33
2. Introducción.	35
2. 1. Vaporizadores	41
2. 1. 1. Propiedades físicas	43
2. 1. 1. 1. Vapores.	43
2. 1. 1. 2. Calor latente de vaporización	43
2. 1. 1. 3. Presión de vapor saturado.	44
2. 1. 1. 4. Calor específico.	45
2. 1. 1. 5. Conductividad térmica	45
2. 1. 2. Vaporizadores de cortocircuito variable.	45
2. 1. 3. Rendimiento.	50
2. 1. 3. 1. Flujo de gas fresco	51
2. 1. 3. 2. Temperatura.	53
2. 1. 3. 3. Composición de la mezcla de gases	54
2. 1. 3. 4. Presión retrógrada intermitente	55
2. 1. 4. Polución ambiental.	55

2.2.	Concentración alveolar mínima	56
2.3.	Circuitos anestésicos	58
2.3.1.	Componentes del circuito anestésico	59
2.4.	Cinética de los gases en los circuitos anestésicos	59
2.4.1.	Composición de los gases y vapores	59
2.4.2.	Modificación de la composición de gases y vapores.	60
2.4.2.1.	Métodos para acelerar el llenado.	61
2.4.2.2.	Métodos para acelerar el lavado	62
2.5.	Constante de tiempo	64
2.5.1.	Modelos exponenciales	65
2.5.2.	Equilibrio de un vapor anestésico	67
2.6.	Arquitectura de los circuitos anestésicos	69
2.7.	Simulación	73
2.8.	Inteligencia artificial y <i>machine learning</i>	74
3.	Hipótesis de trabajo y objetivos	77
3.1.	Hipótesis de trabajo.	79
3.2.	Objetivos	81
3.2.1.	Objetivo general.	81
3.2.2.	Objetivos específicos	81
4.	Metodología.	83
4.1.	Material	85
4.2.	Métodos.	87
4.2.1.	Flujos de gas fresco	88
4.2.2.	Conexión del sistema de análisis de gases.	88
4.2.3.	Medición de la concentración de vapor anestésico	89
4.2.4.	Procedimiento inicial	90
4.2.5.	Parámetros capturados y analizados	91
4.2.6.	Procedimiento de captura de datos	91
4.2.7.	Ciclos de llenado y vaciado de sevoflurano	92

4. 2. 8. Modelos farmacocinéticos.92
4. 2. 9. Variables96
4. 2. 9. 1. Sevoflurano al 2%96
4. 2. 9. 2. Sevoflurano al 8%97
4. 2. 9. 3. Modelos farmacocinéticos97
4. 2. 10. Tratamiento estadístico99
4. 2. 10. 1. Tamaño muestral.	100
5. Resultados	103
5. 1. Ciclos de llenado y vaciado de sevoflurano	105
5. 2. Llenado de sevoflurano al 2%	107
5. 2. 1. Concentración de meseta	107
5. 2. 2. Tiempo en obtener lecturas de sevoflurano	107
5. 2. 3. Tiempo de llenado del circuito.	110
5. 3. Lavado de sevoflurano al 2%.	111
5. 3. 1. Concentración de meseta de lavado	111
5. 3. 2. Tiempo de lavado.	113
5. 4. Modelos farmacocinéticos	114
5. 4. 1. Llenado de sevoflurano	114
5. 4. 2. Lavado de sevoflurano	123
5. 5. Sevoflurano al 8%	130
6. Discusión.	135
6. 1. Sevoflurano al 2%	137
6. 1. 1. Tiempo de llenado	140
6. 1. 2. Tiempo de lavado.	140
6. 2. Modelos farmacocinéticos	142
6. 3. Sevoflurano al 8%	144
6. 3. 1. Concentración de meseta	145
6. 3. 2. Flujo de gas fresco.	145
6. 4. Arquitectura de los circuitos anestésicos	146

6.5.	Validez interna	149
6.6.	Limitaciones	149
6.6.1.	Llenado de sevoflurano al 8%.	149
6.6.2.	Llenado y lavado de sevoflurano al 2%	151
6.6.3.	Modelos farmacocinéticos.	151
6.6.4.	Constante de tiempo.	153
6.7.	Aplicación a la práctica clínica	153
6.7.1.	Cinética del sevoflurano al 2%	153
6.7.2.	Cinética del sevoflurano al 8%	154
6.7.3.	Modelos farmacocinéticos e inteligencia artificial. . .	155
7.	Conclusiones finales	157
8.	Referencias bibliográficas	161
9.	Anexos	177
9.1.	Permisos.	179

Índice de tablas

Tabla I.	Llenado de sevoflurano al 2%.	106
Tabla II.	Lavado de sevoflurano al 2%.	110
Tabla III.	Ecuación de llenado de sevoflurano	113
Tabla IV.	Avance. Validez del modelo de llenado.. . . .	118
Tabla V.	Fabius. Validez del modelo de llenado.	120
Tabla VI.	Ecuación de lavado de sevoflurano	123
Tabla VII.	Avance. Validez del modelo de lavado	126
Tabla VIII.	Fabius. Validez del modelo de lavado	127
Tabla IX.	Cebado del circuito anestésico	128

Índice de figuras

Figura 1.	Vaporizador genérico44
Figura 2.	Vaporizador Dräger Vapor 2000.45
Figura 3.	Vaporizador General Electric Tec7.46
Figura 4.	Concentración según el FGF.50
Figura 5.	Concentración según el FGF. General Electric Tec7.51
Figura 6.	Composición de la mezcla de gases53
Figura 7.	Constante de tiempo.62
Figura 8.	Modelos exponenciales63
Figura 9.	Circuito General Electric Avance68
Figura 10.	Circuito Dräger Fabius GS.69
Figura 11.	Modelo de llenado de sevoflurano.91
Figura 12.	Modelo de lavado de sevoflurano92
Figura 13.	Cálculo del tamaño muestral.98
Figura 14.	Tiempos de meseta.107
Figura 15.	Tiempo de lavado.111
Figura 16.	Llenado con FGF de 3 L min ⁻¹115
Figura 18.	Llenado con FGF de 9 L min ⁻¹116
Figura 19.	Llenado con FGF de 12 L min ⁻¹117
Figura 20.	Lavado con FGF de 3 L min ⁻¹ y 6 L min ⁻¹124
Figura 21.	Lavado con FGF de 9 L min ⁻¹ y 12 L min ⁻¹125
Figura 22.	Cebado con FGF de 6 L min ⁻¹ , 9 L min ⁻¹ y 12 L min ⁻¹129
Figura 23.	Tiempo de meseta130
Figura 24.	Concentración de meseta alcanzada131

Abreviaturas

AICc	<i>Akaike's information criteria.</i> Criterios para que dos modelos de ajuste de datos sean considerados iguales.	Pr	Porcentaje del compartimento rápido.
C ₀	Factor de corrección.	R ²	R cuadrado. Porcentaje de la variabilidad de los datos explicada por el modelo propuesto.
CAM	Concentración alveolar mínima.	resp	Respiraciones.
CAM ₉₅	Concentración alveolar mínima que elimina el movimiento del paciente frente a un estímulo determinado en el 95% de las ocasiones.	RS-232	<i>Recommended Standard 232.</i> Estándar recomendado 232.
C _I	Intervalo de confianza.	s	Segundos.
C _L	Compartimento lento	S ²	Desviación estándar.
C _M	Concentración de meseta.	t	Tiempo.
CO ₂	Anhídrido carbónico.	T ₉₅	Tiempo en alcanzar el 95% de la concentración de meseta.
C _R	Compartimento rápido.	t _f	Tiempo final.
d	Diferencia.	ti	Tiempo de inicio.
ETCO ₂	<i>End tidal CO2.</i> Concentración de CO ₂ al final de la espiración.	T _{lavado}	Tiempo de lavado
FGF	Flujo de gas fresco.	T _{meseta}	Tiempo en alcanzar la concentración de meseta.
F _I	Fracción inspiratoria, concentración inspiratoria.	T _{sevo}	Tiempo en alcanzar la concentración de sevofurano fijada.
FR	Frecuencia respiratoria.	USB	<i>Universal Serial Bus.</i> Bus universal en serie.
L	Litros.	V	Volumen.
L min ⁻¹	Litros por minuto.	VAP	Vaporizador.
mL	Mililitros.	V _I	Volumen del compartimento lento.
Mlavado	Meseta de lavado.	vol%	Porcentaje del volumen.
mm	Milímetros.	V _r	Volumen del compartimento rápido.
mmHg	Milímetros de mercurio.	Vt	Volumen tidal.
n	Tamaño muestral.	Z _α	Error alfa asumible.
N ₂ O	Óxido nitroso.	Z _β	Error beta asumible.
NS	No significativo.	α	Significación estadística elegida a priori.
O ₂	Oxígeno.	τ	Constante de tiempo.
°C	Grados centígrados.	τ _l	Constante de tiempo del compartimento lento.
P	Probabilidad de cometer un error de tipo I.	τ _r	Constante de tiempo del compartimento rápido.
pCO ₂	Presión parcial de CO ₂ .		
ppm	partes por millón.		

1. Resumen

1. 1. Objetivos

Comparar los tiempos de llenado y lavado de sevoflurano al 2% con FGF de 3 L min^{-1} , 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} , ajustar sus ecuaciones exponenciales y determinar su validez y utilidad, así como comparar los tiempos de cebado del circuito anestésico con sevoflurano al 8% con FGF de 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} en las estaciones de anestesia General Electric Avance[®] y Dräger Fabius GS[®].

1. 2. Metodología

Se conectó un pulmón artificial a cada estación de anestesia. Se registraron, cada segundo y para cada FGF, los valores de llenado de sevoflurano al 2% y al 8% hasta alcanzar la concentración de meseta, así como los de lavado de sevoflurano al 2% hasta alcanzar una concentración de

0,0 vol%. Se ajustaron modelos exponenciales mono o bicompartimentales para cada FGF y cada concentración de sevoflurano.

1. 3. Resultados

Se realizaron un total de 121 test para sevoflurano al 2% y 90 para sevoflurano al 8% en tres estaciones Avance y tres estaciones Fabius. Se ajustaron 16 modelos exponenciales de llenado y lavado de sevoflurano al 2%.

1. 3. 1. Sevoflurano al 2%

Los tiempos de llenado y lavado fueron más rápidos en las estaciones Avance para todos los FGF; los tiempos de llenado y vaciado fueron más cortos al aumentar el FGF hasta 9 L min^{-1} para el Fabius o 6 L min^{-1} para el Avance, donde el aumento del FGF no redujo más el tiempo de llenado o lavado.

1. 3. 2. Modelos farmacocinéticos

Para el llenado fueron válidos todos los modelos a FGF de 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} . A un FGF de 3 L min^{-1} el modelo fue válido con restricciones para Avance y no válido para Fabius. Para el lavado fueron válidos todos los modelos a FGF de 9 y 12 L min^{-1} . Para los FGF de 3 L min^{-1} y 6 L min^{-1} resultaron válidos con restricciones.

1. 3. 3. Sevoflurano al 8%

Los tiempos de llenado fueron menores en las estaciones Avance para todos los FGF. Sólo con un FGF de 6 L min⁻¹ se pudo alcanzar una concentración de sevoflurano del 8%.

1. 4. Conclusiones

Un modelo de la velocidad del cambio en la concentración de vapor en el circuito anestésico puede mejorar la precisión de los programas de simulación y el cuidado de los pacientes. La velocidad del cambio de concentración es más rápida en las estaciones de anestesia Avance que las Fabius. Se recomienda la utilización de un FGF de 6 L min⁻¹ para la inducción anestésica en ambas estaciones.

2. Introducción

Para la realización de una anestesia general son necesarias las denominadas estaciones de anestesia, que deben cumplir diversas regulaciones y estándares. Son la principal herramienta de los anestesiólogos para suministrar concentraciones controladas de gases anestésicos y oxígeno, al mismo tiempo que para ventilar a los pacientes. En esencia están compuestas por un ventilador con su circuito respiratorio, un sistema de dosificación de gases y vapores anestésicos, un sistema de monitorización y un sistema de seguridad.¹

Los elementos que componen una estación de anestesia pueden variar de una a otra sobre unos mínimos comunes a todas ellas. Cada fabricante incorpora aquellas modificaciones sobre la estructura básica que considera oportunas. De esta manera puede variar la arquitectura del circuito respiratorio, el sistema de vaporización de agentes inhalatorios, el sistema de dosificación de gases, los sistemas electrónicos o mecánicos de control, los sistemas de seguridad y monitorización, el circuito eléc-

trico o el sistema de alimentación ininterrumpida.² Por otra parte, las estaciones de anestesia cuentan con un sistema de evacuación de gases y vapores anestésicos con el fin de reducir o eliminar la posible polución en los quirófanos. Este sistema de evacuación se conecta a un sistema centralizado propio de cada hospital en el que se encuentren localizadas las estaciones de anestesia.³ Es muy habitual utilizar los términos ventilador, estación de anestesia o respirador como sinónimos, aunque en sentido estricto no lo sean.⁴ También es habitual utilizar de forma indistinta la denominación estación de anestesia o aparato de anestesia.

Con el fin de obtener una profundidad anestésica adecuada y evitar el fenómeno del despertar intraoperatorio, la concentración de gases y vapores anestésicos fijados en la estación de anestesia debe ser suministrada al paciente a la velocidad adecuada para que no exista la posibilidad de infradosificación. Uno de los factores que influye de forma decisiva en la velocidad de entrega de dichos gases y vapores anestésicos es la arquitectura de la estación de anestesia.⁵

Si hay un tiempo excesivo entre la apertura del vaporizador y que el vapor anestésico se suministre a los pacientes, estos puedan tener un despertar intraoperatorio.⁶ Tras la inducción anestésica, cuando se usan técnicas inhalatorias, es habitual abrir el vaporizador de sevoflurano a una concentración de 2 vol%.^{7,8} Además, no se suele administrar ningún fármaco salvo sevoflurano o fentanilo.⁹⁻¹¹ A pesar de que se han descrito diversas técnicas para evitar un posible despertar al inicio del acto quirúrgico, como aumentar el flujo de gas fresco o suministrar una concentración

inicial muy elevada de anestésico inhalatorio para después reducir la dosis,^{11,12} esta última técnica no está exenta de riesgo.¹³

Por otra parte, conocer el tiempo de lavado del circuito anestésico ayuda a predecir con mayor precisión el tiempo que puede tardar en despertar un paciente,¹⁴ y así poder evitar los problemas del despertar prolongado¹⁵ o de uno precoz.¹⁶

La inducción anestésica inhalatoria se utiliza en niños de forma habitual en la práctica clínica diaria.¹⁷ Aunque se ha descrito una mayor incidencia de efectos respiratorios,¹⁸ de agitación postoperatoria¹⁹ y menor ansiedad,²⁰ los estudios son poco concluyentes, sobre todo porque el enmascaramiento del observador es imposible y puede haber sesgos. Respecto a los adultos, prácticamente no hay estudios: la técnica intravenosa es más efectiva que la inhalatoria y añade seguridad al tener una vía venosa permeable, lo cual puede ser un problema en caso de sufrir algún efecto adverso durante una inducción inhalatoria. En lo que sí hay acuerdo es en que es preferible la inducción anestésica inhalatoria en los casos de pacientes adultos con miedo a las agujas o con dificultad para el acceso a una vía venosa.²¹ A los pacientes adultos no se les suele preguntar si prefieren una inducción anestésica intravenosa o inhalatoria. Cuando se les pregunta, hasta el 50% de los pacientes prefieren una inducción inhalatoria,²² lo cual puede llevar a pensar que el miedo a las agujas y al dolor es más prevalente de lo que parece.²³

Para una inducción anestésica inhalatoria rápida y segura, se pueden utilizar diversas estrategias, aunque la más utilizada es la anestesia inhalatoria

con una concentración de sevoflurano de 8 vol%.^{24,25} El procedimiento ideal consiste en cebar el circuito anestésico con sevoflurano a 8 vol% y después proporcionar al paciente una mascarilla para que inhale el vapor anestésico a través de la misma.²⁶ Así pues, es necesario conocer cuánto sevoflurano hay disponible para ser inhalado por el paciente y cuándo, es decir, conocer la cinética del sevoflurano al 8% dentro de la estación de anestesia. La técnica que se utiliza para cebar el circuito antes de iniciar una inducción anestesia inhalatoria no se suele documentar en los estudios revisados, que se limitan a mencionar que se ceba el circuito,²⁷ sin especificar cuánto tiempo se hace o qué concentración de sevoflurano se ha obtenido en la boca de los pacientes.²⁸ En algunos estudios se especifica que no se ceba el circuito antes de la inducción anestésica con el fin de evitar la contaminación o la dosificación inadecuada.^{29,30}

Tener el circuito con el vaporizador abierto a una concentración de anestésico elevada durante mucho tiempo suele dar lugar a un gasto excesivo de agente inhalatorio,³¹ contaminación en el quirófano³² y disminución del rendimiento del vaporizador. Los vaporizadores modernos son capaces de proporcionar una concentración elevada estable de sevoflurano durante un corto periodo de tiempo. A pesar de que los mecanismos de compensación del enfriamiento de los agentes anestésicos han mejorado mucho, los vaporizadores todavía no son capaces de proporcionar una concentración elevada de sevoflurano cuando se enfría el mismo en su interior.³³

Para que el paciente tenga en todo momento una concentración adecuada de agente inhalatorio y evitar accidentes,³⁴ cobra especial interés el conocimiento de la estación de anestesia en su conjunto, que incluye la monitorización, el conocimiento del circuito respiratorio y de las características técnicas de los vaporizadores utilizados.^{35,36}

Aunque los fabricantes de estaciones de anestesia hacen esfuerzos continuados por mejorar la usabilidad de sus productos,³⁷ así como su seguridad,³⁸ los parámetros farmacocinéticos de sus equipos no suelen estar bien documentados. El único parámetro farmacocinético dentro de una estación de anestesia que se suele documentar en sus manuales es el volumen interno del circuito,^{39,40} pero no se especifica cuánto tiempo tardan los agentes inhalatorios en estar disponibles para los pacientes a la concentración seleccionada. De esta manera, los parámetros farmacocinéticos del circuito anestésico con una concentración de sevoflurano al 2% o del 8% las estaciones de anestesia Avance (General Electric Avance®, General Electric, Helsinki, Finlandia) y Fabius (Dräger Fabius GS®, Dräger Medial, Lübeck, Alemania) no han sido estudiados todavía con parámetros ventilatorios de adultos.

2. 1. Vaporizadores

Un vaporizador es un dispositivo que proporciona una concentración determinada de un agente inhalatorio en forma de vapor. Han evolucionado desde simples máscaras que se ponían en la boca de los pacientes,

con escaso control de la concentración administrada hasta los vaporizadores modernos, que son específicos para cada agente inhalatorio, son muy precisos y permiten proporcionar una concentración ajustable y fiable del mismo.

Los vaporizadores están calibrados para administrar la concentración marcada en su dial dentro de un rango de temperatura y de flujo de la mezcla de gases elegida que pasa a su través.

En muchos vaporizadores modernos, la vaporización es un proceso pasivo en el que la evaporación natural de agente anestésico llega al equilibrio con la fracción líquida debido a que tanto el líquido como el gas se encuentran encerrados en el recipiente del vaporizador. Por ello, los vaporizadores deben estar diseñados y calibrados para cada uno de los diferentes vapores anestésicos que se desee administrar a los pacientes.

El vapor anestésico más utilizado en la actualidad es el sevoflurano, que se suele utilizar a una concentración de 2 vol% en anestesia general⁷ y a una concentración inicial del 8 vol% para realizar una inducción anestésica inhalatoria en ventilación espontánea del paciente.⁴¹

La composición de la mezcla de gases y vapor anestésico suministrados al circuito anestésico se compone de una mezcla de gases y vapor anestésico, que son elegidos por el anestesiólogo y que varía según necesidades del paciente y las preferencias del anestesiólogo. Al mismo tiempo, durante los actos anestésicos, es muy frecuente la necesidad de variar dichas

concentraciones con el fin de adaptarse a las necesidades quirúrgicas cambiantes.

2. 1. 1. Propiedades físicas

2. 1. 1. 1. *Vapores*

Los agentes inhalatorios son líquidos a temperatura ambiente, por lo que su administración requiere de un dispositivo que los vaporice. Cada sustancia tiene una temperatura a partir de la cual solamente existe en forma gaseosa. Por debajo de esa temperatura, algunas moléculas pueden pasar a ser gaseosas, de esta manera, se podría considerar que un vapor es un gas que existe por debajo de su temperatura de ebullición. La temperatura de ebullición del sevoflurano es de 58,5 °C.

2. 1. 1. 2. *Calor latente de vaporización*

Cuando se añade calor a una sustancia, esta incrementa su temperatura. De forma similar, cuando una sustancia tiene una temperatura más elevada que la de su entorno, emite calor.

Cuando una sustancia pasa de líquida a gaseosa sin cambio de temperatura, la energía que se requiere para este cambio se denomina calor latente de vaporización, que se define como la cantidad de calorías necesarias para que un gramo de líquido pase de una fase líquida a una gaseosa sin modificar su temperatura. Si la energía para la vaporización proviene del propio líquido, su temperatura disminuye de manera progresiva con la

vaporización, lo cual puede producir una disminución significativa en la temperatura del resto del líquido, que dará lugar a una disminución de la vaporización.

2. 1. 1. 3. Presión de vapor saturado

Cuando se enfría un líquido dentro de un contenedor cerrado, las moléculas de vapor colisionan constantemente contra las paredes del contenedor y la superficie del líquido, volviendo a entrar en el líquido.

Para cualquier temperatura, hay un equilibrio entre las moléculas que salen y las que entran del líquido, el cual se denomina presión de saturación o presión de vapor saturado, y refleja el equilibrio entre la fase líquida y gaseosa.

Esta presión es mayor cuanto más se incremente la temperatura, es independiente de la presión atmosférica y es constante para cada tipo de anestésico inhalatorio a una temperatura determinada. El punto de ebullición de un agente anestésico es la temperatura a la cual la presión de saturación iguala a la presión atmosférica.

Cuando las moléculas de vapor son arrastradas hacia el circuito anestésico, fuera del vaporizador, llevan consigo el calor que ha sido necesario utilizar para su propia vaporización, por lo que la temperatura del líquido restante disminuye, y a su vez lo hace también su presión de vapor saturada. La presión de vapor saturado del sevoflurano es de 157 mmHg a 20 °C.

2. 1. 1. 4. Calor específico

Se define como la cantidad de calorías necesarias para incrementar en un grado centígrado la temperatura de un gramo de una sustancia. A mayor calor específico de una sustancia, más calor absorberá o cederá debido a un determinado cambio en la temperatura. Conocer el calor específico es importante porque indica cuánto calor debe suministrarse a un líquido para mantener una temperatura constante y así mantener una misma presión de vapor.

2. 1. 1. 5. Conductividad térmica

Es la velocidad con la que el calor fluye a través de una sustancia. Interesa que el material de construcción de los vaporizadores tenga una elevada conductividad térmica para que el calor fluya desde el vaporizador hacia el anestésico en fase líquida y aporte energía para la vaporización, y también un elevado calor específico con el fin de disminuir lo máximo posible la caída de temperatura debida a la vaporización. Por ello, los recipientes de agentes inhalatorios dentro de los vaporizadores se suelen construir de cobre.

2. 1. 2. Vaporizadores de cortocircuito variable

Son los más utilizados. Entre ellos se encuentran los que se han utilizado en este estudio. El término cortocircuito variable indica el método que regula la concentración de salida de vapor.

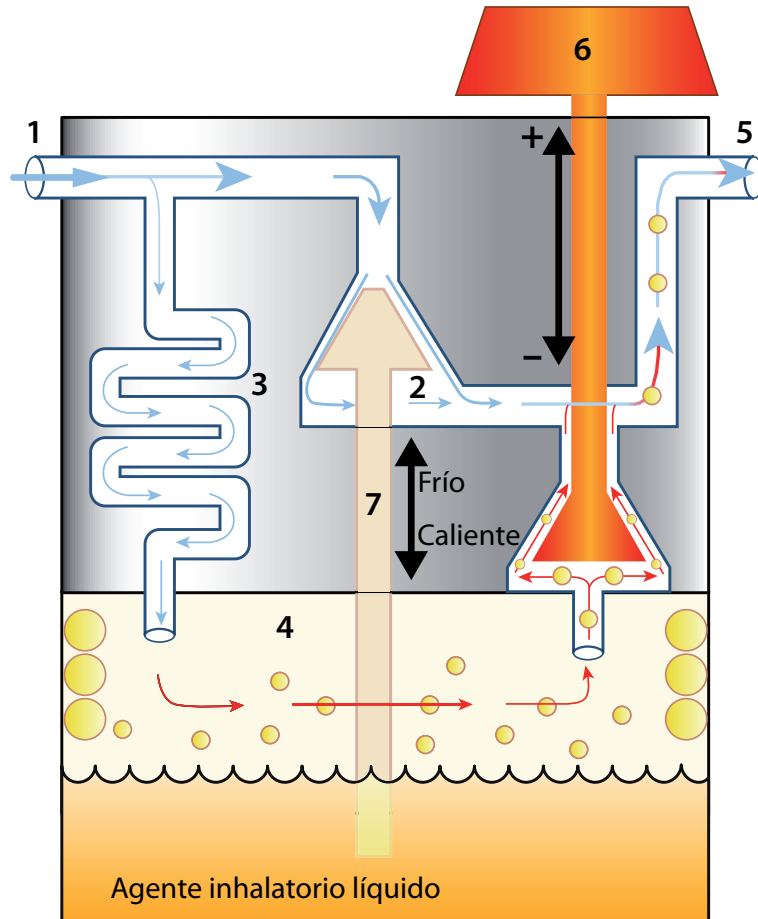


Figura 1. Esquema de un vaporizador genérico. La mezcla de gases elegida entra al vaporizador [1], donde la mayor parte se dirige a la cámara de derivación [2] y una pequeña atraviesa un sistema de compensación de presión [3] para llegar a la cámara de vaporización [4]. Una vez saturado de agente anestésico, se mezcla con los gases provenientes de la cámara de derivación y se dirige a la salida [5]. El control de la concentración de agente anestésico se realiza mediante un dial [6] que permite el incremento o disminución de la misma. Un mecanismo de compensación de la temperatura [7] se encarga de que disminuya el flujo de gases a través de la cámara de derivación a medida que se enfría el agente anestésico líquido en el interior del vaporizador.

En la figura 1 se muestra el esquema genérico de un vaporizador de cortocircuito variable con compensación de temperatura. En la figura 2 se muestra el esquema del vaporizador Dräger Vapor 2000⁴² y en la figura 3 el esquema del vaporizador General Electric Tec7.⁴³

Estos vaporizadores se caracterizan por tener dos circuitos paralelos en los que se divide la mezcla de gases que entra en los mismos.

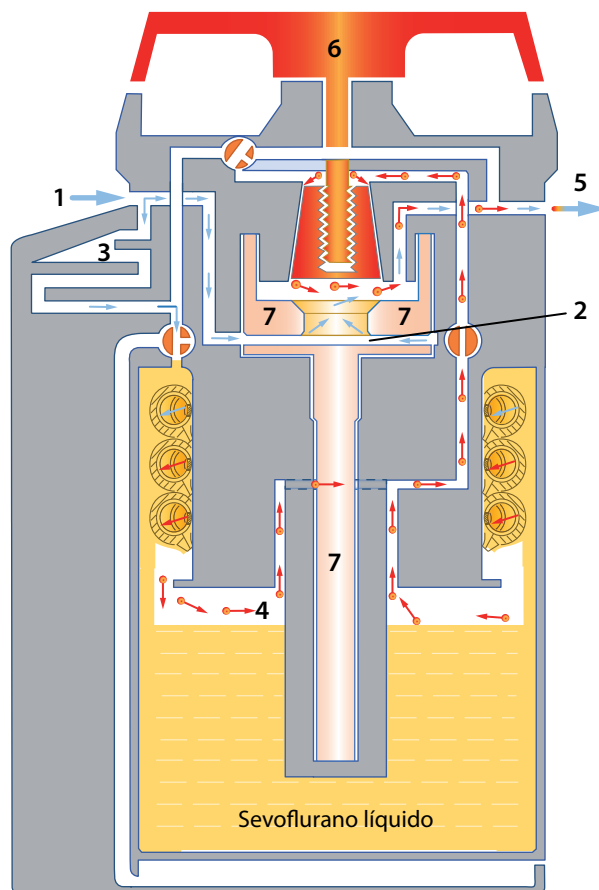


Figura 2. Esquema del vaporizador de cortocircuito variable Dräger Vapor 2000.

1. Entrada de gases al vaporizador.
2. Cámara de derivación.
3. Sistema de compensación de presión.
4. Cámara de vaporización.
5. Salida del FGF.
6. Dial de control de la concentración de sevoflurano.
7. Mecanismo de compensación de temperatura.

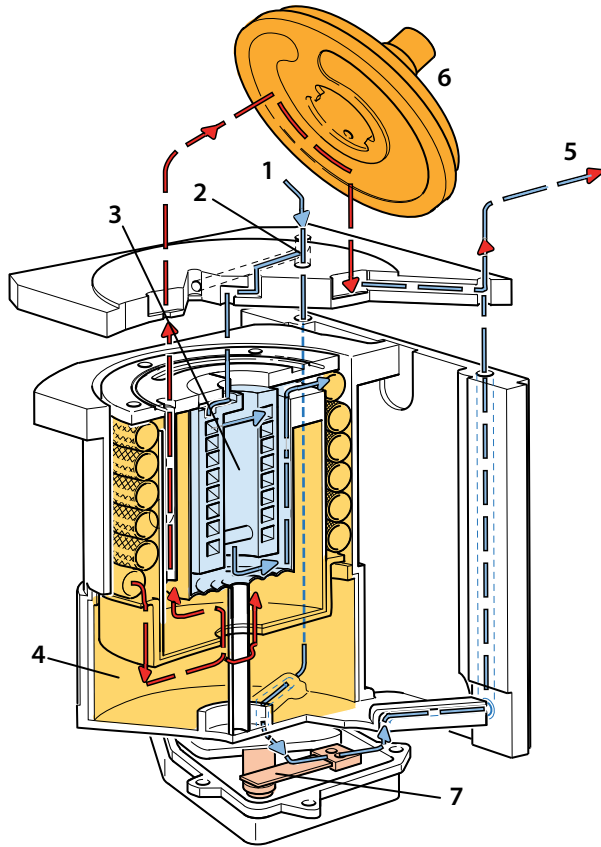


Figura 3. Esquema del vaporizador de cortocircuito variable General Electric Tec7.

1. Entrada de gases al vaporizador.
2. Cámara de derivación.
3. Sistema de compensación de presión.
4. Cámara de vaporización.
5. Salida del FGF.
6. Dial de control de la concentración de sevoflurano.
7. Mecanismo de compensación de temperatura.

Uno de los circuitos se denomina *circuito o cámara de derivación*: la mayoría de la mezcla de gases que entra en el vaporizador lo atraviesa sin entrar en contacto con el agente anestésico.

En el otro circuito, también denominado *circuito de vaporización*, el resto de la mezcla de gases que entra en el vaporizador es dirigida hacia la denominada *cámara de vaporización*, que es donde se encuentra en equilibrio entre líquido y vapor el agente inhalatorio, de forma tal que

entra en contacto con el mismo y sus moléculas de vapor son arrastradas hacia la salida del vaporizador.

La concentración de vapor anestésico deseada se obtiene, en los vaporizadores de cortocircuito variable modernos, mediante la selección de la proporción de flujo de la mezcla de gases elegida que pasa por su cámara de vaporización.

A medida que el flujo de gas entra en el vaporizador, el ajuste del dial de control de la concentración determina el cociente de flujo a través de la cámara de derivación y a través de la cámara de vaporización. A través de la cámara de derivación pasa aproximadamente un 80% de la mezcla de gases.

En el caso de la vaporización de sevoflurano, la mezcla de gases canalizada hacia la cámara de vaporización que fluye sobre el líquido anestésico y se satura de vapor lo hace aproximadamente a una concentración de 20 vol%, que debe ser diluida para suministrar al paciente una concentración dentro del rango terapéutico. Esta dilución se consigue mediante la mezcla del flujo de gas que atraviesa la cámara de vaporización y la cámara de derivación a la salida del vaporizador, de manera que la concentración de saturación de sevoflurano del mismo es la fijada en el dial.

De esta manera, el flujo de gas que llega al paciente es la mezcla de la cantidad de gas proveniente de la cámara de vaporización y la proveniente de la cámara de derivación, que a través del ajuste en el dial del vaporizador proporciona una concentración predeterminada de vapor anestésico.⁴⁴

Uno de los mayores retos de ingeniería está relacionado con conseguir una concentración de agentes inhalatorios estable, e igual a la seleccionada en el dial de control, para cualquier concentración de agente inhalatorio y para cualquier flujo de gas fresco.

A este reto de ingeniería, se suma la necesidad de mantener una concentración de agente inhalatorio estable y similar a la fijada en el vaporizador frente al enfriamiento del agente inhalatorio en el interior del vaporizador, frente a los cambios de presión y frente a la composición de los gases.

2. 1. 3. Rendimiento

Lo ideal es que el rendimiento de un vaporizador sea constante independientemente de los factores que pueden influir en el mismo. Según la normativa europea, deben proporcionar una precisión del 20% sobre la concentración ajustada en el dial.

El rendimiento de un vaporizador de cortocircuito variable se ve afectado por diversos factores, como el flujo de gas fresco, la temperatura, la composición de la mezcla de gases o la presión retrógrada intermitente.

Todos estos factores se relacionan entre sí, por lo que no es sencillo predecir el rendimiento de los vaporizadores ni se debe confiar en que la concentración fijada en el dial es la suministrada a los pacientes.

De ahí la obligatoriedad de la monitorización de la concentración de agentes anestésicos que se suministra a los pacientes, y la recomendación

de la monitorización de la profundidad anestésica y del conocimiento de las características propias del modelo de estación de anestesia que se está utilizando.⁴⁵

2. 1. 3. 1. Flujo de gas fresco

El flujo de gas fresco (FGF) es la cantidad de gas que selecciona el anestesiólogo y llega al vaporizador para después ser introducido en el circuito anestésico. Es el principal factor que modifica el rendimiento de los vaporizadores.

En la figura 4 se puede apreciar la variación de la concentración de salida de sevoflurano frente a la fijada en el vaporizador según el flujo de gas fresco en el vaporizador Dräger Vapor 2000⁴² y en la figura 5 la del vaporizador General Electric Tec7.⁴³

En los vaporizadores modernos el rendimiento es similar en todo el rango de flujo de gas fresco cuando se seleccionan concentraciones de agente inhalatorio dentro del rango de 2 vol%.

Cuando se seleccionan concentraciones elevadas de sevoflurano en los vaporizadores, la concentración de salida de sevoflurano tiende a disminuir, debido a que la vaporización se produce a una velocidad inferior a la necesaria para tener disponible el suficiente número de moléculas disponibles para ser arrastradas fuera del vaporizador, a lo que se suma en enfriamiento derivado de la vaporización que acaba en una presión de vapor saturada inferior.

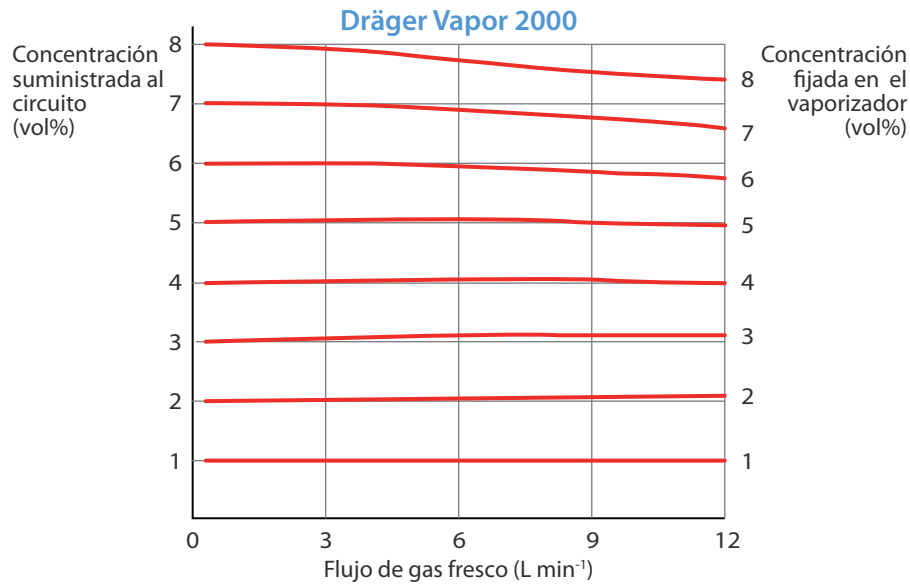


Figura 4. Concentración suministrada según el FGF. Dräger Vapor 2000. Dentro del rango de 2 vol%, el flujo de gas fresco tiene poco impacto en la concentración suministrada por el vaporizador. A medida que aumenta el FGF y la concentración fijada en el vaporizador, la concentración se salida de vaporizador disminuye. La disminución del FGF tiene poco impacto en la concentración suministrada al circuito incluso con concentraciones elevadas de sevoflurano.

Cuando se disminuye el FGF, si se seleccionan concentraciones altas de sevoflurano, la concentración de salida de sevoflurano tiende a aumentar. En los vaporizadores modernos, estos efectos son pequeños, en especial el aumento de la concentración de sevoflurano con FGF bajos. Como se puede apreciar en las figuras 3 y 4, este efecto es más notable en los vaporizadores General Electric Tec7 y mínimo en los Dräger Vapor 2000.

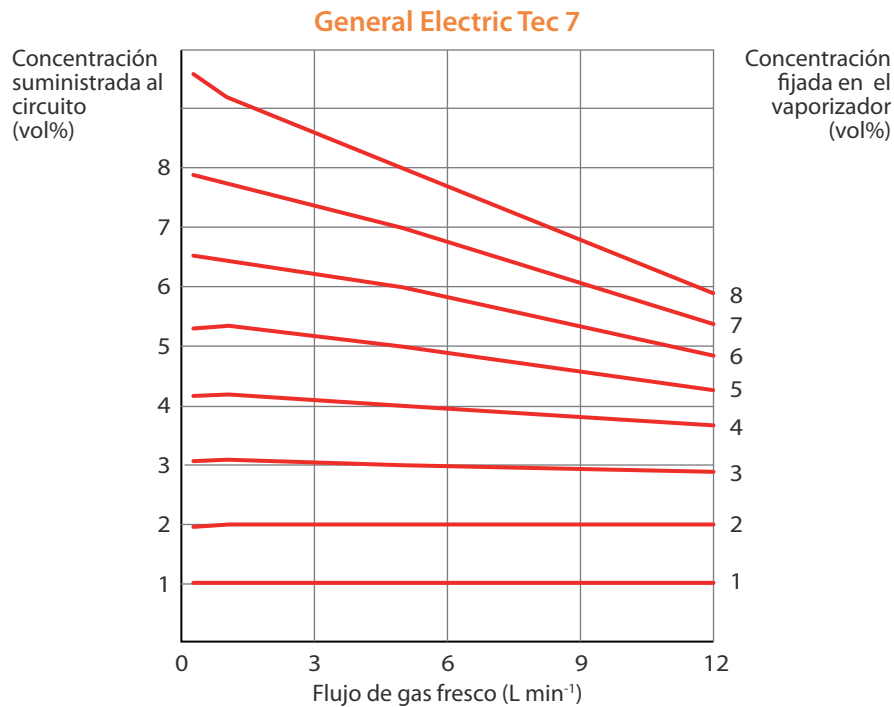


Figura 5. Concentración suministrada según el FGF. General Electric Tec7. Dentro del rango de 2 vol%, el flujo de gas fresco tiene poco impacto en la concentración suministrada por el vaporizador. A medida que aumenta el FGF y la concentración fijada en el vaporizador, la concentración se salida de vaporizador disminuye, mientras que con FGF bajos, por debajo de unos 5 L min⁻¹, la concentración de salida de sevoflurano es muy superior a la fijada en el vaporizador.

2. 1. 3. 2. *Temperatura*

En los vaporizadores actuales, la compensación de temperatura es prácticamente lineal dentro de un amplio rango de temperaturas. Como ya se ha visto, la cámara de vaporización se fabrica de cobre, por su alto calor

específico y su elevada conductividad térmica, con el fin de estabilizar la temperatura con el enfriamiento debido a la vaporización.

A pesar de ello, en ocasiones no resulta suficiente para compensar el enfriamiento debido a la vaporización y se necesita algún sistema de compensación de la temperatura. Este sistema consiste en un elemento de expansión en los vaporizadores Dräger Vapor 2000 (figura 2) o en una tira doble metálica de latón y cobre en los vaporizadores General Electric Tec7 (figura 3), que dirigen una mayor proporción de flujo de gas a través de la cámara de derivación a medida que aumenta la temperatura.

Cuando es un flujo de gas fresco alto y al mismo tiempo una concentración inspiratoria elevada, los mecanismos de compensación de temperatura pueden no ser suficientes, con el resultado del enfriamiento del anestésico y disminución del rendimiento, con una concentración de salida del vaporizador inferior a la seleccionada.

2. 1. 3. 3. Composición de la mezcla de gases

En la figura 6 se muestra el efecto que tiene la composición de la mezcla de gases sobre el rendimiento del vaporizador.

Cuando se utiliza óxido nitroso, la concentración suministrada tiende a ser menor a la fijada en el vaporizador. Cuando se utiliza oxígeno puro, la concentración suministrada es superior a la fijada en el vaporizador. Este efecto sucede también con varios flujos de gas fresco.⁴⁶

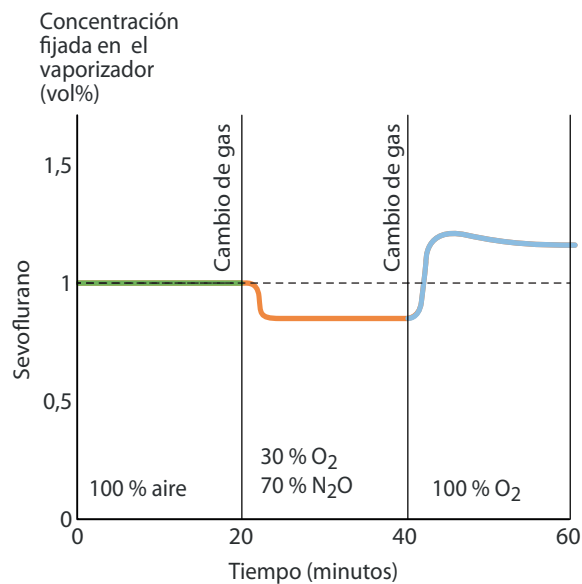


Figura 6. Composición de la mezcla de gases. Se muestra la variación en la composición de la concentración de sevoflurano en la salida del vaporizador según la composición de la mezcla de gases de la entrada. La composición de la mezcla con un 70% de óxido nítrico y un 30% produce una disminución de la concentración en la salida del vaporizador respecto a la fijada en el dial de control. El cambio en la composición de gases a oxígeno al 100% produce el efecto contrario.

2. 1. 3. 4. Presión retrógrada intermitente

También denominado efecto de bombeo, que consiste en el aumento en la concentración de salida de vapor anestésico debida a la presión retrógrada intermitente sobre la cámara de vaporización. En los vaporizadores actuales prácticamente no se produce.

2. 1. 4. Polución ambiental

Los efectos adversos de la exposición prolongada a vapores inhalatorios y gases anestésicos se investigan desde 1967. Se han descrito cuadros de hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y teratogenia, e incluso adicción al sevoflurano.⁴⁷ Afortunadamente, son necesarios muchos años de exposición

continuada a los vapores para que haya riesgo de sufrir tales problemas. Otros cuadros menos nocivos, si bien más frecuentes, como cefaleas o problemas de memoria y aprendizaje pueden ocurrir con exposiciones menos prolongadas.

Las investigaciones realizadas muestran que la inducción inhalatoria con mascarilla facial, el uso de tubo endotraqueales sin neumotaponamiento y el uso de dispositivos extragloticos pueden aumentar las concentraciones ambientales de estos fármacos.⁴⁸

Los niveles de sevoflurano en el aire ambiente en la proximidad de la boca del paciente, el área de mayor exposición, son de alrededor de 2 ppm. Su límite máximo tolerable en el aire ambiente de hasta 7 ppm. La mayoría de los estudios encuentran que dichas concentraciones no se alcanzan durante la realización de los actos anestésicos en nuestro medio, consideran por tanto seguro el uso del sevoflurano.⁴⁹

2. 2. Concentración alveolar mínima

La concentración alveolar mínima (CAM) es una medida de la potencia de un agente anestésico.⁵⁰ Se define como la mínima concentración alcanzada en el alveolo del paciente a una atmósfera de presión ambiental a la cual el 50% de los pacientes no se mueven frente a un estímulo nocivo. En adultos, la CAM de sevoflurano es de $1,71 \pm 0,07$ vol%, mientras que la concentración que elimina el movimiento en un 95% de los casos

(CAM_{95}) es de 2,07 vol%.⁵¹ La CAM varía con diversos factores como la edad, el peso, la temperatura, el estado del paciente y otros fármacos administrados. La concentración a la que se usa el sevoflurano de forma más habitual en la clínica es de 2 vol%.⁵²

La CAM relaciona la concentración de un agente halogenado en los alveolos, que es fácilmente medible, con la concentración cerebral y a su vez con la profundidad anestésica, y tiene poca variabilidad entre individuos de características similares. Al mismo tiempo, es una medida de la potencia de los agentes anestésicos inhalatorios.

El interés clínico de su conocimiento estriba que la concentración fijada será un reflejo de la concentración alcanzada en el cerebro del paciente,⁵³ de forma tal que al fijar una concentración en el vaporizador se dispone de un indicador de la profundidad anestésica. Se debe tener en cuenta que esto sucede en el equilibrio, pues la concentración fijada en el vaporizador debe equilibrarse con la cerebral, hecho que no es inmediato, y que suele necesitar varios minutos.

En un circuito anestésico ideal para anestesia inhalatoria, la concentración fijada en el vaporizador estaría disponible en la boca del paciente de forma inmediata, aunque esto en la realidad no sucede, pues el equilibrio depende del fármaco, del paciente, de los parámetros fijados en estación de anestesia y su arquitectura.

2. 3. Circuitos anestésicos

El circuito anestésico está definido como el conjunto de elementos que permite conducir una mezcla de gases procedentes del sistema de aporte de gases hasta el sistema respiratorio del paciente y evacuar los gases espirados, o bien recuperarlos para administrarlos de nuevo. Se utilizan circuitos circulares debido al ahorro de gases que suponen.⁵⁴

En una estación de anestesia, los gases y vapores anestésicos se seleccionan y mezclan con el fin de suministrar una concentración de los mismos fijada por el anestesiólogo responsable, quien también selecciona el flujo de gas fresco. Una vez mezclados los gases y vapores anestésicos, el flujo de gas fresco se introduce en el circuito anestésico.

En una estación de anestesia, se suele fijar el volumen tidal administrado al paciente y la frecuencia respiratoria, que determinan el valor del volumen minuto.

Es habitual, al realizar una ventilación mecánica controlada durante una anestesia general, la administración de un volumen minuto de entre aproximadamente 5 y 7 L min⁻¹.

La forma más habitual de obtener ese volumen minuto es mediante la utilización de un volumen tidal de entre 500 y 550 mL y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto. Tras fijar de forma inicial dichos parámetros ventilatorios, se suele modificar la frecuencia respiratoria con el fin de alcanzar un ETCO₂ dentro de la normalidad.

2. 3. 1. Componentes del circuito anestésico

El circuito anestésico se compone de ventilador, que puede ser una concertina, un pistón o un sistema de impulsión de gases y un circuito respiratorio, que incluye un sistema de absorción de anhídrido carbónico, que suele ser cal sodada, y un sistema de evacuación de gases de desecho. También dispone de dos válvulas, una inspiratoria y otra espiratoria, un sistema que impide la administración a los pacientes de una mezcla de gases hipóxica y un sistema de monitorización de la concentración inspiratoria de oxígeno. Sobre este esquema mínimo, se añade la monitorización necesaria para el cuidado de los pacientes, sistemas de seguridad, así como sistemas de alimentación ininterrumpida.³⁸

Cada fabricante, desarrolla su propia implementación sobre un esquema universal de una estación de anestesia, con características diferenciales que hacen únicos cada uno de los modelos de estación de anestesia, que están en constante evolución.

2. 4. Cinética de los gases en los circuitos anestésicos

2. 4. 1. Composición de los gases y vapores

El anestesiólogo selecciona el flujo de oxígeno, óxido nitroso y/o aire que se va a utilizar, cuya suma total constituye el flujo de gas fresco que se va a introducir en el circuito. Este flujo de gas fresco puede ser bajo,

desde 1 L min^{-1} o incluso menor⁵⁵ o muy elevado, de 12 L min^{-1} o más durante determinados periodos de tiempo.

Como ya se ha visto, en una estación de anestesia, parte de la mezcla de oxígeno, aire u óxido nitroso elegida por el anestesiólogo responsable atraviesa la cámara de vaporización, se satura de gas anestésico y se mezcla con el flujo de gas que no ha atravesado la cámara de vaporización, por lo que se obtiene una concentración conocida de vapor anestésico.

La composición de gases y vapores anestésicos presentes en el interior del circuito anestésico depende del flujo de gas fresco, de su composición y del volumen del circuito anestésico.

2. 4. 2. Modificación de la composición de gases y vapores

Tras fijar o cambiar la concentración de gases y vapores anestésicos, deberá transcurrir un tiempo hasta que la misma sea suministrada al paciente.

Así, el paciente no recibe inmediatamente la concentración marcada en el dial del vaporizador, sino que es necesario un periodo de equilibrio para que el FGF inyectado en el circuito anestésico se mezcle y homogenice con la composición de gases y vapores presentes en ese momento en el propio circuito anestésico.

Además, el circuito anestésico no es un sistema en el que, una vez alcanzado el equilibrio, la nueva composición de gases y vapores del circuito anestésico es suministrada al paciente, sino que al paciente se le va su-

ministrando una concentración variable de vapores y gases anestésicos hasta que se alcanza el equilibrio dentro del circuito.⁵ Esto implica que, dado el mismo FGF, la concentración fijada en el dial del vaporizador tardará más o menos tiempo en ser administrada al paciente según el tipo de circuito anestésico del que se trate.

En un acto anestésico, desde el punto de vista de los agentes inhalatorios, se pueden distinguir tres fases.

Una primera fase, de llenado del circuito con el agente inhalatorio elegido, incluye desde el momento en el que no hay ninguna concentración de agente hasta que se llega a la fase de meseta o fase estacionaria elegida.

Una segunda fase, de meseta o estacionaria, discurre a lo largo de la práctica totalidad del acto quirúrgico, salvo que se fije una concentración de agente inhalatorio distinto durante la misma, y se caracteriza por mantener una concentración de gases estable.

La tercera fase, de lavado del circuito anestésico, incluye el tiempo transcurrido desde que se decide cerrar el vaporizador hasta que desaparece el agente inhalatorio del paciente o hasta que éste despierta y se desconecta de la estación de anestesia.

2. 4. 2. 1. Métodos para acelerar el llenado

La fase de llenado, cuando se utiliza sevoflurano al 2%, se puede acelerar mediante dos técnicas no incompatibles entre sí. La primera de ellas es

el incremento del FGF hasta valores muy elevados durante un tiempo, hasta alcanzar la concentración deseada. La segunda es incrementar la concentración de sevoflurano fijada en el vaporizador hasta alcanzar la concentración deseada. Una tercera alternativa es la suma de ambos métodos.¹²

Estas técnicas no se pueden aplicar a la inducción anestésica inhalatoria, donde el método más utilizado y eficaz es la administración de sevoflurano a una concentración de 8 vol%, que es la máxima concentración que suelen poder suministrar los vaporizadores que más se usan en la actualidad, aunque hay ya vaporizadores electrónicos que pueden proporcionar una concentración de hasta 12 vol% de sevoflurano.

2. 4. 2. 2. *Métodos para acelerar el lavado*

El motivo principal para acelerar el lavado de los anestésicos inhalatorios es la reducción en el tiempo de despertar. Se han desarrollado varias estrategias, pero la más utilizada es el incremento del FGF.⁵⁶

Otras técnicas que se pueden utilizar para acelerar el lavado incluyen las técnicas de hiperventilación hipercápnica o isocápnica. La hiperventilación se consigue con el aumento de la frecuencia respiratoria sin modificación del volumen tidal, con el fin de aumentar el volumen minuto sin producir lesiones derivadas de la posible hiperinsuflación pulmonar.

La técnica de hiperventilación hipercápnica consiste en aumentar el FGF e hiperventilar a los pacientes tras el cierre del vaporizador, con el

fin de acelerar el lavado de gases y agentes anestésicos, tras hipoventilar a los pacientes con aumentos de su $p\text{CO}_2$ que pueden llegar a ser muy significativos.⁵⁷

La técnica de hiperventilación isocápnică consiste también en aumentar el FGF e hiperventilar a los pacientes, pero sin que haya disminución de su $p\text{CO}_2$.⁵⁸ La isocapnia se consigue mediante la administración de CO_2 a los pacientes durante el despertar.^{59,60} Se trata de una técnica no exenta de riesgos para los pacientes,⁶¹ que se abandonó en su momento y que podría resurgir.

Así pues, no parece recomendable el cambio del volumen minuto de los pacientes para acelerar el lavado de agentes inhalatorios, por lo que la alternativa para acelerar dicho tiempo pasa por aumentar el flujo de gas fresco.

En el caso de pacientes susceptibles de hipertermia maligna, el completo lavado de agentes inhalatorios del circuito anestésico es obligatorio⁶² y los métodos para preparar los respiradores para la hipertermia maligna son bien conocidos.⁶³⁻⁶⁷ Entre ellos, se han descrito diversas estrategias, desde dejar las estaciones de anestesia en funcionamiento durante periodos largos de tiempo, el uso de carbón activado,⁶⁸ la sustitución de partes del circuito respiratorio,⁶⁹ e incluso combinaciones de ambas.⁷⁰

2. 5. Constante de tiempo

En un circuito anestésico es deseable que el tiempo transcurrido entre la selección de la concentración del vapor anestésico suministrada por el vaporizador y su efectiva administración al paciente sea el menor posible.

Los circuitos anestésicos tienen un comportamiento, en cuanto a la cinética de gases y vapores anestésicos, característica. Este comportamiento consiste en un aumento o disminución de la concentración de un gas o vapor anestésico en su interior de forma exponencial creciente o decreciente, según se esté administrando un gas o vapor anestésico o bien se esté retirando del paciente y del circuito.⁷¹

La constante de tiempo se define como la relación entre volumen del circuito anestésico y el flujo de gas fresco introducido en el mismo⁷¹ (figura 7).

El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio entre la concentración proveniente de FGF introducida en el circuito anestésico y la concen-

$$\tau = \frac{V}{FGF}$$

τ	Constante de tiempo (min).
V	Volumen del circuito (L).
FGF	Flujo de gas fresco (L min ⁻¹).

Figura 7. Constante de tiempo. Se define como la relación entre el volumen del circuito y el flujo de gas fresco introducido en el mismo. Se mide en unidades de tiempo. min: minutos. L:litros. L min⁻¹: litros por minuto.

tración suministrada al paciente, depende del flujo de gas fresco que entre en el circuito anestésico y del volumen del propio circuito. De esta manera, a mayor volumen y a menor flujo de gas fresco, más tiempo será necesario para alcanzar dicho equilibrio.

Puesto que el volumen del circuito anestésico es constante para cada modelo de estación de anestesia, el tiempo que tarda en equilibrarse depende solamente del flujo de gas fresco suministrado al circuito anestésico.

2. 5. 1. Modelos exponenciales

En la figura 8 se muestran las ecuaciones que describen el comportamiento exponencial teórico, creciente o decreciente, de un gas o vapor anestésico dentro de un circuito anestésico con un determinado volumen.

[1]	$F_I = C_M \times e^{\left[-\frac{t}{\tau}\right]}$	τ Constante de tiempo (min).
		F_I Concentración inspiratoria (vol%).
		C_M Concentración de meseta (vol%).
[2]	$F_I = C_M \times \left(1 - e^{\left[-\frac{t}{\tau}\right]}\right)$	t Tiempo desde la apertura o cierre del vaporizador, y/o modificación de la composición de gases (s).

Figura 8. Modelos exponenciales. [1] Modelo exponencial decreciente. [2] Modelo exponencial creciente. Ambas ecuaciones describen el comportamiento teórico de los gases y vapores en el interior de un circuito anestésico. min: minutos. vol%: porcentaje del volumen. s: segundos.

Cuando transcurre el tiempo correspondiente a una constante de tiempo, de acuerdo con la resolución matemática de una ecuación exponencial, se habrá producido una variación de la concentración de vapor o de gas anestésico del 63,2% de la seleccionada. Con dos constantes de tiempo, la variación es del 86,5%, con tres del 95%, con cuatro del 98,2%, con cinco del 99,3% y con seis del 99,8%.

Aunque el cálculo de la constante de tiempo es sencillo, su valor no suele ser suministrado por los fabricantes de estaciones de anestesia, sino que se limitan a documentar el volumen interno del circuito. Es posible que esto sea debido a que los fabricantes son conocedores de que los gases introducidos en el circuito anestésico no se mezclan en el mismo de forma instantánea, sino que transcurre un tiempo hasta que se homogeniza la concentración de gases y vapores suministrados con los ya existentes en el propio circuito.

Además, esta homogenización se inicia en la parte del circuito anestésico donde se introduce el FGF. No está bien estudiada la relación entre el flujo de gas fresco y el volumen del circuito en el caso de que no se haya mezclado de forma instantánea todo el flujo de gas fresco en el circuito del anestésico del paciente.

Esta situación tiene una trascendencia clínica importante, pues si se inicia un acto anestésico y se confía en que se va a tener una profundidad anestésica adecuada por el mero hecho de haber fijado una concentración de agente inhalatorio en el dial del vaporizador, se puede producir un despertar intraoperatorio.

Suponer que la concentración del vapor se va a suministrar al paciente de forma más o menos inmediata puede conducir a una infradosificación. Esta situación se puede evitar, de forma sencilla, mediante la monitorización de la concentración inspiratoria del agente anestésico medida en la boca del propio paciente y una alarma que advierta de su baja concentración, aunque no es habitual que esta alarma sea fijada en la práctica clínica diaria. De esta manera, entre varias estaciones de anestesia y de forma empírica, se han observado grandes diferencias entre el tiempo transcurrido desde que se fija una concentración de agente inhalatorio en el vaporizador y que esta sea detectada en la boca del paciente.⁷²

2. 5. 2. Equilibrio de un vapor anestésico

Debido a que los fabricantes son conocedores de la falta de homogenización instantánea del flujo de gas fresco con el gas contenido en el circuito anestésico, recurren a sistemas en los que se intenta que dicho equilibrio sea lo más rápido posible, habitualmente con diseños más o menos ingeniosos de los circuitos.

En unos casos, el flujo de gas fresco es suministrado prácticamente en la rama inspiratoria del circuito anestésico. Otros utilizan circuitos anestésicos de muy bajo volumen, turbinas que homogenizan la mezcla o inyectores del FGF al propio circuito.⁷³ Cada fabricante sostiene que su sistema es el más rápido, aunque todavía no se ha descrito un sistema estándar para realizar comparaciones, por lo que la interpretación de las existentes resulta compleja.⁷¹

Diversas estaciones de anestesia cuentan con circuitos anestésicos con volúmenes relativamente elevados, de entre 6 y 8 litros, con constantes de tiempo teóricas de entre 1 y 1,3 minutos para un FGF de 6 L min^{-1} . De esta manera, sería necesario que transcurrieran entre cuatro y cinco minutos para poder cambiar la concentración de gases del circuito. En realidad, se ha observado que el tiempo que se necesita para cambiar dicha concentración es menor.⁷⁴

Así pues, parece que para un determinado FGF, el volumen en el que se distribuye el mismo no es el total del volumen del circuito de la máquina de anestesia cuando la misma está en funcionamiento, sino una parte del mismo. Es decir, hay un volumen del circuito anestésico en el que, de forma aparente, se distribuye el FGF y que es el que constituye la mayor parte del volumen tidal suministrado al paciente en cada ciclo de ventilación mecánica controlada. Este *volumen aparente* no se ha encontrado bien descrito en la literatura científica.⁷²

Este volumen aparente es diferente para cada FGF, y depende del volumen tidal y de la frecuencia respiratoria fijada en el modo de ventilación mecánica controlada, que en última instancia reflejan el volumen minuto suministrado al paciente.

De esta manera, se puede encontrar la constante de tiempo que corresponde a cada uno de los FGF de cada circuito anestésico, para un volumen tidal y frecuencia respiratoria determinados, a partir de la monitorización de la concentración espiratoria de un agente inhalatorio utilizado como trazador, de forma tal que se puede deducir el volumen

real, dentro del circuito anestésico, en el que se ha homogeneizado el FGF. Esta constante de tiempo, que depende del volumen aparente, tampoco se ha encontrado descrita en la literatura científica.

2. 6. Arquitectura de los circuitos anestésicos

Hay una gran variedad de modelos de circuitos anestésicos, cada uno con distinta configuración de sus componentes. Sabemos que los cambios en la composición de los gases en el interior de los circuitos respiratorios se puede acelerar mediante el incremento del flujo de gas fresco, pero la localización de los componentes dentro del mismo también afecta a la velocidad de este equilibrio.⁷⁵

El circuito respiratorio de la estación de anestesia Avance está compuesto de un circuito circular, movido por una concertina y con la entrada del flujo de gas fresco entre la válvula inspiratoria y el paciente.³⁹ El circuito respiratorio de la estación de anestesia Fabius está compuesto por un circuito circular, movido por un pistón y con la entrada del flujo de gas fresco entre el recipiente de cal sodada y la válvula inspiratoria.⁴⁰ Esta diferencia de arquitectura hace que en el caso del Avance el total del flujo de gas fresco, si es suficientemente elevado, esté inmediatamente disponible para su entrega al paciente, mientras que en el caso del Fabius sufre una mezcla mayor dentro del circuito. En la figura 10 se muestra un esquema de la arquitectura del circuito Avance y en la figura 11 la del circuito Fabius GS.

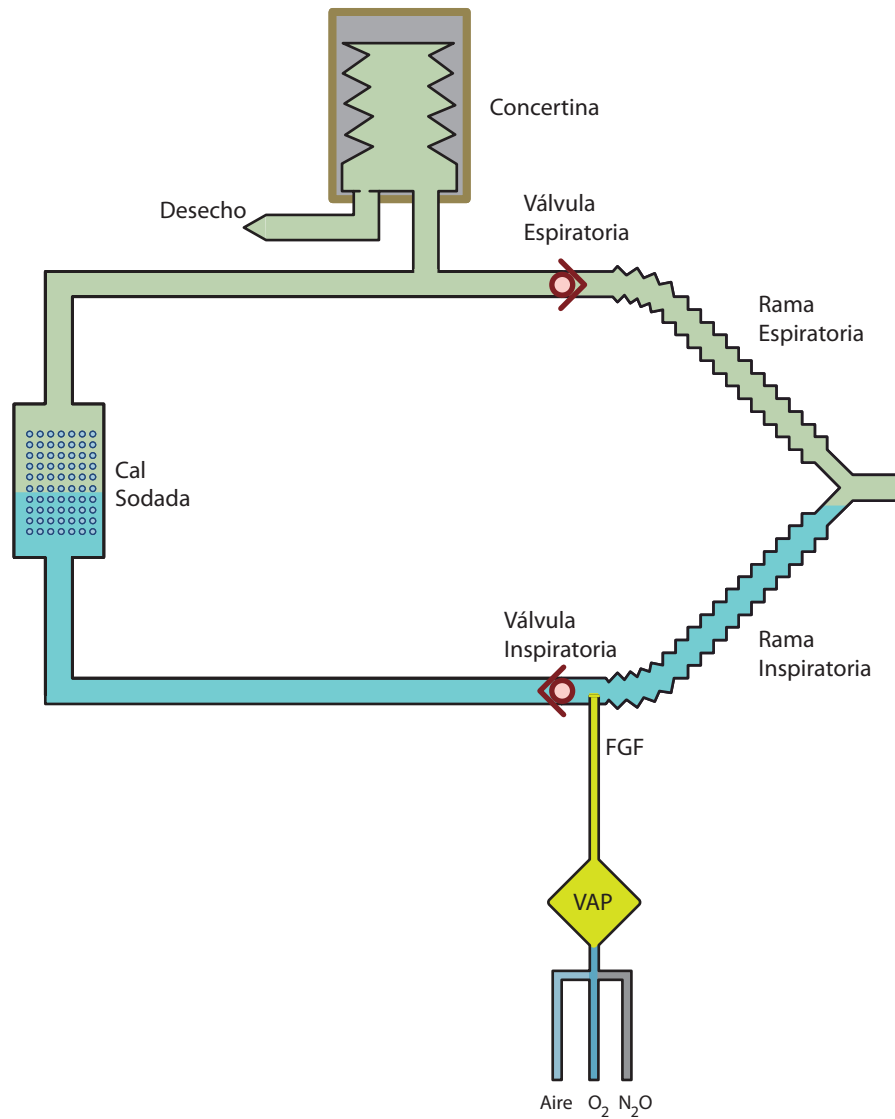


Figura 9. Circuito General Electric Avance. Esquema del circuito respiratorio. La mezcla de gases seleccionada entra en el vaporizador (VAP) y se introduce en el circuito proximal a la válvula inspiratoria. La composición de gases de la rama inspiratoria es la que se suministra al paciente en primer lugar.

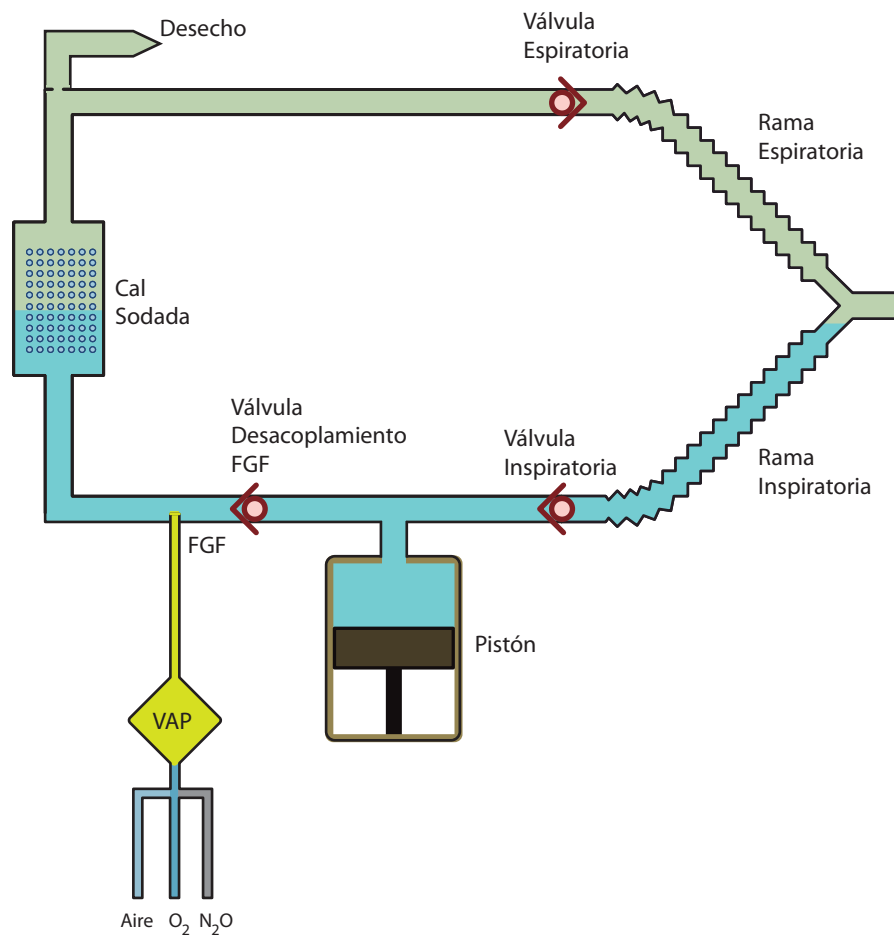


Figura 10. Circuito Dräger Fabius GS. Esquema simplificado del circuito respiratorio. La mezcla de gases seleccionada entra en el vaporizador (VAP) y se introduce en el circuito distal a la válvula de desacoplamiento. El FGF se dirige hacia el depósito de cal sodada durante la espiración, y hacia el pistón durante la inspiración. La composición de los gases suministrados al paciente es la que se encuentra en la rama inspiratoria y parte de la que se encuentra en el depósito de cal sodada. Puesto que durante la espiración la composición de gases de la rama inspiratoria no cambia, este circuito será más lento que el Avance.

En ambos circuitos, cuando la concertina o el pistón mueven su contenido, lo primero que se suministra al paciente es el contenido de la rama inspiratoria. En inspiración, la válvula inspiratoria se abre y la válvula espiratoria permanece cerrada. Durante la espiración, la válvula inspiratoria se cierra y la válvula espiratoria se abre. El FGF se introduce dentro del circuito tanto en la fase de inspiración como la de espiración. La mezcla de gases administrada al paciente es el resultado de la mezcla de los gases espiratorios y del gas fresco. A medida que se incrementa el FGF, en la composición de gases tendrá cada vez más peso el gas fresco. Con FGF muy elevados, los circuitos circulares se pueden comportar como circuitos abiertos.

En el caso del circuito de la estación de anestesia Avance, la mezcla de gases se introduce en el circuito proximal a la válvula inspiratoria tanto en inspiración como en espiración. De esta manera, la composición de gases de la rama inspiratoria es similar a la del FGF en ella introducido, siempre que el FGF sea lo suficientemente elevado. En el caso de los circuitos anestésicos Avance, estos se pueden llegar a comportar como circuitos abiertos dado un FGF suficiente.

El circuito de la estación de anestesia Fabius incorpora una válvula de desacoplamiento de FGF con el fin de evitar variaciones en la presión inspiratoria de los gases, que se abre y se cierra junto a la válvula inspiratoria. Esto hace que durante la inspiración el FGF se dirija hacia el depósito de cal sodada, donde se mezcla con los gases espiratorios. Es necesario

un FGF mucho más elevado que en el circuito Avance para que este se comporte como un circuito abierto, en caso de que esto sea posible.

2.7. Simulación

La simulación en anestesiología ha demostrado una utilidad creciente.⁷⁶ Tiene su papel principal en la seguridad de los pacientes,⁷⁷ pero también puede ayudar a mantener o mejorar las competencias de los profesionales,⁷⁸ e incluso evaluarlas.⁷⁹

Se han propuesto modelos farmacocinéticos para describir la cinética de los anestésicos inhalatorios en los pacientes, pero se ha realizado sin tener en cuenta su cinética en las propias estaciones de anestesia, por lo que los resultados de las simulaciones no reflejan la cinética dentro de los circuitos,⁸⁰⁻⁸² además de que utilizar los resultados de las simulaciones para sacar conclusiones en la clínica puede llevar a errores.⁸³

Por otra parte, no se ha encontrado ninguna aplicación comercial de simulación de estaciones de anestesia que tenga en cuenta la variabilidad de la constante de tiempo según la variación del volumen aparente de distribución dentro del circuito anestésico ni según el flujo de gas fresco. Es interesante conocer la variación de la constante de tiempo según el FGF, el volumen tidal y la frecuencia respiratoria en los circuitos anestésicos con el fin de poder desarrollar un software de simulación más preciso. Uno de los programas informáticos más conocidos y utilizados

de simulación de estaciones de anestesia (GasMan®, <http://www.gas-manweb.com>), no tiene en cuenta la cinética de los agentes inhalatorios en el respirador, y supone que la dosis fijada en el vaporizador se refleja de forma inmediata en la boca del paciente, lo cual puede llevar a errores en la interpretación de los resultados de sus simulaciones.^{83,84} A pesar de ello, permite introducir de forma manual el volumen del circuito anestésico y mejorar así su precisión. Si se incorporara la cinética de los gases en los circuitos anestésicos a los programas de simulación, se podría mejorar la utilidad de los modelos utilizados en la actualidad.

2. 8. Inteligencia artificial y *machine learning*

En términos sencillos el machine learning o aprendizaje automático se puede decir que tiene como fin que los sistemas informáticos aprendan, que mejoren sus resultados con la experiencia. La inteligencia artificial se podría considerar como la simulación de inteligencia humana por parte de las máquinas, una disciplina que trata de crear sistemas capaces de aprender de experiencia. Un sistema de inteligencia artificial debe ser capaz de analizar grandes cantidades de datos, identificar patrones y formular predicciones de forma automática.

Aplicado a las estaciones de anestesia, el interés de la inteligencia artificial está, sobre todo, en su capacidad para el análisis predictivo a partir de utilizar una cantidad determinada de variables que se combinan con

resultados obtenidos con anterioridad, y así poder predecir uno o varios eventos.

Referido a la cinética de los agentes inhalatorios, no solamente es importante saber qué concentración de anestésico inhalatorio hay en la boca del paciente o en su cerebro en un momento dado, sino también poder predecir qué concentración habrá con el tiempo, con el fin de mantener un acto anestésico estable, evitar las dosis inadecuadas o predecir el momento del despertar.⁸³

De esta manera, podría haber un sistema que recogiera, paciente tras paciente, los datos de la cinética de los agentes inhalatorios en una estación de anestesia durante un tiempo, meses con toda probabilidad. Se podría introducir en el sistema, para cada uno de los pacientes, el evento o los eventos que se desean predecir, como puede ser el momento en el que se despierta al final del acto anestésico. Se podrían así generar modelos predictivos cada vez más fiables. Esta aproximación requiere una gran cantidad de datos que se deben analizar de forma automatizada para generar un modelo.⁸⁵ Un primer paso para esto puede ser el modelado de las ecuaciones que describen la cinética de los agentes inhalatorios.

3. Hipótesis de trabajo y objetivos

3. 1. Hipótesis de trabajo

El tiempo en que la concentración inspiratoria de un vapor anestésico alcanza el valor de la concentración suministrada por el vaporizador sigue un modelo exponencial creciente o decreciente, según se esté en la fase de llenado o de lavado del circuito anestésico.

Este tiempo se rige por la constante de tiempo, que expresa la relación entre el flujo de gas fresco y el volumen físico del circuito anestésico, aunque parte del supuesto de que la mezcla de gases se produce de forma instantánea dentro del circuito anestésico.

El tiempo que se tarda en alcanzar la concentración de gases o vapores anestésicos fijada en el vaporizador de una estación de anestesia y la que se puede medir en la boca del paciente no se corresponde con la teórica calculada a partir del valor del volumen interno de los circuitos anestésicos.

Encontrar un modelo farmacocinético de la velocidad del cambio en la concentración de vapores anestésicos en las propias estaciones de anestesia podría mejorar la precisión de los programas de simulación así como mejorar el cuidado de los pacientes.

Se parte de la hipótesis de que el aumento del flujo de gas fresco es capaz de disminuir el tiempo de llenado o de lavado de un circuito anestésico, y de que el flujo de gas fresco introducido dentro del circuito anestésico no se mezcla de forma instantánea en todo el volumen del mismo,⁸⁶ sino con una parte, que además depende de la arquitectura de cada estación de anestesia.⁸⁷

También se hipotetiza que dicha arquitectura condiciona que la cinética de los gases en su interior siga un modelo mono o bifásico tanto de llenado como de lavado.⁸⁸ De esta manera, las estaciones de anestesia Dräger Fabius podrían tardar más tiempo en llenar y lavar el circuito anestésico cuando se suministra sevoflurano al 2%, al mismo tiempo que podrían tardar más tiempo en ser capaces de cebar el circuito con sevoflurano al 8% antes de una inducción anestésica inhalatoria, frente a las estaciones de anestesia General Electric Avance.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo general

- Comparar la cinética del sevoflurano al 2% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius, tanto en la fase de llenado como de vaciado, encontrar un modelo farmacocinético para la misma y determinar su utilidad.
- Comparar la cinética del sevoflurano al 8% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius para el cebado del circuito.

3.2.2. Objetivos específicos

- Comparar los tiempos de llenado de sevoflurano al 2% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius para los flujos de gas fresco de 3 L min^{-1} , 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} .
- Comparar los tiempos de vaciado de sevoflurano al 2% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius para los flujos de gas fresco de 3 L min^{-1} , 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} .
- Determinar cuál es el flujo de gas fresco ideal para el llenado de sevoflurano al 2% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius de entre los flujos de gas fresco de 3 L min^{-1} , 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} .

- Determinar cuál es el flujo de gas fresco ideal para el lavado de sevoflurano al 2% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius de entre los flujos de gas fresco de 3 L min⁻¹, 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹.
- Encontrar un modelo farmacocinético de llenado y vaciado de sevoflurano al 2% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius para los flujos de gas fresco de 3 L min⁻¹, 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹.
- Determinar la validez y utilidad de los modelos farmacocinéticos encontrados.
- Comparar los tiempos de cebado del circuito anestésico con sevoflurano al 8% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius para los flujos de gas fresco de 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹.
- Determinar cuál es el flujo de gas fresco ideal para el cebado del circuito anestésico con sevoflurano al 8% entre las estaciones de anestesia General Electric Avance y Dräger Fabius de entre los flujos de gas fresco de 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹ para la realización de una inducción anestésica inhalatoria.

4. Metodología

4. 1. Material

- Ordenador personal PC compatible.
- Cable interfaz RS-232 a USB estándar, Conceptronics, España)
- Monitor Cardiocap s/5[°], que dispone del analizador de gases anestésicos General Electric TPX gas analyser[°], General Electric, Helsinki, Finlandia.
- Kit de calibración de gases anestésicos, que consiste en una bomba con gas de calibración, un regulador, un adaptador y un medidor de flujo. General Electric, Helsinki, Finlandia.
- Software de captura de datos en formato digital desde el monitor Cardiocap S/5[°]. iCollect[°], Helsinki, Finlandia. Número de serie: SJF15384205WA.
- Hoja de cálculo Microsoft Excel 2016[°], Microsoft, España.

- Paquete estadístico para modelado de curvas GraphPad Prism 8.0.1®, GraphPad, Prism. Estados Unidos.
- Paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23®. IBM, España.
- Paquete estadístico GrapPad 8.1 (GraphPad, California, Estados Unidos)
- Tres estaciones de anestesia General Electric Avance®. General Electric, Helsinki, Finlandia. Números de serie: AMXT00216, AMXG01135, AMXP04319.
- Tres estaciones de anestesia Dräger Fabius GS®, Drägerwerk AG&CO.KGaA, Alemania. Números de serie: ASKA-0160, ASKA-0163 y ASKA-0165.
- Tres vaporizadores calibrados de sevoflurano Dräger Vapor 2000®, Drägerwerk AG&CO.KGaA, Alemania. Números de serie: ASKFC-0372, ASFC-0734, ASFC-1349.
- Tres vaporizadores calibrados de sevoflurano Tec7®, General Electric, Helsinki, Finlandia. Números de serie: BOJUC07739; BOJC04848 y BOJC06678.
- Circuito de paciente estándar desechables: tubuladura de 1,6 metros de longitud con codo, Intersurgical Ltd®, Intersurgical España.
- Filtro con boquilla para toma de gases estándar desechable, Intersurgical Ltd®, Intersurgical, España.

- Pulmón artificial General Electric Mock Lung®, General Electric, Helsinki, Finlandia.
- Filtro quirúrgico estándar de tamaño adulto con boquilla para toma de muestras de gases desde el circuito anestésico, Intersurgical Ltd®, Intersurgical España.

4.2. Métodos

El presente estudio consta de dos partes en las que se compararon las estaciones de anestesia Avance frente a las Fabius, tanto entre ambas como dentro de cada una de ellas, para los distintos flujos de gas fresco estudiados.

Tras la obtención del permiso correspondiente (anexo 1), en la primera parte se estudió *in vitro* la cinética del sevoflurano al 2% tanto en el llenado como en el vaciado del circuito anestésico, y se propuso un modelo farmacocinético para la misma. En la segunda parte, se estudió *in vitro* la cinética del cebado del circuito anestésico con sevoflurano al 8%.

Antes de cada sesión de captura de datos, se realizaron las rutinas de autocomprobación de las estaciones de anestesia según las recomendaciones de los fabricantes. Los vaporizadores fueron calibrados según las recomendaciones del fabricante.

4. 2. 1. Flujos de gas fresco

Se proyectó el estudio de cuatro flujos de gas fresco diferentes para el estudio de los parámetros de llenado y lavado de sevoflurano al 2%: 3 L min⁻¹, 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹. Se eligieron los FGF de 3 L min⁻¹ como representantes de una técnica anestésica de bajos flujos. Los FGF de 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹ se eligieron como representantes de una técnica anestésica de alto flujo y como representantes de las técnicas habituales para el inicio y el final del acto anestésico, cuando se necesita un llenado o lavado rápidos de sevoflurano, y se utiliza la técnica de incrementar el FGF con el fin de acelerar el llenado o el lavado de agente anestésico.

Para el estudio de los parámetros de llenado al 8% se proyectó el estudio de tres flujos de gas fresco distintos: 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹, seleccionados como representantes del FGF a utilizar para el cebado del circuito anestésico para una técnica de inducción inhalatoria en adultos.

4. 2. 2. Conexión del sistema de análisis de gases

Con todos ellos se siguió el mismo procedimiento. Tras la realización de la comprobación estándar de la estación de anestesia, se conectó a un pulmón artificial de 1L de capacidad mediante un circuito de paciente estándar desechable, al que se le había acoplado un filtro con una boquilla para la toma de gases del circuito. Al mismo tiempo, se conectó dicha toma a un analizador de gases mediante un tubo de conexión estándar de 3 metros de longitud y 2 mm de diámetro.

4. 2. 3. Medición de la concentración de vapor anestésico

Para la medición de la concentración de vapor anestésico en el circuito anestésico se utilizó un monitor con un analizador de gases que realiza las determinaciones mediante espectrofotometría de infrarrojos no dispersiva.

El monitor toma una muestra continua desde el circuito anestésico, mediante un tubo de 2 mm de diámetro, de $200 \pm 20 \text{ mL min}^{-1}$. El tiempo de retardo entre la muestra y el análisis es de 2,5 segundos. El tiempo de calentamiento del monitor para proporcionar medias precisas de agente anestésico es de 5 minutos.

El monitor presenta una resolución de dos decimales, con una precisión de $\pm 0.15 \text{ vol\%}$. Cuando la concentración de sevoflurano está por debajo de $0,1 \text{ vol\%}$, se muestra como una concentración de $0,0 \text{ vol\%}$.

Aunque el fabricante recomienda la calibración del monitor de gases y agentes anestésicos cada seis meses, para el presente estudio se realizó la calibración antes de cada sesión de recogida de datos.

Para la calibración del monitor, se siguieron las instrucciones del fabricante: encendido del monitor durante al menos 30 minutos, conexión de la botella de gas de calibración al monitor e inicio del procedimiento.

4. 2. 4. Procedimiento inicial

Con el vaporizador relleno al máximo permisible y cerrado, se inició una ventilación mecánica controlada, con un volumen tidal de 500 mL y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, con una fracción inspiratoria de oxígeno en aire al 50%, que se traduce en un volumen minuto de 6 litros, que coincide con uno de los FGF estudiados. El flujo de gas fresco se fue modificando con el fin de obtener las curvas de llenado lavado de sevoflurano con los diferentes flujos de gas fresco a estudio.

Se conectó el puerto de salida RS-232 del monitor de gases a un ordenador portátil PC compatible a un puerto USB mediante un convertidor de RS-232 a USB, tras lo que se inició la visualización de los parámetros a analizar en dicho ordenador.

Una vez iniciada la visualización de los datos del monitor en la pantalla del ordenador, se comprobó que hubiera una ausencia lecturas de sevoflurano y se comprobó la ausencia de fugas en el circuito mediante la comprobación de que el volumen tidal inspiratorio y el espiratorio fueran similares, con una diferencia menor a 30 mL.

En caso de que hubiera alguna lectura positiva de sevoflurano en el circuito anestésico, se procedería a mantener la ventilación mecánica controlada el tiempo suficiente hasta obtener una lectura de sevoflurano del 0,00% continua durante al menos cinco minutos.

4. 2. 5. Parámetros capturados y analizados

Se procedió a la captura y análisis de los siguientes parámetros:

- Concentración inspiratoria de sevoflurano, cada segundo.
- Tiempo (hora, minuto y segundo).
- Momento de apertura o cierre del vaporizador (hora, minuto y segundo).

4. 2. 6. Procedimiento de captura de datos

Tras la realización del procedimiento inicial, comenzó el registro en ordenador de los parámetros capturados del monitor, se procedió al registro de la hora, minuto y segundo de la apertura del vaporizador al 2% o al 8%, hasta alcanzarse la concentración meseta de sevoflurano, definida como la obtención de una variación menor al 0,15 vol% en la concentración medida durante al menos treinta segundos.

Con la concentración meseta de sevoflurano inspiratoria estable se procedió a cerrar el vaporizador, registrar el momento del cierre (hora, minuto y segundo), al tiempo que se mantuvo la captura de datos cada segundo hasta que la concentración inspiratoria de gas trazador fuera cero.

Este procedimiento se realizó para cada uno de los diferentes flujos de gas fresco a estudio.

4. 2. 7. Ciclos de llenado y vaciado de sevoflurano

Entre cada uno de los ciclos de llenado y vaciado de sevoflurano en la misma estación de anestesia y para cada uno de los flujos de gas fresco estudiados, con el fin de minimizar el enfriamiento del vaporizador de sevoflurano, se procedía a rellenar el mismo hasta su máxima capacidad, así como a esperar al menos cinco minutos en el caso de utilizar sevoflurano al 2% o veinte minutos en caso de utilizar sevoflurano al 8%.

En cada ocasión en la que era necesario cambiar el flujo de gas fresco para proceder a otros cinco ciclos de llenado y vaciado de sevoflurano, se esperaba al menos una hora con el fin de minimizar el enfriamiento de los vaporizadores.

4. 2. 8. Modelos farmacocinéticos

Se proyectó la obtención de un total de quince curvas de llenado y quince de vaciado de sevoflurano al 2% para cada flujo de gas fresco y modelo de respirador, así como quince curvas de llenado de sevoflurano al 8% para cada flujo de gas fresco y modelo de respirador.

Puesto que hay un retraso entre la apertura o cierre del vaporizador y la detección de sevoflurano, cada modelo farmacocinético puede comprender dos o tres partes. La primera de ellas incluye desde la apertura del vaporizador o su cierre y el inicio de la curva ascendente o descendente, y donde los valores de sevoflurano son de cero para el llenado o la propia concentración de meseta en el lavado. La segunda parte es la curva en

sí misma, que acaba en el valor de meseta. La tercera parte solamente se da en el lavado, se corresponde con la observación de un valor de sevoflurano de 0,0 vol% en el instrumento de medida, y se debe a que el monitor empleado muestra 0,0 vol% cuando la concentración real cae por debajo de 0,15 vol%.

Se procedió a la comparación de dos modelos de curvas exponenciales, uno monocompartmental y otro bicompartimental, tanto de llenado (figura 11) como de vaciado (figura 12).

<p>$Si t < t_i: F_I = 0$</p> <p>$Si t \geq t_i:$</p> <p>Modelo monocompartmental</p> $F_I = C_M \times \left(1 - e^{\left[-\frac{1}{\tau} \times (t - t_i)\right]}\right)$ <p>Modelo bicompartimental</p> $F_I = C_R \times \left(1 - e^{\left[-\frac{1}{\tau_r} \times t\right]}\right) + C_L \times \left(1 - e^{\left[-\frac{1}{\tau_l} \times t\right]}\right)$ $C_R = C_M \times P_r \times 0,01$ $C_L = C_M \times (100 - P_r) \times 0,01$	<p>t Tiempo desde la apertura del vaporizador (s).</p> <p>t_i Tiempo de inicio de la curva (s).</p> <p>F_I Concentración inspiratoria de sevoflurano (vol%).</p> <p>C_M Concentración de sevoflurano en la meseta (vol%).</p> <p>τ Constante de tiempo (s).</p> <p>C_R Compartimento rápido.</p> <p>C_L Compartimento lento.</p> <p>τ_r Constante de tiempo del compartimento rápido (s).</p> <p>τ_l Constante de tiempo del compartimento lento (s).</p> <p>P_r Porcentaje del compartimento rápido.</p>
--	--

Figura 11. Modelo de llenado de sevoflurano. Cuando el tiempo desde la apertura del vaporizador es inferior al tiempo de inicio de la curva, el valor de la concentración inspiratoria es de cero. A partir de ese momento, se selecciona un modelo mono o bicompartimental según el que mejor se ajuste a los datos obtenidos.

<p>$Si t < t_i: F_I = C_M$</p> <p>$Si t \geq t_f: F_I = 0$</p> <p>Modelo monocompartimental</p> $F_I = C_M \times e^{\left[-\frac{1}{\tau} \times (t-t_i)\right]}$ <p>Modelo bicompartimental</p> $F_I = C_R \times e^{\left[-\frac{1}{\tau_r} \times t\right]} + C_L \times e^{\left[-\frac{1}{\tau_l} \times t\right]}$ $C_R = C_0 \times P_r \times 0,01$ $C_L = C_0 \times (100 - P_r) \times 0,01$	<p>t Tiempo desde el cierre del vaporizador (s).</p> <p>t_i Tiempo de inicio de la curva (s).</p> <p>F_I Concentración inspiratoria de sevoflurano (vol%).</p> <p>t_f Tiempo de final de la curva (s).</p> <p>C_M Concentración de sevoflurano en la meseta de lavado (vol%).</p> <p>τ Constante de tiempo (s).</p> <p>C_R Compartimento rápido.</p> <p>C_L Compartimento lento.</p> <p>τ_r Constante de tiempo del compartimento rápido (s).</p> <p>τ_l Constante de tiempo del compartimento lento (s).</p> <p>C_0 Factor de corrección (vol%)</p> <p>P_r Porcentaje del compartimento rápido.</p>
--	---

Figura 12. Modelo de lavado de sevoflurano. Cuando el tiempo desde el cierre del vaporizador es inferior al tiempo de inicio de la curva, el valor de la concentración inspiratoria es el valor de meseta. Cuando el tiempo es superior al tiempo de finalización de la curva, el valor de la concentración inspiratoria es cero. Entre el tiempo de inicio y el de fin de la curva, se selecciona un modelo mono o bicompartimental según el que mejor se ajuste a los datos obtenidos.

Se eligió el modelo más sencillo que ajustara los datos de la curva en más de un 80% y se procedió a la comprobación de la bondad del ajuste.⁸⁹ En caso de que el modelo no pudiera explicar bien los datos originales, se optó por el modelo menos sencillo y se comprobó el ajuste a los datos originales. La aplicación de modelado farmacocinético no puede determinar la concentración meseta de lavado de sevoflurano en el modelo bifásico.

Para evaluar la capacidad del modelo para explicar los datos originales, se eligieron, por ser los que mayor utilidad clínica puede tener, los siguientes parámetros: la concentración de meseta de llenado y de lavado, el tiempo de llenado del 95%, el tiempo de meseta, así como el tiempo de lavado. No se comprobó la capacidad de explicar la concentración de meseta de lavado en el modelo bifásico por las limitaciones técnicas del software utilizado.

Se consideró un modelo farmacocinético válido si era capaz de explicar los tiempos de llenado o vaciado, así como la concentración de meseta. Se consideró un modelo farmacocinético como válido con restricciones si era capaz de explicar los tiempos de llenado o vaciado, pero no la concentración de meseta. Se consideró el modelo como no válido si no era capaz de explicar los tiempos de llenado o de vaciado. Se consideró que el modelo podía explicar el parámetro observado si no se encontraban diferencias estadísticamente significativas entre el parámetro observado y el obtenido a partir del modelo o si estas diferencias eran menores a 45 segundos.

Puesto que la constante de tiempo es igual al volumen del circuito dividido entre el flujo de gas fresco, para conocer el volumen del circuito que interviene en la composición de gases suministrada, y dado que la constante de tiempo y el FGF son conocidos, se puede calcular el volumen aparente a partir de los parámetros estimados del modelo, mediante la multiplicación de la constante de tiempo por el flujo de gas fresco.

4. 2. 9. Variables

4. 2. 9. 1. Sevoflurano al 2%

- **Tiempo de llenado al 95%.** Variable principal. Se definió como el tiempo hasta obtener un 95% de la concentración meseta de sevoflurano desde la apertura del vaporizador con cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.
- **Tiempo de meseta.** Se definió como el tiempo hasta obtener la concentración de meseta de sevoflurano desde la apertura del vaporizador con cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.
- **Tiempo inicial sin lecturas.** Se definió como el tiempo transcurrido desde la apertura del vaporizador con sevoflurano y la primera lectura de agente anestésico en el monitor.
- **Concentración meseta de la fase de llenado.** Se definió como la concentración de sevoflurano obtenida en la fase de meseta tras abrir el vaporizador para cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.
- **Concentración meseta de la fase de lavado.** Se definió como la concentración obtenida de sevoflurano en el momento de cerrar el vaporizador después de una fase de meseta para cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.
- **Tiempo de lavado.** Se definió como el tiempo hasta obtener una concentración de sevoflurano del 0 vol% después de cerrar

el vaporizador tras una fase de meseta con cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.

- **Tiempo de lavado del 5%.** Se definió como el tiempo hasta obtener una concentración de sevoflurano del 5% de la concentración meseta tras el cierre del vaporizador tras una fase de meseta con cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.

4. 2. 9. 2. *Sevoflurano al 8%*

- **Tiempo de meseta.** Se definió como el tiempo hasta obtener la concentración máxima en la fase de meseta de sevoflurano desde la apertura del vaporizador a una concentración de sevoflurano con cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.
- **Concentración meseta.** Se definió como la concentración de meseta de sevoflurano obtenida tras abrir el vaporizador con cada uno de los flujos de gas fresco a estudio.
- **Tiempo de cebado óptimo.** Se definió como el tiempo transcurrido desde la apertura del vaporizador hasta registrar una concentración de sevoflurano de 8 vol%.

4. 2. 9. 3. *Modelos farmacocinéticos*

- **Constante de tiempo.** Se definió como el tiempo que tardaría en completarse el proceso exponencial si no variara su velocidad inicial en el modelo monofásico.

- **Constante de tiempo del compartimento rápido.** Se definió como la constante de tiempo del compartimento rápido en el modelo bifásico.
- **Constante de tiempo del compartimento lento.** Se definió como la constante de tiempo del compartimento lento en el modelo bifásico.
- **Porcentaje de compartimento rápido.** Se definió como el porcentaje de tiempo correspondiente al compartimento rápido en el modelo bifásico.
- **Volumen aparente del circuito.** Se definió como el volumen del circuito que interviene en el intercambio gaseoso en el modelo monofásico.
- **Volumen aparente del circuito del compartimento rápido.** Se definió como el volumen del circuito del compartimento rápido que interviene en el intercambio gaseoso en el modelo bifásico.
- **Volumen aparente del circuito del compartimento lento.** Se definió como el volumen del circuito del compartimento lento que interviene en el intercambio gaseoso en el modelo bifásico.
- **Meseta.** Se definió como la concentración de sevoflurano en la fase de meseta.
- **Tiempo de inicio de la curva.** Se definió como el tiempo transcurrido desde la apertura del vaporizador hasta el inicio de la curva

de sevoflurano al 2%. Durante este tiempo, la concentración de sevoflurano es de 0,0%.

- **Tiempo de fin de la curva.** Se definió como el tiempo en el cual la concentración observada de sevoflurano es del 0,0% durante el lavado. A partir de este tiempo, la concentración de sevoflurano es de 0,0%.

4. 2. 10. Tratamiento estadístico

Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas continuas con el test de Kolmogorov-Smirnov o con gráficos Q-Q.

Para el análisis de las variables cuantitativas continuas de distribución normal se utilizó el test de la *t de student* para datos independientes o el análisis de varianza con la prueba *post-hoc* de Tukey. En caso de no seguir una distribución normal, se utilizó el test de la U de Mann-Withney para la comparación de variables cuantitativas continuas.

Se comparó el valor máximo de sevoflurano alcanzado con el valor teórico con la *t de student* para una muestra.

Para el modelado de las curvas de llenado y lavado de sevoflurano se comprobaron los dos modelos de curvas mediante regresión no lineal de mínimos cuadrados con el método de Akaike (AICc, Akaike's information criteria).^{90,91} Se consideraron las curvas como diferentes si se obtenía una probabilidad menor del 1% de ser iguales.

Con el fin de asegurar la bondad del ajuste, se utilizó R cuadrado (R^2), una medida que es el porcentaje de la variabilidad de la concentración de sevoflurano se puede explicar a partir del modelo. Se consideró como aceptable un R^2 superior al 0,8. R^2 se utilizó solamente para determinar la bondad del ajuste a la curva original, pero en ningún caso para determinar la utilidad del modelo.

4. 2. 10. 1. Tamaño muestral

Se consideraron clínicamente significativas diferencias de 45 segundos o más en el tiempo en alcanzar la meseta o el vaciado del circuito anestésico. De un estudio anterior, se obtuvo una desviación estándar de 24 segundos para la estación de anestesia General Electric Avance en el vaciado del circuito, por lo que se necesitaban 15 test para cada uno de los flujos de gas fresco para obtener un error $\alpha < 0,01$ y una potencia del 99% (figura 23).

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times S^2}{d^2} \\
 &= \frac{2 \times (2,57583 + 2,57583)^2 \times 24^2}{45^2} \\
 &= 15,09
 \end{aligned}$$

Figura 13. Cálculo del tamaño muestral.

- S^2 Desviación estándar en el grupo de referencia.
- d^2 Magnitud de la diferencia a encontrar.
- Z_{α} Valor correspondiente al error alfa asumible (1%).
- Z_{β} Valor correspondiente al error beta asumible(1%).

Con el fin de reducir la variabilidad debida al observador, a los aparatos de medida y a las propias estaciones de anestesia, se proyectó la inclusión en el estudio un total de 6 estaciones de anestesia: tres unidades Dräger Fabius y tres unidades General Electric Avance.

Con el mismo fin, para cada uno de los flujos de gas fresco a estudio y para cada una de las estaciones de anestesia, se proyectó la repetición de cada ciclo de llenado y vaciado de gas trazador cinco veces. Se utilizó el sevoflurano como gas trazador.

5. Resultados

5. 1. Ciclos de llenado y vaciado de sevoflurano

Se obtuvieron todos los datos que se había previsto incluir en el estudio provenientes de las seis estaciones de anestesia asignadas al mismo.

Se utilizaron las mismas seis estaciones de anestesia para la recogida de todos los datos del presente estudio.

Se incluyeron en el estudio un total de 120 ciclos de llenado y de lavado de sevoflurano al 2%, a razón de cinco ciclos por cada uno de los flujos de gas fresco estudiados (3 L min^{-1} , 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1}) en cada una de las seis estaciones de anestesia.

Se incluyeron en el estudio un total de 90 ciclos de llenado de sevoflurano al 8%, a razón de cinco ciclos por cada uno de los flujos de gas fresco estudiados (6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1}) en cada una de las seis estaciones de anestesia.

Se desecharon cinco ciclos consecutivos de llenado y vaciado de sevoflurano al 2% en una estación de anestesia Avance por un fallo en la transmisión de datos al ordenador. Se desecharon un total de cuatro ciclos consecutivos en el llenado y vaciado de sevoflurano al 2% en una estación de anestesia Fabius por falta de mantenimiento del tiempo necesario entre cada uno de los ciclos. Se desecharon tres ciclos consecutivos de llenado y vaciado de sevoflurano al 2% debido a fugas en el circuito anestésico, que se observaron al evaluar la validez de los datos obtenidos en el ordenador porque se encontraron diferencias mayores a 30 mL entre el volumen tidal inspiratorio y el espiratorio.

Se desecharon tres ciclos consecutivos de llenado y vaciado de sevoflurano al 2% en una estación de anestesia Avance y dos consecutivos en una estación de anestesia Fabius por esperar demasiado tiempo tras la meseta de llenado de sevoflurano al 2%, lo cual provocó una caída importante en la concentración meseta del mismo debido al enfriamiento de los vaporizadores.

Se desecharon tres colecciones de datos de lavado de sevoflurano al 8%, dos en sendas estaciones de anestesia Avance y una en una estación de anestesia Fabius por mantener un tiempo excesivo el vaporizador abierto al 8% en espera de una meseta estable, lo cual provocó una bajada importante de la concentración meseta de sevoflurano debida al enfriamiento de los vaporizadores.

Cuando uno de los ciclos era desechado se procedía a repetir el mismo con el fin de incluir la cantidad de ciclos de llenado y vaciado previstos en el estudio.

5. 2. Llenado de sevoflurano al 2%

Los resultados obtenidos al seleccionar en el vaporizador de sevoflurano a una concentración de 2 vol% en el circuito anestésico, según la estación de anestesia estudiada, se muestran en la tabla I y en la figura 14.

5. 2. 1. Concentración de meseta

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de meseta alcanzada para los distintos FGF dentro de un mismo modelo ni entre ambos modelos de estación de anestesia.

En todas las estaciones de anestesia y para cada uno de los flujos de gas fresco, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de meseta obtenida de sevoflurano y la concentración del 2% fijada en los vaporizadores.

5. 2. 2. Tiempo en obtener lecturas de sevoflurano

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero no clínicamente relevantes, en el tiempo en obtener lecturas de sevoflurano

Resultados

FGF (L min ⁻¹)		Fabius (n = 60)(*)	Avance (n= 60)(**)	p
3	T ₉₅ (s)	898,67 ± 53,17	561,54 ± 59,61	< 0,01
	T _{meseta} (s)	1071,25 ± 56,15	995,232 ± 22,01	< 0,01
	T _{sevo} (s)	29,75 ± 3,12	23,43 ± 2,16	< 0,01
	Meseta (vol%)	2,09 ± 0,12	2,01 ± 0,08	NS
6	T ₉₅ (s)	198,22 ± 54,91	33,05 ± 4,43	< 0,01
	T _{meseta} (s)	351,81 ± 58,22	81,57 ± 16,31	< 0,01
	T _{sevo} (s)	30,20 ± 2,48	22,14 ± 3,27	< 0,01
	Meseta (vol%)	2,19 ± 0,13	2,04 ± 0,16	NS
9	T ₉₅ (s)	108,20 ± 26,76	26,73 ± 4,35	< 0,01
	T _{meseta} (s)	224,60 ± 16,04	44,85 ± 6,06	< 0,01
	T _{sevo} (s)	27,15 ± 3,39	22,41 ± 1,50	< 0,01
	Meseta (vol%)	2,18 ± 0,12	2,13 ± 0,12	NS
12	T ₉₅ (s)	97,8 ± 19,54	25,95 ± 5,01	< 0,01
	T _{meseta} (s)	157,62 ± 45,63	38,65 ± 8,51	< 0,01
	T _{sevo} (s)	26,92 ± 3,24	21,65 ± 1,66	< 0,01
	Meseta (vol%)	2,17 ± 0,15	2,16 ± 0,15	NS

Tabla I. Llenado de sevoflurano al 2%. Los datos se muestran como media ± DE. T_{meseta}: tiempo en alcanzar la concentración meseta. T₉₅: tiempo en alcanzar el 95% de la concentración meseta. T_{sevo}: tiempo en detectar la presencia de sevoflurano en la pieza en Y. Meseta: concentración de meseta alcanzada. FGF: flujo de gas fresco. s: segundos. L: litros. vol%: porcentaje del volumen. NS: estadísticamente no significativo. (*) T₉₅ y T_{meseta}: p < 0,01 entre FGF de 3 L min⁻¹, 6 L min⁻¹ y el resto, NS entre 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹. T_{sevo}: NS. Meseta: NS. (**) T₉₅: p<0,01 entre FGF de 3 L min⁻¹ y el resto, NS entre 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹. T_{meseta}: p< 0,01 entre FGF de 3 L min⁻¹, 6 L min⁻¹ y el resto, NS entre 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹. T_{sevo}: NS. Meseta: NS.

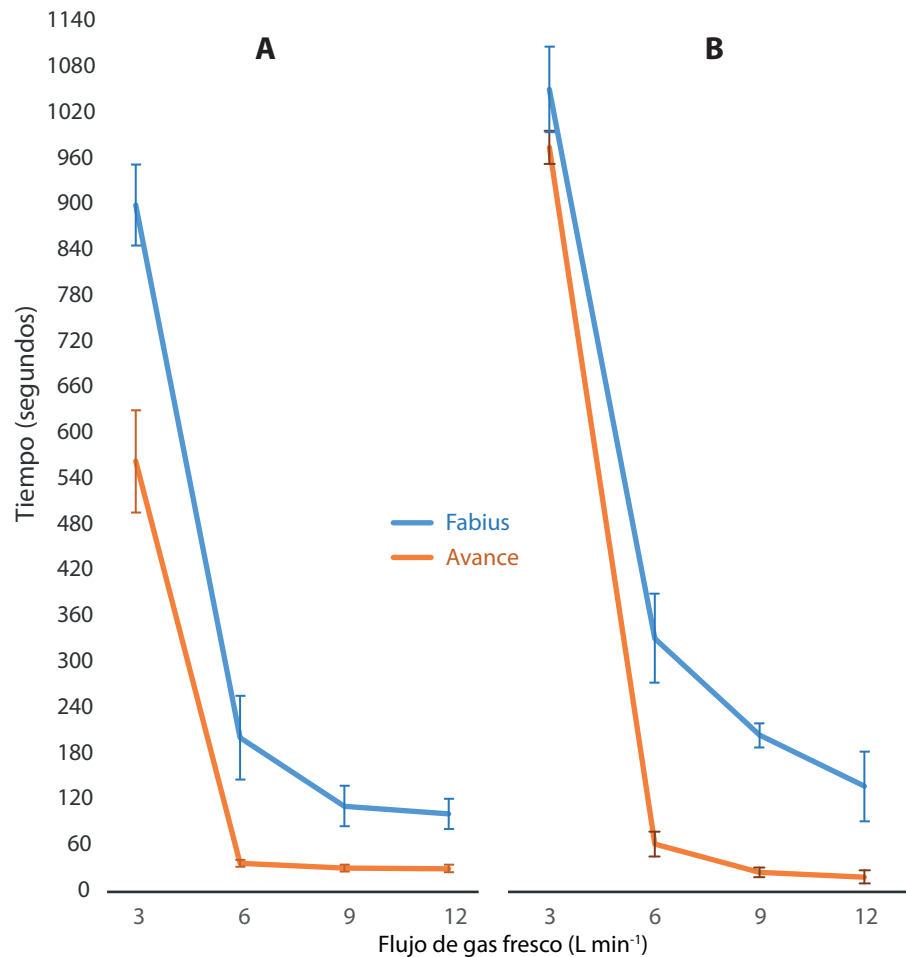


Figura 14. Tiempos de meseta. Llenado de sevoflurano al 2%. **A:** Tiempo hasta llegar al 95% de la concentración de meseta (T_{95}). **B:** Tiempo hasta llegar a la concentración de meseta (T_{meseta}). El gráfico muestra la media \pm DE. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Fabius y Avance para todos los flujos de gas fresco. Avance: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en T_{95} entre 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹ ni en T_{meseta} entre 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹. Fabius: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en T_{95} ni en T_{meseta} entre 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹.

entre ambos modelos de estación de anestesia para todos los flujos de gas fresco. Dicho tiempo fue menor en el modelo de estación Avance frente al modelo Fabius para todos los FGF.

5. 2. 3. Tiempo de llenado del circuito

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de llenado del circuito, hasta la concentración meseta, así como en el tiempo de llenado de hasta el 95% del valor de meseta entre ambos tipos de estaciones de anestesia y según el flujo de gas fresco.

Dentro de las estaciones de anestesia Avance, se observaron diferencias estadísticamente significativas en obtener la concentración meseta entre todos los flujos de gas fresco excepto entre 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} . También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en tiempo en obtener el 95% de la concentración meseta entre todos los flujos de gas fresco excepto para 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} . El aumento del flujo de gas fresco disminuye el tiempo de llenado al 95%, pero a partir de un FGF de 6 L min^{-1} , la disminución es estadísticamente significativa, pero no es clínicamente relevante. El tiempo de llegada a la meseta de sevoflurano también disminuye con el aumento del FGF, pero no lo hace a partir de 9 L min^{-1} , donde la diferencia es estadísticamente significativa pero no clínicamente relevante.

En las estaciones de anestesia Fabius se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en obtener la concentración meseta

y el 95% de la concentración meseta entre todos los flujos de gas fresco excepto entre 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} . De esta manera, los tiempos son más cortos con el aumento del flujo de gas fresco hasta 9 L min^{-1} , sin que aumentarlo a 12 L min^{-1} mejore los mismos.

5. 3. Lavado de sevoflurano al 2%

Los resultados obtenidos al cerrar el vaporizador de sevoflurano a una concentración del 2% en el circuito anestésico, según la estación de anestesia estudiada, y flujo de gas fresco se muestran en la tabla II y en la figura 15.

El tiempo en obtener el 5% de la concentración máxima de sevoflurano al 2% alcanzada tras el cierre del vaporizador no se pudo valorar debido a que la resolución del aparato de medida, de 0,15 vol%, no permitía distinguir bien en valores del rango de 0,1 vol%, que es el rango en el que se encontraba el 5% de la concentración máxima de sevoflurano en el lavado.

5. 3. 1. Concentración de meseta de lavado

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de meseta a la que se cerró el vaporizador entre ambos modelos de estación de anestesia ni entre los distintos flujos de gas fresco estudiados dentro de un mismo modelo de estación de anestesia.

Resultados

FGF (L min ⁻¹)		Fabius (n = 60)	Avance (n= 60)	p
3	M _{lavado} (vol%)	2,06 ± 0,11	1,97 ± 0,08	NS
	T _{lavado} (s)	1420,33 ± 52,4	668,33 ± 28,33	< 0,01
6	M _{lavado} (vol%)	2,08 ± 0,08	2,03 ± 0,15	NS
	T _{lavado} (s)	383,40 ± 67,12	160,25 ± 54,01	< 0,01
9	M _{lavado} (vol%)	2,13 ± 0,09	2,09 ± 0,06	NS
	T _{lavado} (s)	173,33 ± 12,14	31,27 ± 2,37	< 0,01
12	M _{lavado} (vol%)	2,01 ± 0,11	2,13 ± 0,15	NS
	T _{lavado} (s)	126,4 ± 8,43	32,4 ± 3,04	< 0,01

Tabla II. Lavado de sevoflurano al 2%. Los datos se muestran como media ± DE. M_{lavado}: concentración meseta de sevoflurano al cerrar el vaporizador. T_{lavado}: tiempo de lavado de sevoflurano desde el cierre del vaporizador. s: segundos. vol%: porcentaje del volumen. NS: estadísticamente no significativo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de meseta de sevoflurano tras la fase de llenado y el inicio de la fase de vaciado del circuito anestésico.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la concentración al cerrar el vaporizador y la concentración fijada en los vaporizadores.

5. 3. 2. Tiempo de lavado

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de lavado entre ambos modelos de estación de anestesia y para cada uno de los flujos de gas fresco, con tiempos de lavado más prolongados en las

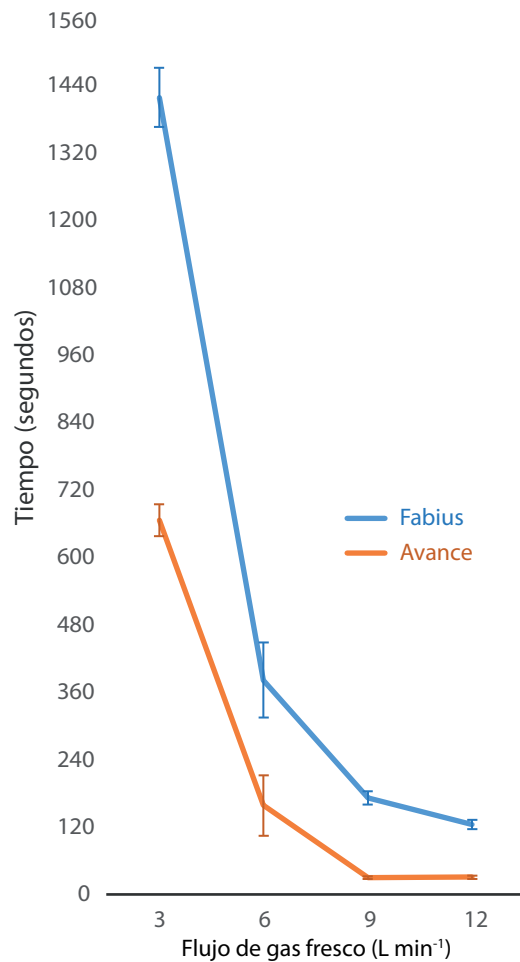


Figura 15. Tiempo de lavado del circuito anestésico de sevoflurano al 2%. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Fabius y Avance para todos los flujos de gas fresco. En el Fabius, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre todos los flujos de gas fresco. En el Avance se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los flujos de gas fresco de 3 L min⁻¹, 6 L min⁻¹ y 9 L min⁻¹, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los FGF de 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹. Los datos muestran la media \pm DE. FGF: flujo de gas fresco.

estaciones de anestesia Fabius frente a las Avance para todos los flujos de gas fresco.

En las estaciones de anestesia Avance se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de lavado entre 3 L min^{-1} , 6 L min^{-1} y 9 L min^{-1} . No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} .

En las estaciones de anestesia Fabius se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de lavado para todos los flujos de gas fresco, de modo que, a mayor flujo de gas fresco, menor tiempo de lavado.

5. 4. Modelos farmacocinéticos

5. 4. 1. Llenado de sevoflurano

Los parámetros correspondientes a los modelos farmacocinéticos de llenado de sevoflurano al 2% se muestran en la tabla III.

En la figura 16 se muestra la representación gráfica, junto a los datos capturados, de la curva modelada a partir del modelo farmacocinético para un FGF de 3 L min^{-1} , en la figura 17 para el FGF de 6 L min^{-1} , en la figura 18 para el FGF de 9 L min^{-1} y en la figura 19 para el FGF de 12 L min^{-1} .

FGF (L min ⁻¹)		Fabius (n = 60)	Avance (n = 60)
3	C _M (vol%)	2,19 [1,91 - 2,47]	2,01 [1,92 - 2,14]
	Pr (s)	36,17 [35,86 - 36,48]	44,15 [43,53 - 44,71]
	τ _I (s)	533,62 [537,06 - 530,5]	226,71 [229,25 - 223,91]
	τ _r (s)	28,1 [29,02 - 27,2]	13,66 [14,39 - 12,78]
	VI (L)	1,41 [1,45 - 1,36]	0,68 [0,72 - 0,64]
	Vr (L)	26,68 [26,85 - 26,53]	11,34 [11,46 - 11,2]
	t _i (s)	24	6
	R ²	0,9827	0,93
6	t _i (s)	16,99 [16,25 - 17,74]	19,4 [19,05 - 19,7]
	C _M (vol%)	2,1 [2,092 - 2,105]	2,06 [2,05 - 2,07]
	τ (s)	59,81 [61,16 - 58,48]	5,67 [6,16 - 5,22]
	V (L)	5,98 [6,12 - 5,85]	0,57 [0,62 - 0,52]
	R ²	0,9633	0,91
9	t _i (s)	17,91 [17,31 - 18,52]	20,99 [20,94 - 21,14]
	C _M (vol%)	2,166 [2,158 - 2,174]	2,08 [2,08 - 2,09]
	τ (s)	0,026 [0,026 - 0,027]	0,65 [0,61 - 0,7]
	V (L)	3,77 [3,88 - 3,67]	0,15 [0,16 - 0,14]
	R ²	0,96	0,91
12	t _i (s)	20,73 [20,11 - 21,32]	19,48 [19,18 - 19,71]
	C _M (vol%)	2,21 [2,2 - 2,22]	2,16 [2,14 - 2,19]
	τ (s)	25,56 [26,57 - 24,59]	2,54 [2,94 - 2,19]
	V (L)	2,56 [2,66 - 2,46]	0,25 [0,29 - 0,22]
	R ²	0,97	0,92

Tabla III. Parámetros de la ecuación de llenado de sevoflurano al 2%. Los datos muestran la media [Intervalo de confianza del 99%]. FGF: flujo de gas fresco. Pr: porcentaje del compartimento rápido. τ: constante de tiempo. τ_I: constante de tiempo del compartimento lento. τ_r: constante de tiempo del compartimento rápido. VI: volumen aparente del compartimento lento. Vr: volumen aparente del compartimento rápido. t_i: tiempo de inicio de la curva. C_M: concentración meseta alcanzada de sevoflurano. vol%: porcentaje del volumen. s: segundos. L: litros.

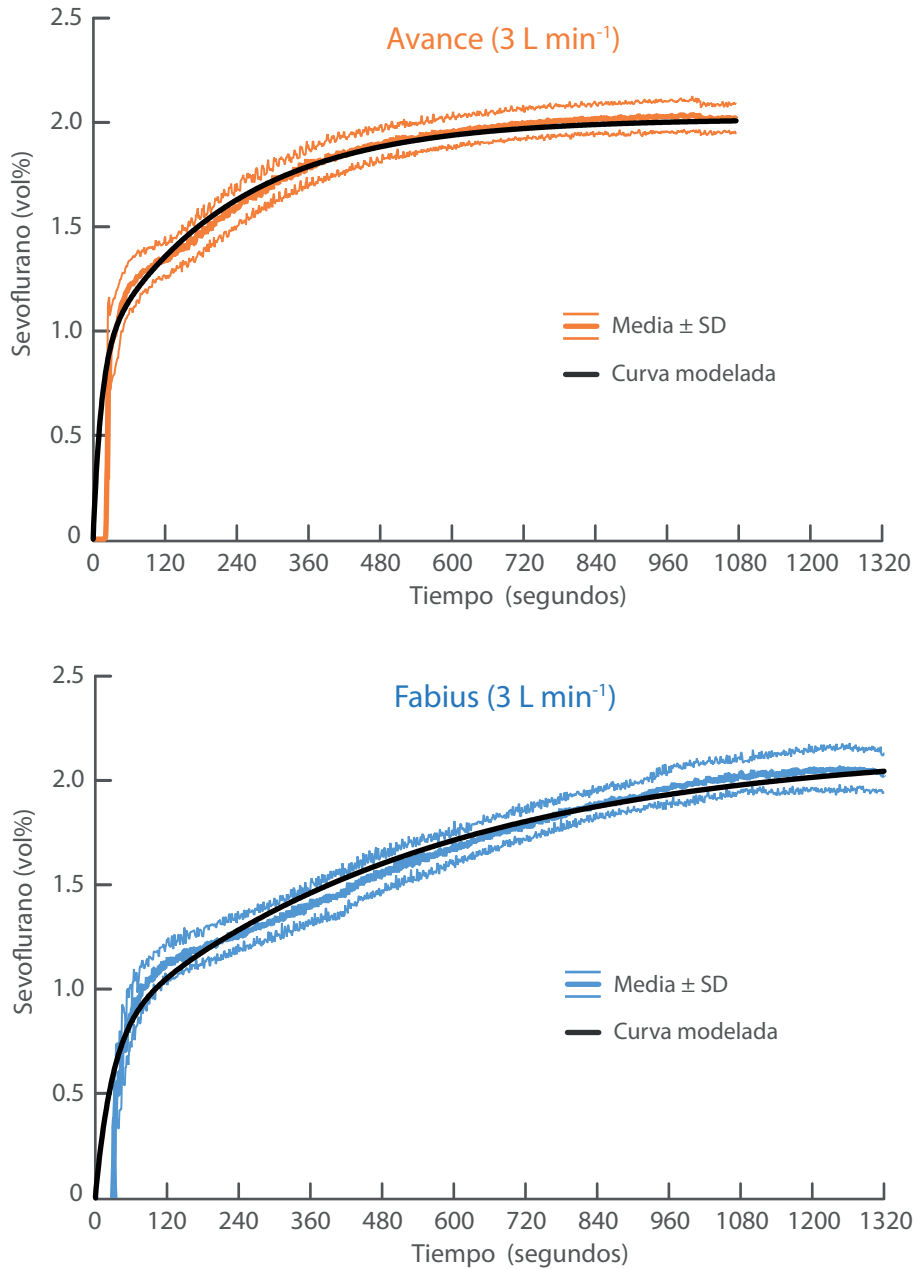


Figura 16. Llenado de sevoflurano con FGF de 3 L min⁻¹. Se muestra la media ± SD

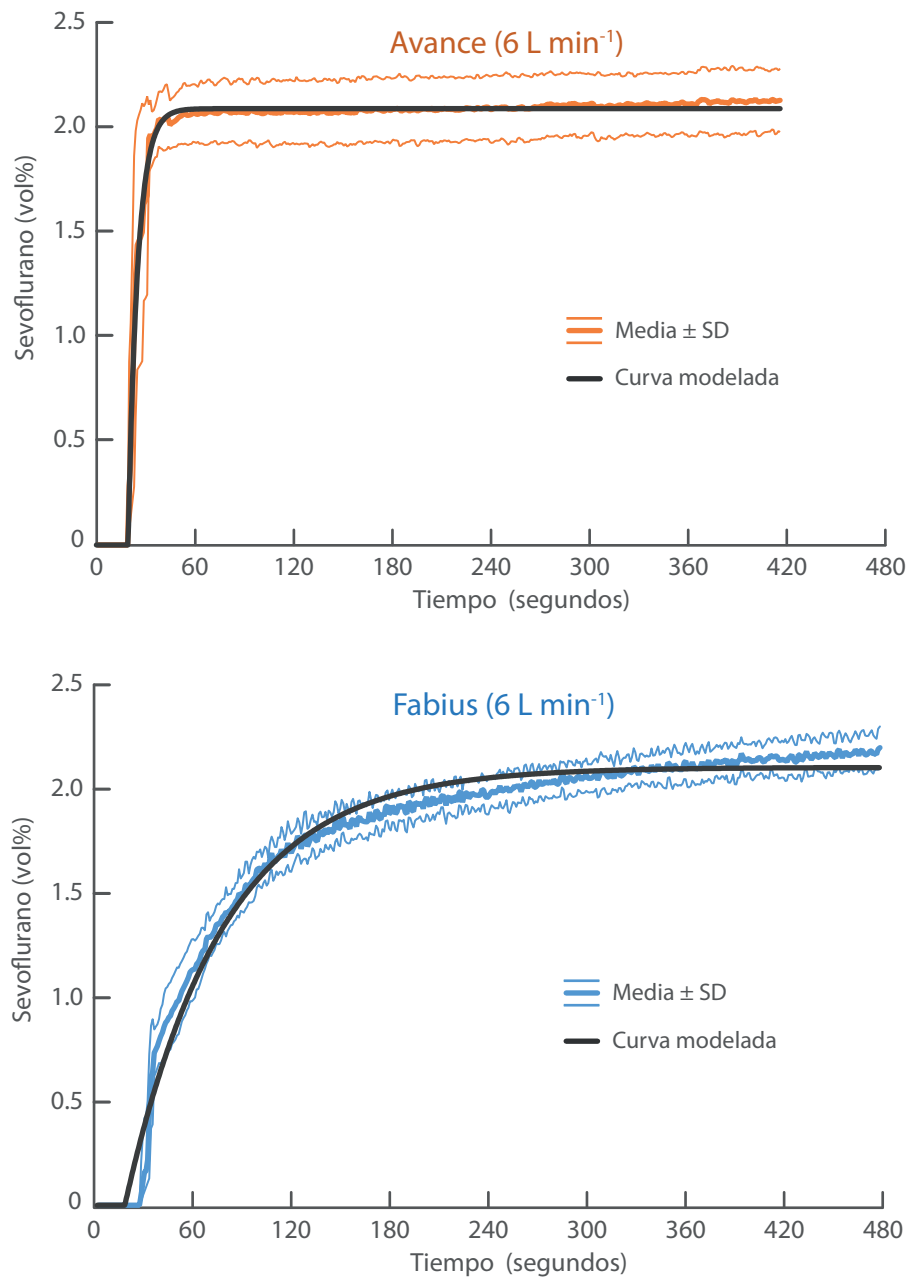


Figura 17. Llenado de sevoflurano con FGF de 6 L min⁻¹. Se muestra la media ± SD

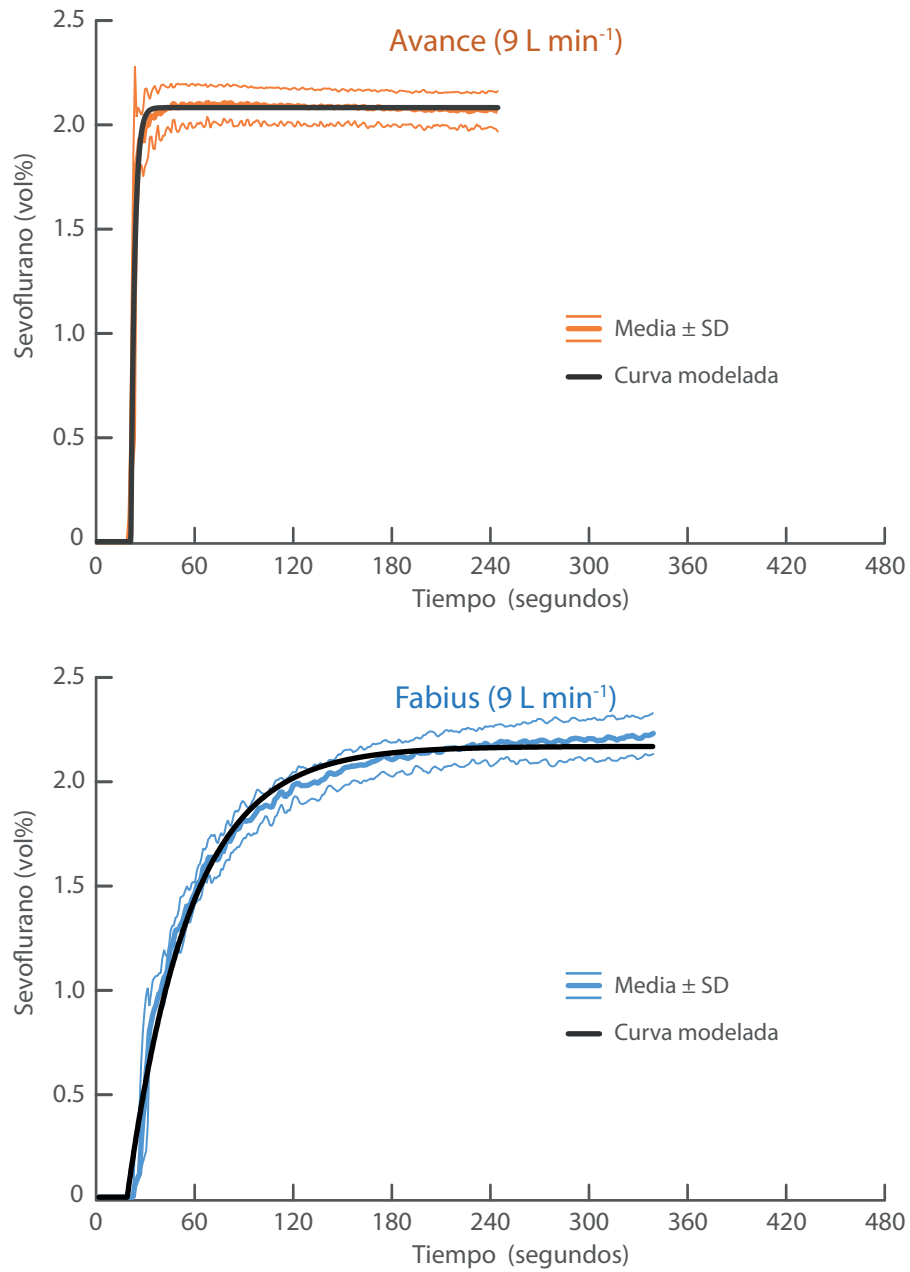


Figura 18. Llenado de sevoflurano con FGF de 9 L min⁻¹. Se muestra la media ± SD

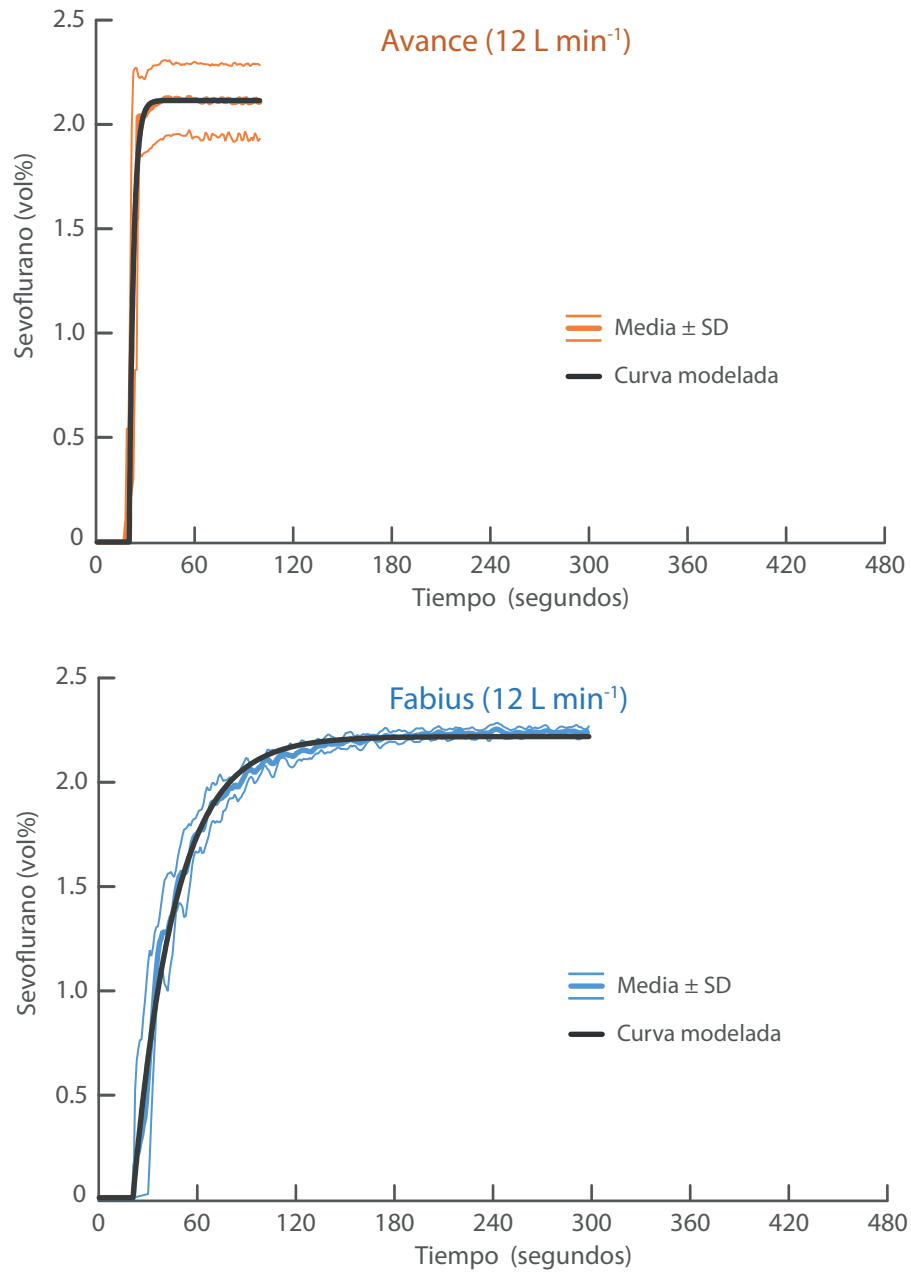


Figura 19. Llenado de sevoflurano con FGF de 12 L min⁻¹. Se muestra la media ± SD

En la tabla IV se muestran los criterios de validez de los modelos farmacocinéticos del llenado de sevoflurano al 2% para las estaciones Avance.

	FGF (L min ⁻¹)			
	3	6	9	12
T _{meseta} observado	995,23 ± 22,01	81,57 ± 16,31	44,85 ± 6,06	38,65 ± 8,51
T _{meseta} modelo	971 ± 14	64 ± 17	31 ± 1	43 ± 13
P	< 0,001	0,007	< 0,001	0,287
Ajusta	SI(*)	SI(*)	SI(*)	SI
T ₉₅ observado	561,54 ± 56,91	33,05 ± 4,43	26,73 ± 4,35	25,95 ± 5,01
T ₉₅ modelo	537 ± 9	36 ± 1	24 ± 1	27 ± 1
P	0,11	0,018	0,025	0,433
Ajusta	SI	SI	SI	SI
Meseta observada	2,01 ± 0,08	2,04 ± 0,16	2,13 ± 0,12	2,16 ± 0,15
Meseta modelo	--	2,06 ± 0,003	2,08 ± 0,001	2,16 ± 0,008
P	--	0,632	0,112	0,898
Ajuste	--	SI	SI	SI
Modelo válido	SI(**)	SI	SI	SI

Tabla IV. Avance. Validez del modelo de llenado de sevoflurano al 2%. (*) Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, pero no clínicamente relevantes. (**) Modelo válido con restricciones. T_{meseta} observado: tiempo de meseta obtenido de los datos capturados. T_{meseta} modelo: tiempo de meseta obtenido del modelo farmacocinético. T₉₅ observado: tiempo de llenado del 95% obtenido de los datos capturados. T₉₅ modelo: tiempo de llenado del 95% obtenido del modelo farmacocinético. Meseta observada: concentración de meseta obtenida de los datos capturados. Meseta modelo: concentración de sevoflurano obtenida del modelo farmacocinético. Ajusta: el modelo es capaz de ajustarse a los datos observados.

En todos los casos el modelo ha resultado válido debido a que ha podido explicar el tiempo de llenado, el tiempo de meseta y la concentración de meseta, salvo para el FGF de 3 L min^{-1} .

El modelo ha resultado ser válido con restricciones en el caso del FGF de 3 L min^{-1} . En este caso el modelo no ha podido explicar la concentración de meseta, por lo que su valor se ha obtenido de los datos observados y se ha introducido en el modelo.

En la tabla V se muestra los criterios de validez de los modelos farmacocinéticos del llenado de sevoflurano al 2% para las estaciones Fabius.

En todos los casos el modelo ha resultado válido debido a que ha podido explicar el tiempo de llenado, el tiempo de meseta y la concentración de meseta, salvo para el FGF de 3 L min^{-1} .

El modelo ha resultado ser no válido para el FGF de 3 L min^{-1} , pues el modelo no ha podido explicar el tiempo de llenado ni el tiempo de meseta, a pesar de haber introducido la concentración de meseta a partir de los datos observados.

Resultados

	FGF (L min ⁻¹)			
	3	6	9	12
T _{meseta} observado	1071,25 ± 56,15	351,81 ± 58,22	224,6 ± 16,04	157,62 ± 45,63
T _{meseta} modelo	2956 ± 20	318 ± 29	215 ± 24	160 ± 22
P	< 0,001	0,054	0,208	0,857
Ajusta	NO	SI	SI	SI
T ₉₅ observado	898,67 ± 53,17	198,22 ± 54,91	108,2 ± 26,76	97,8 ± 19,54
T ₉₅ modelo	1331 ± 10	189 ± 6	130 ± 6	88 ± 3
P	< 0,001	0,523	0,005	0,065
Ajusta	NO	SI	SI(*)	SI
Meseta observada	--	2,19 ± 0,13	2,18 ± 0,12	2,17 ± 0,15
Meseta modelo	--	2,1 ± 0,003	2,17 ± 0,003	2,21 ± 0,004
P		0,001	0,784	0,207
Ajusta		SI	SI	SI
Modelo válido	NO	SI	SI	SI

Tabla V. Fabius. Validez del modelo de llenado de sevoflurano al 2%. Fabius. (*) Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, pero no clínicamente relevantes. T_{meseta} observado: tiempo de meseta obtenido de los datos capturados. T_{meseta} modelo: tiempo de meseta obtenido del modelo farmacocinético. T₉₅ observado: tiempo de llenado del 95% obtenido de los datos capturados. T₉₅ modelo: tiempo de llenado del 95% obtenido del modelo farmacocinético. Meseta observada: concentración de meseta obtenida de los datos capturados. Meseta modelo: concentración de sevoflurano obtenida del modelo farmacocinético. Ajusta: el modelo es capaz de ajustarse a los datos observados.

5. 4. 2. Lavado de sevoflurano

Los parámetros correspondientes a los modelos farmacocinéticos de lavado de sevoflurano al 2% se muestran en la tabla VI para ambas estaciones de anestesia.

En la figura 20 se muestra la representación gráfica, junto a los datos capturados, de la curva modelada a partir del modelo farmacocinético para un FGF de 3 L min^{-1} y de 6 L min^{-1} .

En la figura 21 se muestra la representación gráfica, junto a los datos capturados, de la curva modelada a partir del modelo farmacocinético para un FGF de 9 L min^{-1} y de 12 L min^{-1} .

Resultados

FGF (L min ⁻¹)	Parámetros	Fabius (n = 60)	Avance (n= 60)
3	C ₀ (vol%)	2,35 [2,33 - 2,36]	1,98 [1,96 - 2]
	Pr (%)	50,91 [51,53 - 52,12]	44,5 [43,82 - 45,17]
	τI (s)	638,3 [634,6 - 642]	306,7 [303,5 - 310]
	τr (s)	40,81 [40,09 - 41,54]	20,47 [19,7 - 21,27]
	VI (L)	2,04 [2 - 2,1]	1,02 [0,98 - 1,06]
	Vr (L)	31,91 [31,73 - 32,1]	15,33 [15,17 - 15,5]
	t _i (s)	12,6 [12,32 - 13,01]	0
	t _f (s)	1509	691
	R ²	0,97	0,96
6	C ₀ (vol%)	2,072 [3,077 - 3,16]	11,08 [10,01 - 12,31]
	Pr (%)	77,6 [76,59 - 78,61]	97,87 [97,62 - 98,1]
	τI (s)	185,9 [179,3 - 193,1]	171,2 [146,3 - 205]
	τr (s)	35,54 [34,54 - 36,56]	6,68 [6,35 - 7,03]
	VI (L)	3,55 [3,45 - 3,66]	0,67 [0,63 - 0,7]
	Vr (L)	18,59 [17,93 - 19,31]	17,12 [14,63 - 20,5]
	t _i (s)	14,88 [14,21 - 15,61]	11,51 [11,24 - 11,77]
	t _f (s)	464	231
	R ²	0,97	0,84
9	C _M (vol%)	2,13 [2,11 - 2,141]	2,09 [2,06 - 2,12]
	τ (s)	43,9 [43,3 - 44,51]	6,39 [6,11 - 6,77]
	V (L)	6,58 [6,49 - 6,68]	0,96 [0,92 - 1,01]
	t _i (s)	17,58 [18,2 - 19,39]	12,15 [11,3 - 11,98]
	t _f (s)	188	33
	R ²	0,98	0,96

FGF (L min ⁻¹)	Parámetros	Fabius (n = 60)	Avance (n= 60)
12	C _M (vol%)	2,04 [2,03 - 2,05]	2,151 [2,124 - 2,179]
	τ (s)	31,17 [30,29 - 31,55]	6,99 [6,66 - 7,34]
	V (L)	6,23 [6,06 - 6,31]	1,4 [1,33 - 1,47]
	t _i (s)	23,85 [23,16 - 23,84]	13,41 [13,02 - 13,59]
	t _f (s)	142	38
	R ²	0,99	0,97

Tabla VI. Parámetros de la ecuación de lavado de sevoflurano al 2%. Los datos muestran la media [Intervalo de confianza del 99%]. FGF: flujo de gas fresco. C₀: Concentración de sevoflurano en punto inicial de la curva de lavado, usado como factor de corrección en el modelo bicompartimental. Pr: porcentaje del compartimento rápido. τ: constante de tiempo. τ_l: constante de tiempo del compartimento lento. τ_r: constante de tiempo del compartimento rápido. V_l: volumen aparente del compartimento lento. V_r: volumen aparente del compartimento rápido. t_i: tiempo de inicio de la curva. t_f: tiempo de fin de la curva. C_M: concentración meseta alcanzada de sevoflurano. %: porcentaje. vol%: porcentaje del volumen. s: segundos. L: litros.

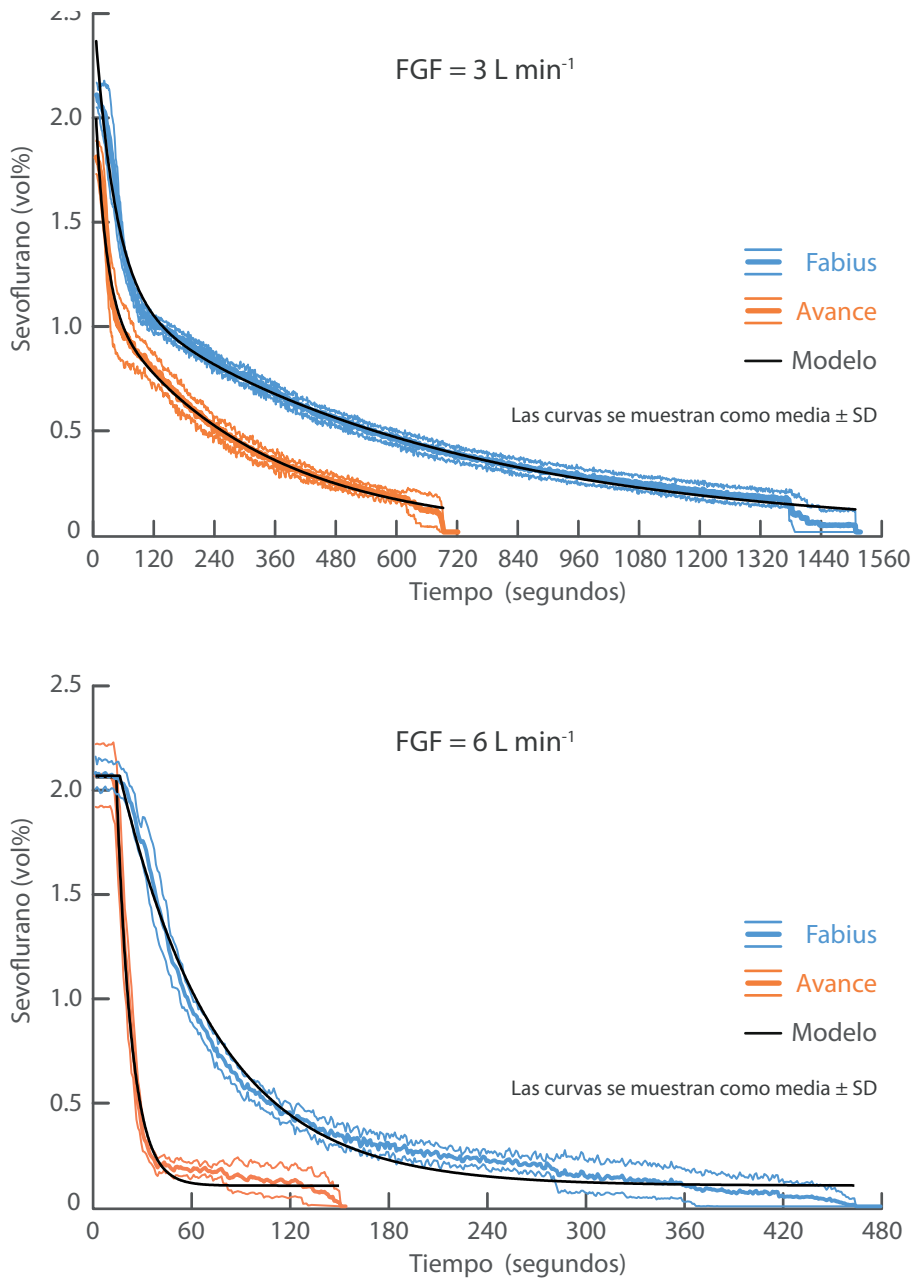


Figura 20. Lavado de sevoflurano con FGF de 3 L min⁻¹ y 6 L min⁻¹.

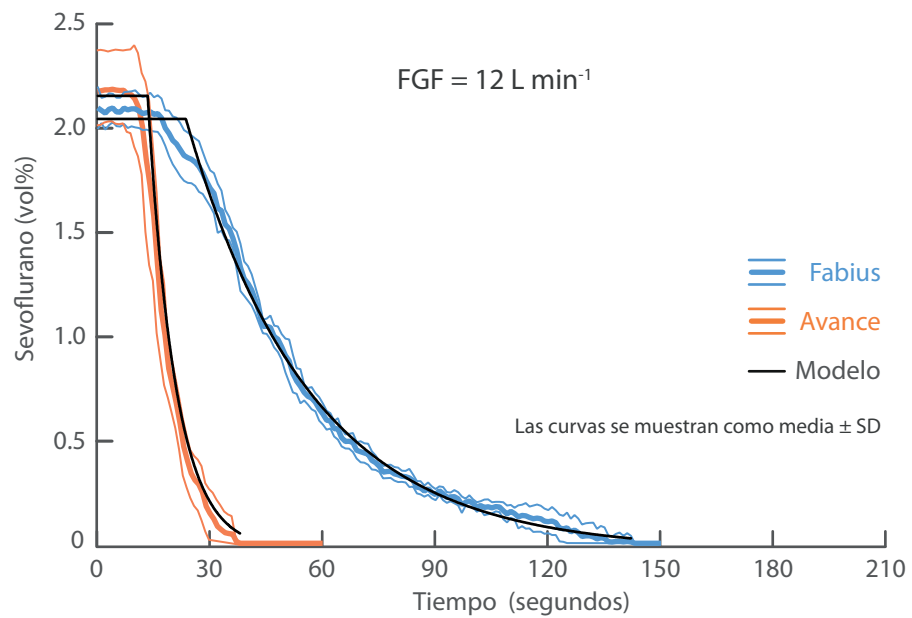
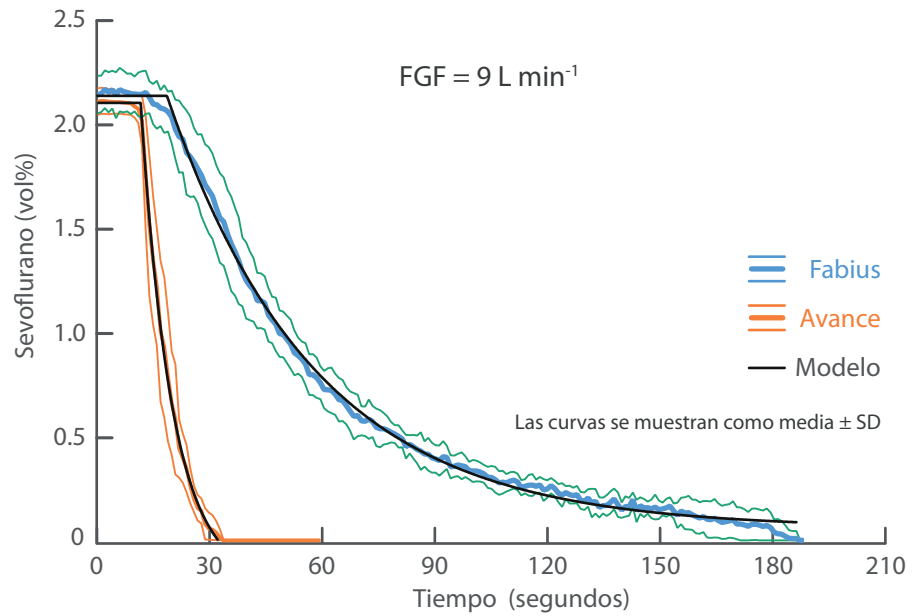


Figura 21. Lavado de sevoflurano con FGF de 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹.

En la tabla VII se muestra el análisis de la validez del modelo de lavado de sevoflurano al 2% en la estación de anestesia Avance. En la tabla VIII se muestra la validez del modelo de lavado de sevoflurano al 2% en la estación de anestesia Fabius.

Los modelos han resultado ser válido para los FGF de 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹. En ambos casos se ha obtenido un buen ajuste tanto de la meseta de lavado como del tiempo de lavado.

	FGF (L min ⁻¹)			
	3	6	9	12
T _{lavado} observado	668,33 ± 28,33	160,25 ± 54,01	31,27 ± 2,37	32,4 ± 3,04
T _{lavado} modelo	708 ± 8	140 ± 29	34 ± 0	38 ± 0
P	<0,001	0,211	<0,001	<0,001
Ajusta	SI (*)	SI	SI (*)	SI (*)
M _{lavado} observada			2,09 ± 0,06	2,13 ± 0,15
M _{lavado} modelo			2,09 ± 0,03	2,15 ± 0,03
P			<0,001	0,529
Ajusta			SI (*)	SI
Modelo válido	SI (**)	SI (**)	SI	SI

Tabla VII. Avance. Validez del modelo de lavado de sevoflurano al 2%. (*) Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, pero no clínicamente relevantes. (**) Modelo válido con restricciones. T_{lavado} observado: tiempo de lavado obtenido de los datos capturados. T_{lavado} modelo: tiempo de lavado obtenido del modelo farmacocinético. P: p-valor entre Avance y Fabius. Ajusta: el modelo es capaz de ajustarse a los datos observados.

Para los FGF de 3 L min⁻¹ y 6 L min⁻¹, el modelo ha resultado ser válido con restricciones porque el modelo no puede explicar la concentración de meseta debido a la limitación intrínseca del modelo bicompartimental.

Aunque se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de lavado con varios FGF en ambas estaciones de anestesia, estos no han sido clínicamente relevantes.

	FGF (L min ⁻¹)			
	3	6	9	12
T _{lavado} observado	1420,33 ± 52,4	383,4 ± 67,12	173,33 ± 12,14	126,4 ± 8,43
T _{lavado} esperado	1504 ± 10	354 ± 19	170 ± 6	113 ± 1
P	<0,001	0,114	0,349	<0,001
Ajusta	SI (*)	SI	SI	SI (*)
M _{lavado} observada			2,13 ± 0,09	2,01 ± 0,11
M _{lavado} esperada			2,13 ± 0,02	2,04 ± 0,01
P			1	0,302
Ajusta			SI	SI
Modelo válido	SI (**)	SI (**)	SI	SI

Tabla VIII. Fabius. Validez del modelo de lavado de sevoflurano al 2%. (*) Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, pero no clínicamente relevantes. (**) Modelo válido con restricciones. T_{lavado} observado: tiempo de lavado obtenido de los datos capturados. T_{lavado} modelo: tiempo de lavado obtenido del modelo farmacocinético. P: p-valor entre Avance y Fabius. Ajusta: el modelo es capaz de ajustarse a los datos observados.

5. 5. Sevoflurano al 8%

Para el cebado del circuito anestésico con sevoflurano al 8%, la concentración de meseta, el tiempo en alcanzarla se muestran en la tabla IX y en la figura 22. En la tabla IX también se muestra el tiempo óptimo de cebado.

		FGF (L min ⁻¹)			
		6	9	12	P
Meseta (vol%)					
n=45	Avance	8,16 ± 0,1	7,19 ± 0,12	6,64 ± 0,16	< 0,001
	Fabius	8,1 ± 0,09	7,18 ± 0,11	6,75 ± 0,14	< 0,001
	P	0,09	0,814	0,05	
Tiempo de meseta (s)					
n=45	Avance	42,3 ± 2,49	34,86 ± 2,54	29,67 ± 2,06	< 0,001
	Fabius	223,42 ± 13,74	122,4 ± 5,22	93,81 ± 5,93	< 0,001
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
T _{cebado} óptimo (s)					
n=30	Avance	29,3 ± 2,36			
	Fabius	187,86 ± 3,87			
	P	< 0,001			

Tabla IX. Cebado del circuito anestésico con sevoflurano al 8%. Los datos se muestran como media ± DE. Meseta: concentración de sevoflurano en la meseta. Tiempo de meseta: tiempo transcurrido desde la apertura del vaporizador al 8% hasta que se alcanza al concentración meseta de sevoflurano. T_{cebado} óptimo: tiempo transcurrido desde la apertura del vaporizador hasta que se alcanza una concentración de sevoflurano de 8 vol%. P: p-valor entre Avance y Fabius. FGF: flujo de gas fresco. s: segundos. vol%: porcentaje del volumen.

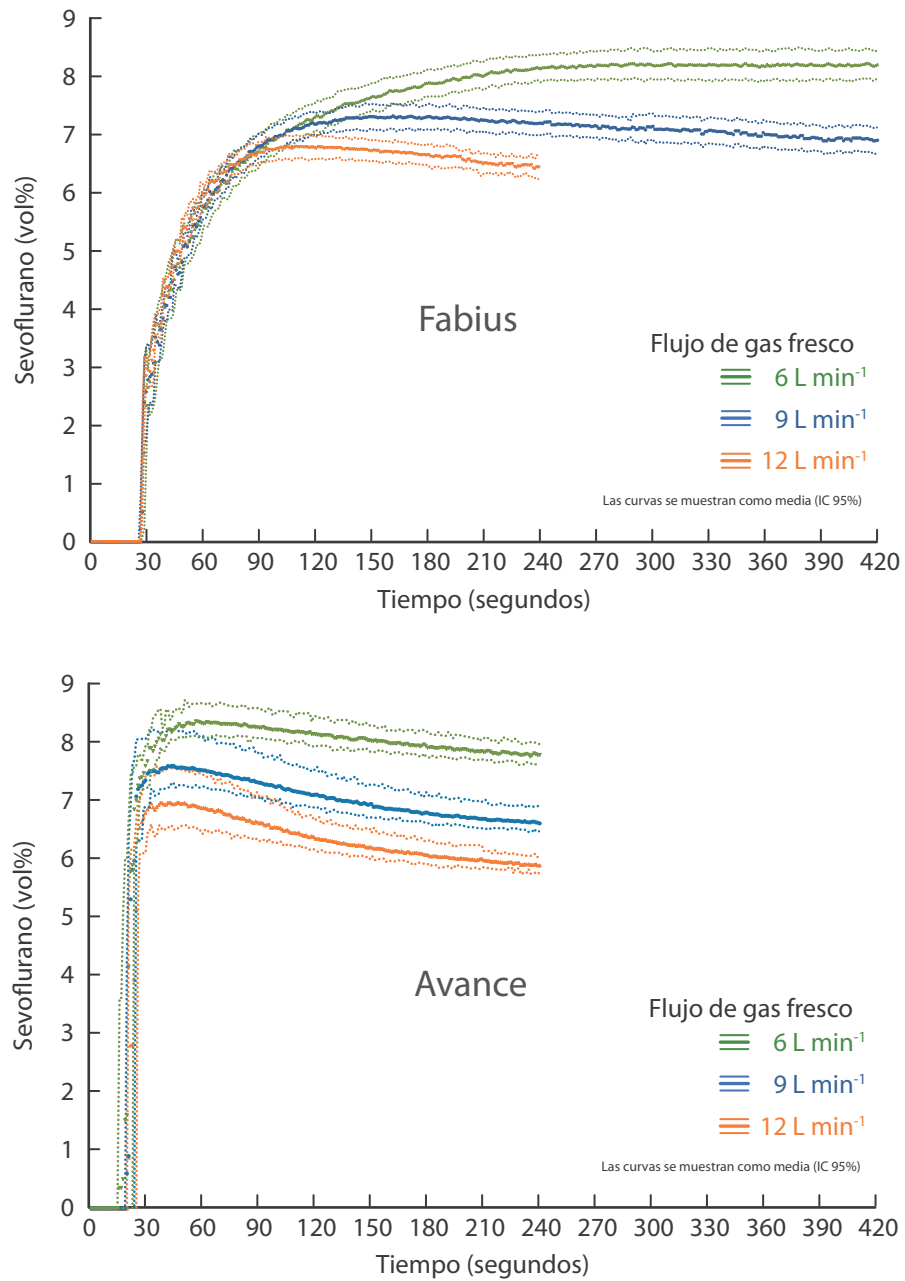


Figura 22. Cebado de sevoflurano con FGF de 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹.

En la figura 23 se puede apreciar la variación en el tiempo en alcanzar la concentración meseta según el FGF entre ambas estaciones de anestesia.

En la figura 24 se puede apreciar la concentración alcanzada de sevoflurano según el FGF entre ambas estaciones de anestesia.

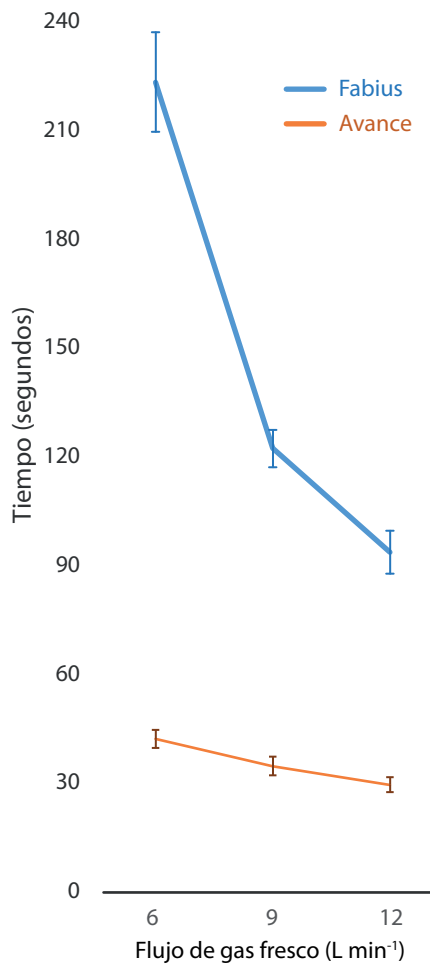


Figura 23. Tiempo de meseta. Tiempo hasta alcanzar la concentración de meseta. El gráfico muestra la media \pm DE. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Fabius y Avance para todos los flujos de gas fresco. **Fabius:** se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre todos los FGF estudiados. **Avance:** se encontraron diferencias estadísticamente significativas pero no clínicamente relevantes entre todos los FGF estudiados.

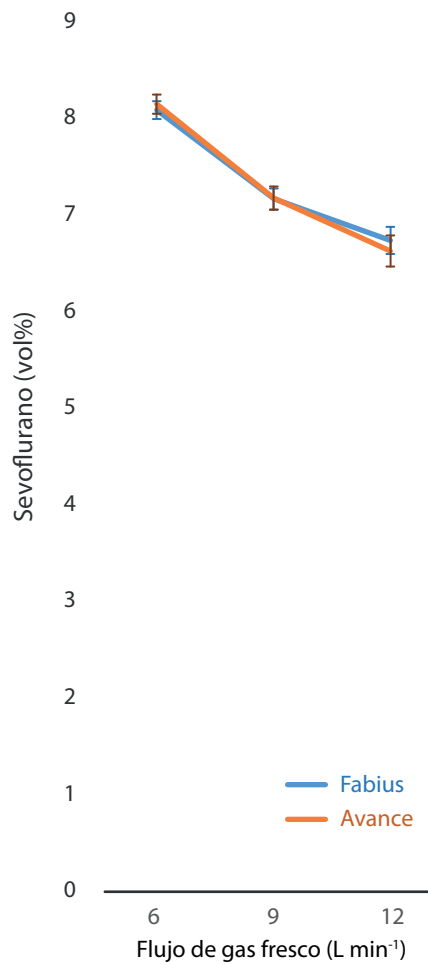


Figura 24. Concentración de meseta alcanzada. El gráfico muestra la media \pm DE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de meseta alcanzada entre Fabius y Avance para ningún FGF estudiado. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, tanto para las estaciones Fabius como Avance, entre los tres FGF, de manera que, a mayor FGF menor concentración de sevoflurano alcanzada.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de meseta alcanzada para cada flujo de gas fresco entre ambos tipos de estación de anestesia, pero sí se observó una disminución de la concentración de meseta a medida que aumenta el FGF.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en obtener la concentración de meseta, de forma tal que, para cada flujo de gas fresco, estos tiempos son mayores para las estaciones de anestesia Fabius que para las Avance.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor que debería haber alcanzado la concentración de sevoflurano (8vol%) y la alcanzada en realidad para los flujos de gas fresco de 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹ en ambas estaciones de anestesia, pero no para el flujo de gas fresco de 6 L min⁻¹. Con el FGF de 6 L min⁻¹ se pudo alcanzar una concentración de sevoflurano de 8 vol% en el circuito.

Se ha observado que, a mayor flujo de gas fresco, menor tiempo en alcanzar la concentración meseta en las estaciones Fabius, pero no en las Avance, donde aumentar el flujo de gas fresco de 9 L min⁻¹ a 12 l min⁻¹ no se traduce en un tiempo más corto.

6. Discusión

6. 1. Sevoflurano al 2%

En nuestro estudio, los tiempos de llenado y de lavado de sevoflurano han sido más rápidos en las estaciones Avance que en las estaciones Fabius para todos los flujos de gas fresco. Un menor tiempo de llenado puede suponer una menor incidencia de despertar intraoperatorio,^{6,92,93} aunque se puede evitar si se dispone de monitorización de la profundidad anestésica.^{94,95} Un menor tiempo de vaciado puede suponer un despertar más rápido para los pacientes, que supone una mejora en la seguridad de los pacientes,^{96,97} en la calidad de su recuperación,⁹⁸ así como en el flujo de trabajo de los quirófanos.⁹⁹

Hay muchos factores que pueden influir en el tiempo que se tarda en el llenado y el lavado de los circuitos anestésicos, pero los más importantes son el flujo de gas fresco, el volumen del circuito y el volumen minuto. Al igual que en los estudios de Dosch *et al*,⁷² o Shin *et al*,⁸⁷ en nuestro estudio hemos demostrado que los flujos de gas fresco elevados mejoran

los tiempos de llenado y de vaciado del circuito para cada una de las estaciones de anestesia estudiadas, aunque tiene poco interés subir el FGF por encima de 9 L min^{-1} .

En la literatura revisada, solamente se ha encontrado un artículo que compara las estaciones Avance con las Fabius,⁷² pero utilizan como gas trazador el oxígeno y emplean un volumen tidal de 1.000 mL, 10 respiraciones por minuto y flujos de gas fresco bajos, donde se encuentra también que el modelo Avance es más rápido que el Fabius, aunque los tiempos absolutos no son comparables con el presente estudio puesto que utilizan un volumen minuto de 10 litros, mientras que en el presente trabajo se ha utilizado un volumen minuto de 6 litros.

No se ha encontrado ningún estudio que compare la cinética de los agentes inhalatorios entre el modelo Fabius y el Avance en adultos ni en niños. El estudio que más se aproxima es uno en el que se compara el respirador Fabius con el Avance, pero está realizado simulando la ventilación mecánica en niños y recién nacidos.¹⁰⁰ En dicho estudio también se puede observar que las estaciones Avance son más rápidas que las Fabius.

En general, se puede observar de forma sistemática que las estaciones de General Electric son más rápidas que las de Dräger,^{72,87,100} tanto en el llenado como en el vaciado del circuito respiratorio, pero no se pueden establecer comparaciones cuantitativas directas de la cantidad de tiempo invertido en el llenado o vaciado porque no se ha encontrado ningún trabajo con los mismos parámetros utilizados. Por otra parte, la mayoría de los estudios encontrados comparan varios modelos de estación

de anestesia de la misma firma comercial,^{13,87,101-103} posiblemente por la dificultad en el acceso en un mismo centro de trabajo a estaciones de anestesia de distintos fabricantes.

Se ha encontrado un trabajo que utiliza 600 mL de volumen tidal y 12 respiraciones por minuto, pero compara flujos de gas frescos muy bajos y solamente compara el modelo Fabius con otros respiradores del fabricante Dräger,⁸⁷ o evalúan estaciones de anestesia para su preparación para hipertermia maligna, por lo que utilizan flujos de gas fresco máximos, con volúmenes tidal de 600mL a 15 respiraciones por minuto,¹⁴ o que concluyen la necesidad de estar al menos 90 minutos con un flujo de gas fresco de 10 L min⁻¹ para la estación de anestesia Fabius,¹⁰⁴ lo que arroja resultados que no son comparables a los del presente estudio.

Shin *et al*⁸⁷ estudiaron varias estaciones de anestesia Dräger con los mismos parámetros ventilatorios utilizados en presente estudio. Estudiaron el tiempo en alcanzar una concentración diana de sevoflurano en la estación de anestesia Fabius, pero lo hicieron con un FGF de 3 L min⁻¹ y una concentración diana de sevoflurano del 4%, por lo que sus resultados no son comparables con los aquí presentados.

Morimoto *et al*¹⁰² compararon estaciones de anestesia Dräger entre sí en un estudio *in vivo*, pero los parámetros ventilatorios variaban entre cada paciente, lo cual puede permitir concluir que una estación de anestesia es más rápida que otra a nivel cualitativo, pero imposibilita la comparación cuantitativa entre ambas.

6. 1. 1. Tiempo de llenado

Las estaciones de anestesia Avance son capaces de proporcionar la concentración meseta y el 95% de la misma en un tiempo menor que las Fabius, probablemente por su diferente arquitectura.⁷² La diferencia de tiempo es más notable para el tiempo en alcanzar la concentración meseta.

El valor del tiempo de llenado al 95%, definido como el tiempo empleado en alcanzar el 95% de la concentración de meseta, estriba en que es un valor lo suficientemente cercano a la meseta como para que pueda ser intercambiable por el de meseta en la práctica clínica. Desde el 95% del tiempo en alcanzar la concentración meseta, donde han transcurrido tres constantes de tiempo, hasta el tiempo en alcanzar la propia concentración meseta, puede pasar un tiempo que puede ser elevado, de al menos seis veces la constante de tiempo, sin que ello tenga implicaciones clínicas relevantes.

De esta manera, la evaluación del tiempo en llegar al 95% de la concentración meseta tiene gran interés clínico, pues con dicha concentración es poco probable que haya despertar intraoperatorio.¹⁰⁵

6. 1. 2. Tiempo de lavado

El tiempo de lavado disminuye al aumentar el FGF excepto en las estaciones Avance, donde el aumento del FGF por encima de 9 L min⁻¹ no lo disminuye. Esto es posible que se deba a que la arquitectura de las

estaciones de anestesia.⁷² De hecho, se han ensayado varias estrategias para acelerar el lavado del circuito, tales como sustituir los componentes del mismo por unos nuevos que no hubieran estado en contacto con los agentes inhalatorios, aunque con un éxito limitado.⁶⁹

La diferencia en el tiempo de lavado es muy marcada entre ambos modelos de estación de anestesia y para todos los FGF, con tiempos muy largos en el caso del FGF de 3 L min^{-1} . Estos resultados son similares a los encontrados en la literatura cuando se estudia el lavado de los circuitos para la prevención de la hipertermia maligna,¹⁰⁶ y aunque no hay estudios que los comparen directamente, los Fabius parecen ser más lentos que los Avance,¹⁰⁷ a pesar de que los métodos de lavado para la hipertermia maligna no son los mismos que en anestesia clínica.⁶² Los mejores tiempos se obtienen con las estaciones Avance, donde ya con un FGF de 9 L min^{-1} se obtiene un tiempo de lavado de $31,27 \pm 2,37 \text{ s}$, sin que aumentar el FGF a 12 L min^{-1} acorte este tiempo. Por otra parte, el tiempo más corto del modelo Fabius está en $126,4 \pm 8,43 \text{ s}$ con un FGF de 12 L min^{-1} , lejos del modelo Avance.¹⁰⁸

Al igual que en la fase de llenado, se observa una disminución muy marcada en el tiempo de lavado cuando se aumenta de 3 L min^{-1} a 6 L min^{-1} el FGF, probablemente porque sea a 6 L min^{-1} cuando el FGF se iguale al volumen minuto.

6. 2. Modelos farmacocinéticos

Este es el primer modelo farmacocinético que se describe en la literatura para estaciones de anestesia en uso clínico. Se han creado modelos farmacocinéticos en los que se desprecia el efecto que tiene la cinética de los gases dentro del circuito anestésico^{82,109} o si se tiene en cuenta se hace sobre un circuito anestésico ideal^{81,110,111} y un aplicación clínica ideal.¹¹² Estos modelos sirven de base para el desarrollo de aplicaciones de simulación.

Es posible que la falta de estudios al respecto tenga que ver con la gran dificultad para el modelado debido a la escasez y dificultad de uso de un software específico, así como la variabilidad introducida por los monitores de gases y el rendimiento de los vaporizadores.³³

Los datos observados en las estaciones de anestesia Fabius muestran oscilaciones lentas en la concentración de sevoflurano observada durante la fase de llenado. Este fenómeno se ha observado en varias determinaciones a un FGF de 6 L min⁻¹. Se pueden observar tres periodos en la fase de llenado con un FGF de 3 l min⁻¹: desde 230 s hasta 370 s y entre 370 y 840 s. También se observan un ciclo lento a partir de unos 360 s con el FGF de 6 L min⁻¹ y a partir de 180 s con un FGF de 9 L min⁻¹ o 12 L min⁻¹. Esto puede deberse al rendimiento de los vaporizadores⁴⁴ o a que la arquitectura de los respiradores, en especial los Fabius, tiene un papel más relevante de lo esperado, en especial con FGF por debajo de 6 L min⁻¹.

El modelo monofásico puede determinar la concentración de meseta tanto en la fase de llenado como en la de vaciado, mientras que el modelo bifásico solamente puede explicar la meseta en la fase de llenado, pero no en la de vaciado, por lo que es ya, de entrada, un peor modelo frente al monofásico.

Estos modelos pueden servir para ser introducidos en aplicaciones de simulación o para crear nuevas aplicaciones. La aplicación de simulación de estaciones de anestesia por excelencia se denomina GasMan® (gasman.com), y en ella no se contempla la cinética de los agentes inhalatorios dentro del circuito anestésico, sino en exclusiva la cinética en los pacientes, a partir de varios modelos,⁸³ lo que ha llevado a que el modelo utilizado en el software no tenga toda la precisión que sería deseable,¹¹³ por lo que la incorporación de la cinética de las propias estaciones de anestesia puede mejorar la exactitud de los resultados proporcionados por las aplicaciones de simulación.

En general, se acepta que el software de simulación es útil para la enseñanza,^{77,86,114} fines demostrativos de situaciones conocidas,^{115,116} así como para explorar situaciones que son difíciles de estudiar en la clínica.¹¹⁷

6. 3. Sevoflurano al 8%

En nuestro estudio, la estación de anestesia Avance ha mostrado ser más rápida que la Fabius con los parámetros ventilatorios de adultos para el cebado del circuito con sevoflurano al 8%. No se ha encontrado ningún artículo similar con parámetros ventilatorios de adulto, aunque Kern *et al*,¹⁰⁰ demostraron que el Avance es más rápido que el Fabius con parámetros ventilatorios de recién nacidos y niños, resultado similar al nuestro.

Para realizar una inducción anestésica, a nivel clínico es importante saber cuánto tiempo se debe mantener el vaporizador de sevoflurano al 8% para que dicha concentración esté disponible en la boca del paciente con el fin de saber en qué momento se puede iniciar la técnica,²⁶ pero no demasiado tiempo con el fin de evitar la contaminación del entorno de trabajo,¹¹⁸ de ahí el interés en conocer el tiempo necesario para obtener la concentración óptima antes de iniciar una inducción inhalatoria.

La disminución de la magnitud de la concentración de meseta alcanzada al aumentar el flujo de gas fresco probablemente es debida a que la capacidad de los vaporizadores para suministrar una determinada concentración de agente anestésico disminuye con el aumento del flujo de gas fresco. Esto se produce por el enfriamiento del propio agente anestésico dentro del vaporizador, que produce una disminución en su rendimiento.⁴⁴ De esta manera, con flujos de gas fresco de 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹, la concentración de sevoflurano alcanzada fue menor a la programada en todos los casos.

En la clínica, se ha demostrado una disminución importante en el porcentaje de éxito en la inducción inhalatoria con concentraciones de sevoflurano menores al 8%.⁴¹ En nuestro estudio, solamente el FGF de 6 L min⁻¹ se puede recomendar para realizar el purgado del circuito anestésico como preparación de una inducción anestésica inhalatoria.

6. 3. 1. Concentración de meseta

Para cualquier flujo de gas fresco, el tiempo en alcanzar la concentración meseta ha sido mayor en las estaciones de anestesia Fabius frente a las Avance. Esto es posible que sea debido a que la estación de anestesia Fabius tiene in circuito más lento que la Avance, que produciría una velocidad del cambio de la concentración de sevoflurano menor.⁸⁷

6. 3. 2. Flujo de gas fresco

Por otra parte, cuando se analiza la diferencia entre los diferentes flujos de gas fresco, se observó también que, a mayor flujo de gas fresco, menor tiempo en obtener las concentraciones objetivo de sevoflurano. A pesar de ello, las diferencias entre ambas estaciones de anestesia son importantes.

Así pues, con el aumento del flujo de gas fresco, y al tiempo que disminuye la concentración máxima de sevoflurano alcanzada, disminuye el tiempo en alcanzar la misma en las estaciones Fabius para todos los flujos de gas fresco, pero no para las estaciones Avance, donde suministrar

9 L min⁻¹ o 12 L min⁻¹ no tiene reflejo en un tiempo menor en alcanzar las concentraciones estudiadas de sevoflurano, pero sí en una menor concentración de sevoflurano alcanzada.

Solamente con el flujo de gas fresco de 6 L min⁻¹ se alcanzó una concentración de 8 vol% de sevoflurano, aunque el tiempo en alcanzarla con las estaciones Fabius fue mayor que con la Avance. De esta manera, en caso de querer realizar una inducción anestésica inhalatoria, se debe esperar más tiempo para cebar el circuito anestésico en las Fabius. En general, es poco recomendable realizar una inducción anestésica con una concentración de sevoflurano menor al 8%: se tarda más tiempo en la misma debido a que el efecto hipnótico es más lento a menor concentración inspiratoria, lo cual puede dar lugar a discomfort en los pacientes, sobre todo en los pacientes pediátricos.

6. 4. Arquitectura de los circuitos anestésicos

Cuanto menor sea el volumen interno del circuito anestésico, más rápida debe ser la velocidad del cambio en la composición de los gases en su interior.

De esta manera, el Fabius, con un volumen interno de 4,7 L,¹⁰² tendría un volumen interno menor al del Avance, de 5,5 L,³⁹ y por tanto debería ser un circuito más rápido que el Avance. En cambio, el Fabius ha demostrado ser un circuito más lento.

En nuestro estudio, doblar el FGF no han supuesto una disminución en un 50% en los tiempos de llenado o vaciado, como cabría esperar si el volumen del circuito fuera el mismo para cualquier FGF, como sucedería si el FGF se mezclara de manera instantánea y por completo con todo el volumen físico del circuito, según la resolución de la ecuación de la constante de tiempo (figura 7). Así pues, el incremento del FGF no disminuye los tiempos de llenado o vaciado de manera proporcional. Estos resultados son consistentes con los encontrados por otros autores, quienes también encuentran discrepancias entre el tiempo que debería modificarse la concentración inspiratoria de un gas trazador con la que se alcanza en la realidad, tanto con el oxígeno como gas trazador,⁷² como con agentes inhalatorios.^{5,12,87,100}

La explicación más aceptada de esta discrepancia es que la localización de la entrada del flujo de gas fresco dentro del propio circuito es diferente para ambos modelos de estación de anestesia.^{72,75} Mientras que en la estación Fabius, el FGF se inyecta entre el depósito de cal sodada y el pistón impulsor de gases, en la Avance se inyecta directamente después de la válvula inspiratoria.¹³ Esto hace que el flujo de gas fresco se tenga que mezclar con el del pistón y parte del que hay en el depósito de cal sodada en el caso de las estaciones Fabius, mientras que en las estaciones Avance, la mayoría de la mezcla de gases inyectados esté inmediatamente disponible para ser ventilado hacia el paciente (figuras 9 y 10).

Este fenómeno y su influencia en la cinética de los gases dentro de la estación de anestesia dio lugar a que Lerou *et al*⁸¹ necesitaran lo que

ellos denominaban subsistema inspiratorio y espiratorio propio de los respiradores para poder explicar un modelo farmacocinético de gases en pacientes que estaban describiendo, y que resultó diferente al volumen físico del circuito en el que se basaban. Más tarde, Dosch *et al*⁷² mencionaron la existencia de un volumen aparente, que dedujeron del hecho de que el volumen que encontraron en su estudio, realizado con oxígeno, para los circuitos anestésicos era aparentemente diferente al volumen físico de los mismos, y que explicaban diciendo que el volumen de gas ventilado hacia el pulmón artificial que utilizaban en su estudio contenía un porcentaje de gas fresco superior al que le correspondería. Otros autores también relacionan la localización del sitio de entrada del FGF en el circuito anestésico con su cinética, pero sin nombrar un volumen aparente.^{14,87}

Se han determinado las constantes de tiempo de llenado y lavado a partir de las ecuaciones derivadas de la regresión no lineal de los datos capturados. De manera similar a los datos observados, el volumen aparente ha resultado muy diferente al volumen real. Puesto que el volumen aparente depende de la constante de tiempo y del flujo de gas fresco, resulta ser diferente para cada una de las posibles combinaciones de FGF, volumen tidal y frecuencia respiratoria en una estación de anestesia. En este trabajo, se ha descrito para un volumen tidal de 500 mL y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, que son parámetros ventilatorios estándar en anestesia clínica.

6. 5. Validez interna

Para todos los FGF, las concentraciones de meseta de sevoflurano alcanzadas fueron similares entre ambas estaciones de anestesia, así como dentro de cada estación de anestesia, tanto en la fase de llenado como en la de vaciado. Lo mismo sucedió con el purgado del circuito anestésico con sevoflurano al 8%. De esta manera, los vaporizadores parecen funcionar dentro de las especificaciones de los fabricantes, a la vez que hace que los resultados sean comparables dentro de cada modelo de estación de anestesia, así como entre ambos modelos.

El tiempo en obtener lectura de sevoflurano en ambos tipos de estación de anestesia es similar para cada FGF, pero en el modelo Fabius más lento que el Avance. Esto está en consonancia con la arquitectura del circuito y la forma de la curva de llenado de sevoflurano en los circuitos, con un inicio muy pronunciado, así como con el resto de los tiempos encontrados.

6. 6. Limitaciones

6. 6. 1. Llenado de sevoflurano al 8%

El estudio del tiempo de llenado de sevoflurano al 8% se ha realizado en el modo de ventilación mecánica controlada, aunque el modo de estudio ideal hubiera sido el de ventilación espontánea del paciente. No se pudo

realizar de esta manera debido a las limitaciones técnicas del propio experimento, pues no se dispone de un sistema que simule la ventilación espontánea de los pacientes.

No obstante, la ventilación mecánica es una aproximación razonable, al menos a contribuir a la evaluación de la diferencia entre ambas estaciones de anestesia, más que al conocimiento de los valores absolutos de tiempo que se observan en los resultados del presente estudio.

Otra posibilidad hubiera sido la de medir cuánto tiempo transcurre entre colocar el dial del vaporizador de sevoflurano al 8% y que hubiera sevoflurano en el lugar de medición, pero en lugar de realizarlo con ventilación mecánica controlada, realizarlo sin ningún tipo de simulador de pulmón de paciente, al aire. Se desechó este procedimiento debido a que no hay mecánica ventilatoria y además se produciría una importante contaminación ambiental, que si situaría fuera de la normativa sobre seguridad con los agentes anestésicos inhalatorios.

El rendimiento de los vaporizadores a FGF elevados y concentraciones en el dial elevadas también ha influido en los resultados. Tal como se puede apreciar en las figuras 4 y 5, el vaporizador Dräger Vapor 200 instalado en las estaciones Fabius presenta un rendimiento mucho mejor que el General Electric Tec7 instalado en las estaciones Avance, pues es capaz de proporcionar concentraciones más elevadas con el mismo FGF. No obstante, el mejor rendimiento de estos vaporizadores se compensa con un mayor tiempo de equilibrio.

No se ha probado el intercambio de vaporizadores o utilizar el mismo tipo de vaporizador en ambas estaciones de anestesia, pues al ser las mismas de uso clínico, se suministran con los vaporizadores de cada uno de los fabricantes ya instalados, y aunque es posible el intercambio de los mismos, supondría un incremento de los costes no asumible por los compradores, pues habría que desechar un vaporizador y comprar otro de otro fabricante.

6. 6. 2. Llenado y lavado de sevoflurano al 2%

El tiempo de llenado del circuito mejora mucho al pasar de 3 L min^{-1} a 6 L min^{-1} en ambas estaciones de anestesia, aunque con tiempos más lentos en la Fabius frente a la Avance. Lo mismo sucede con el tiempo de vaciado.

Es posible que el salto cuantitativo no sea necesariamente en 6 L min^{-1} , sino que sean cuando el FGF iguale al volumen minuto ventilado. De esta manera, en nuestro trabajo, se ha realizado con 500 mL de volumen tidal a una FR de 12 resp min^{-1} , que equivalen a un volumen minuto de 6 litros, igual al del FGF empleado cuando se observa el salto cuantitativo en el tiempo de llenado y de vaciado de los circuitos.

6. 6. 3. Modelos farmacocinéticos

La limitación principal de los modelos bicompartimentales utilizados estriba en que no son capaces de determinar bien las concentraciones

de sevoflurano durante los primeros segundos de la curva, lo cual se corresponde con unos periodos de tiempo estacionarios en los que bien la cifra de sevoflurano es cero (fase de llenado) o bien es el valor de meseta (fase de lavado). De esta manera, el modelo bicompartimental puede predecir la concentración de meseta en la fase de llenado, por estar al final de la curva, pero no puede predecir la concentración de meseta en la fase de vaciado por estar esta al principio de la curva, por lo que la concentración de meseta en la fase de lavado tiene que ser conocida e introducida en la ecuación como parámetro independiente. Esto hace que los modelos bicompartimentales en la fase de lavado sean menos útiles que los monocompartmentales.

Otra limitación de los modelos de lavado de sevoflurano estriba en la imposibilidad de determinar el 95% del tiempo de lavado, por estar muy próximo y solaparse en ocasiones con lecturas de sevoflurano de 0,0 vol%, debidas a la limitación en la precisión del instrumento de medida el cual, por debajo de 0,15 vol% muestra un valor de 0,0 vol%. No obstante, a nivel clínico no parece tener trascendencia.

En cuanto a su aplicación para simulación, se ha comprobado su ajuste a los mismos datos que los han generado, es decir, se ha comprobado que son capaces de explicar los datos, pero no se ha evaluado su error, pues esto se debe hacer frente a nuevas determinaciones, lo cual está fuera del ámbito del presente trabajo. No obstante, es probable que tengan una buena capacidad predictiva.¹¹⁹

6. 6. 4. Constante de tiempo

Ne se ha podido determinar la constante de tiempo en la fase de lavado por la limitación del instrumento de medida. Se eligió medir la constante de tiempo a partir del valor del 95% del llenado máximo debido a que es fácilmente medible y hay una diferencia importante en la concentración de sevoflurano entre dos, tres y cuatro constantes de tiempo.

No se utilizó la medición del llenado máximo porque, dado el instrumento de medida disponible, resulta muy difícil distinguir entre el llenado del 98,2% (que se correspondería cuatro constantes de tiempo), del llenado del 99,3% del circuito (que se correspondería con cinco constantes de tiempo), pues en ese rango tan pequeño de concentraciones, pequeños errores serían magnificados.

6. 7. Aplicación a la práctica clínica

6. 7. 1. Cinética del sevoflurano al 2%

Se ha visto en las estaciones Avance que el tiempo en alcanzar el 95% de la concentración meseta es de $33,05 \pm 4,43$ s con un FGF de 6 L min^{-1} , sin que aumentar el FGF tenga un efecto clínicamente relevante, mientras que el lavado se produce en $31,27 \pm 2,37$ s con un FGF de 9 L min^{-1} . Así pues, es razonable poder recomendar un FGF de 6 L min^{-1} para el llenado y un FGF de 9 L min^{-1} para el vaciado de sevoflurano al 2% en las estaciones de anestesia Avance dado un volumen minuto de 6 litros.

En las estaciones Fabius, el tiempo en alcanzar el 95% de la concentración meseta ha sido de $105,8 \pm 26,76$ s con un FGF de 9 l min^{-1} y un tiempo de lavado de $126,4 \pm 8,43$ s con un FGF de 12 L min^{-1} . Así, es razonable poder recomendar un FGF de 9 L min^{-1} para el llenado y un FGF de al menos 12 L min^{-1} para el vaciado de sevoflurano al 2% en las estaciones de anestesia Fabius dado un volumen minuto de 6 litros.

Puesto que para el FGF de 3 L min^{-1} los tiempos de llenado y lavado son muy prolongados en ambas estaciones de anestesia, se podría producir un despertar intraoperatorio al inicio del acto anestésico o bien un despertar prolongado al final del mismo, es razonable que no sean recomendados. Por el mismo motivo, a pesar de no haber podido encontrar modelos farmacocinéticos de llenado o vaciado de sevoflurano fiables por debajo de un FGF de 6 L min^{-1} , en caso de haberlos encontrado, estos tendrían un interés clínico limitado.

6. 7. 2. Cinética del sevoflurano al 8%

Puede que solamente con flujos de gas fresco de 6 L min^{-1} sea posible realizar una inducción inhalatoria con éxito en todos los casos y en un tiempo corto, pues para dicho flujo de gas fresco, ambas estaciones de anestesia fueron capaces de suministrar una concentración de sevoflurano del 8%, si bien es cierto que la diferencia en el tiempo transcurrido para su obtención es bastante elevada, con una diferencia entre las medias de 142,6 segundos para alcanzar el 95% de la concentración de meseta, es decir, una diferencia de dos minutos y 23 segundos entre ambas.

6. 7. 3. Modelos farmacocinéticos e inteligencia artificial

Como ya se ha visto, en la actualidad, el interés principal de los modelos farmacocinéticos estriba en la posibilidad de su implementación en aplicaciones informáticas de simulación con fines educativos o demostrativos, pero también se puede utilizar para la exploración de situaciones clínicas difíciles de estudiar.

El conocimiento de la farmacocinética dentro de los respiradores y la generación de modelos matemáticos que la describan pueden contribuir al ahorro de anestésico inhalatorio,¹²⁰ sino también introducir la denominada inteligencia artificial¹²¹ las estaciones de anestesia, poder predecir la concentración de anestésicos inhalatorios en la boca de paciente y así saber cuándo se va a despertar, evitar la infra o sobredosificación, mantener un acto anestésico estable durante la cirugía,⁸⁵ a la vez que contribuir a un sistema holístico de administración anestésica^{122,123} mejorar la eficiencia en los quirófanos¹²⁴ y contribuir a la automatización de los sistemas de administración de anestesia.¹²⁵

7. Conclusiones finales

Con un volumen tidal de 500 mL y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, una concentración de sevoflurano fijada en un 2% en el vaporizador y los FGF estudiados de de 3 L min⁻¹, 6 L min⁻¹, 9 L min⁻¹ y 12 L min⁻¹:

1. Los tiempos de llenado son menores en las estaciones de Anestesia Avance frente a las Fabius para todos los flujos de gas fresco estudiados.
2. Los tiempos de lavado son menores en las estaciones de Anestesia Avance frente a las Fabius para todos los flujos de gas fresco estudiados.
3. El flujo de gas fresco ideal para el llenado de sevoflurano al 2% en las estaciones de anestesia Avance es de 6 L min⁻¹ y en las estaciones Fabius de 9 L min⁻¹.

4. El flujo de gas fresco ideal para el lavado de sevoflurano al 2% en las estaciones de anestesia Avance es de 9 L min^{-1} y en las estaciones Fabius de al menos 12 L min^{-1} .
5. Han resultado ser válidos todos los modelos farmacocinéticos de llenado de sevoflurano al 2% con los FGF de 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} . En el caso del FGF de 3 L min^{-1} , en las estaciones Fabius el modelo ha resultado ser no válido, y en las estaciones Avance que ha resultado ser válido con restricciones.
6. Han resultado válidos todos los modelos farmacocinéticos de lavado de sevoflurano al 2% para los FGF de 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} . Para los FGF de 3 L min^{-1} y 6 L min^{-1} han resultado ser válidos con restricciones.
7. Los modelos farmacocinéticos pueden mejorar la precisión de los programas de simulación así como el cuidado de los pacientes.

Con un volumen tidal de 500 mL y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, una concentración de sevoflurano fijada en un 8% en el vaporizador y los FGF estudiados de 6 L min^{-1} , 9 L min^{-1} y 12 L min^{-1} :

1. El tiempo de cebado del circuito anestésico es menor en las estaciones de anestesia Avance frente a las Fabius para todos los FGF.
2. El FGF ideal para el cebado del circuito para la realización de una inducción anestésica inhalatoria es de 6 L min^{-1} . No se pueden recomendar FGF superiores debido a que con ellos no se alcanza una concentración del 8 vol%.

8. Referencias bibliográficas

1. Record N, Beecroft C: The anaesthetic machine. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2019; 20: 67-71
2. Coisel Y, Millot A, Carr J, Castagnoli A, Pouzeratte Y, Verzilli D, Futier E, Jaber S: How to choose an anesthesia ventilator? *Annales Francaises D Anesthesie Et De Reanimation* 2014; 33: 462-465
3. Soro M BJ, Llorens J, Jover JL, Martí F: Estructura de los equipos de anestesia. Madrid, Arán, 2009, pp 313-347
4. Klinger B, Schmucker P: Understanding the anaesthetic machine. *Anesthesiologie & Intensivmedizin* 2003; 44: 608-615
5. Struys M, Kalmar AF, De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, Buschke W: Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94: 306-317
6. Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, Pace NL: Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: Cd007272

7. Benhamou D, Constant I, Longrois D, Molliex S, Nouette-Gaulain K, Bull A: Use of volatile anaesthetic agents in anaesthesia: A survey of practice in France in 2012. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015; 34: 205-9
8. McGain F, Bishop JR, Elliot-Jones LM, Story DA, Imberger GL: A survey of the choice of general anaesthetic agents in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care* 2019; 47: 235-241
9. Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K: Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. *Br J Anaesth* 1994; 73: 322-5
10. Katoh T, Ikeda K: The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998; 88: 18-24
11. Horwitz M, Jakobsson JG: Desflurane and sevoflurane use during low- and minimal-flow anesthesia at fixed vaporizer settings. *Minerva Anestesiologica* 2016; 82: 180-185
12. Quenet E, Weil G, Billard V: Which settings to optimize anaesthetics delivery: Fresh gas flow or delivered fraction? *Annales Francaises D Anesthesie Et De Reanimation* 2008; 27: 900-908
13. Kennedy RR, French RA, Vesto G, Hanrahan J, Page J: The effect of fresh gas flow during induction of anaesthesia on sevoflurane usage: a quality improvement study. *Anaesthesia* 2019; 74: 875-882
14. Cotttron N, Larcher C, Sommet A, Fesseau R, Alacoque X, Minville V, Fourcade O, Kern D: The Sevoflurane Washout Profile of Seven Recent Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-Susceptible Adults and Infants: A Bench Test Study. *Anesthesia and Analgesia* 2014; 119: 67-75
15. Misal US, Joshi SA, Shaikh MM: Delayed recovery from anesthesia: A post-graduate educational review. *Anesth Essays Res* 2016; 10: 164-72
16. Aceto P, Perilli V, Lai C, Sacco T, Ancona P, Gasperin E, Sollazzi L: Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1730-7

17. Sommerfield D, Von Ungern-Sternberg BS: The mask or the needle? Which induction should we go for? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2019; 32: 377-383
18. Ramgolam A, Hall GL, Zhang G, Hegarty M, Von Ungern-Sternberg BS: Inhalational versus Intravenous Induction of Anesthesia in Children with a High Risk of Perioperative Respiratory Adverse Events. *Anesthesiology* 2018; 128: 1065-1074
19. Peker K, Polat R: Effects of intravenous and mask induction on post-operative emergence delirium in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Irish Journal of Medical Science* 2020; 01: 86-94.
20. Aguilera IM, Patel D, Meakin GH, Masterson J: Perioperative anxiety and postoperative behavioural disturbances in children undergoing intravenous or inhalation induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 501-7
21. Smith TE, Elliott WG: Routine Inhaled Induction in Adults: A Safe Practice? *Anesthesia & Analgesia* 2006; 102: 646-647
22. Van Den Berg AA, Chitty DA, Jones RD, Sohel MS, Shahen A: Intravenous or Inhaled Induction of Anesthesia in Adults? An Audit of Preoperative Patient Preferences. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 100: 1422-1424
23. Lavado JS, Gonçalves D, Gonçalves L, Sendino C, Valente E: ¿General o regional? Preferencias anestésicas de los pacientes y su percepción sobre la anestesia regional. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 2019; 66: 199-205
24. Nathan N, Bazin JE, Cros AM: Induction par inhalation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2004; 23: 884-899
25. Martín-Larrauri R, Gilsanz F, Rodrigo J, Vila P, Ledesma M, Casimiro C: Conventional stepwise vs. vital capacity rapid inhalation induction at two concentrations of sevoflurane. 1999; 21: 265-271
26. Boonmak P, Boonmak S, Pattanittum P: High initial concentration versus low initial concentration sevoflurane for inhalational induction of anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD006837

27. Ghai B, Jain K, Bansal D, Bhatia N: End-tidal Sevoflurane Concentration for ProSeal™ versus Classic™ Laryngeal Mask Airway Insertion in Unpremedicated Anaesthetised Adult Females. *Anaesthesia and Intensive Care* 2016; 44: 221-225
28. Dharmalingam AL, Thamilselvi BS, Murukan MS, Anandan H: Comparison of Onset of Induction and Easiness of Laryngeal Mask Airway Insertion in Adults: Propofol versus Sevoflurane Single Vital Capacity Breath Technique-high Concentration (8%). *International Journal of Scientific Study* 2016; 4: 231-234
29. Nouette-Gaulain K, Lemoine P, Cros AM, Sztark F: Induction of anaesthesia with target-controlled inhalation of sevoflurane in adults with the ZEUS anaesthesia machine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 802-6
30. Fritsch N, Nouette-Gaulain K, Bordes M, Semjen F, Meymat Y, Cros A-M: Target-controlled inhalation induction with sevoflurane in children: a prospective pilot study. *Pediatric Anesthesia* 2009; 19: 126-132
31. Deng HB, Li FX, Cai YH, Xu SY: Waste anesthetic gas exposure and strategies for solution. *Journal of Anesthesia* 2018; 32: 269-282
32. Michel F, Constantin JM: Sevoflurane inside and outside the operating room. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2009; 10: 861-873
33. Young J, Kapoor V: Principles of anaesthetic vaporizers. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2016; 17: 133-136
34. Cassidy CJ, Smith A, Arnot-Smith J: Critical incident reports concerning anaesthetic equipment: analysis of the UK National Reporting and Learning System (NRLS) data from 2006-2008. *Anaesthesia* 2011; 66: 879-888
35. Beydon L, Ledenmat PY, Soltner C, Lebreton F, Hardin V, Benhamou D, Clergue F, Laguenie G: Adverse Events with Medical Devices in Anesthesia and Intensive Care Unit Patients Recorded in the French Safety Database in 2005-2006. *Anesthesiology* 2010; 112: 364-372

36. Bohnet-Joschko S, Zippel C, Siebert H: Prevention of medical device-related adverse events in hospitals: Specifying the recommendations of the German Coalition for Patient Safety (APS) for users and operators of anaesthesia equipment. *Zeitschrift Fur Evidenz Fortbildung Und Qualitaet Im Gesundheitswesen* 2015; 109: 725-735
37. Zippel C, Bohnet-Joschko S: Innovation for Safe and Effective Medical Devices: Contributions From Postmarket Surveillance. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2017; 51: 237-245
38. Briggs G, Maycock J: The anaesthetic machine. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2016; 17: 115-119
39. Datex-Ohmeda: s/5 Avance anesthesia machine. Technical reference manual., 2009
40. Dräger-Medical: Technical Service Manual. Fabius GS. Inhalation Anesthesia Machine. Alemania, 2010
41. Khangwal SK, Shah K, Patel BM: Comparison fo 3%, 5% and 8% concentrations of sevoflurane for induction and intubation in adults without using neuromuscular blocking agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2019; 10: 2230-2235
42. Dräger-Medical: Dräger Vapor 2000. Instructions for use. Germany, Dräger Medical, 2010
43. General-Electric: Tec 7 Vaporizer. User's reference manual. Helsinki, General-Electric, 2012
44. Wasik P, Anandampillai R: The principles of anaesthetic vaporizers. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2019; 20: 85-89
45. Spaeth J, Schweizer T, Schmutz A, Buerkle H, Schumann S: Comparative usability of modern anaesthesia ventilators: a human factors study. *British Journal of Anaesthesia* 2017; 119: 1000-1008

46. Ekbom K, Assareh H, Anderson RE, Jakobsson JG: The effects of fresh gas flow on the amount of sevoflurane vaporized during 1 minimum alveolar concentration anaesthesia for day surgery: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 290-3
47. Luo A, Zhang X, Li S, Zhao Y: Sevoflurane addiction due to workplace exposure. *Medicine* 2018; 97: e12454
48. Herzog-Niescery J, Botteck NM, Vogelsang H, Gude P, Bartz H, Weber TP, Seipp H-M: Occupational Chronic Sevoflurane Exposure in the Everyday Reality of the Anesthesia Workplace. *Anesthesia & Analgesia* 2015; 121: 1519-1528
49. Tankó B, Molnár C, Búdi T, Pető C, Novák L, Fülesdi B: The Relative Exposure of the Operating Room Staff to Sevoflurane During Intracerebral Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2009; 109: 1187-1192
50. Eger Edmond IMD, Saidman Lawrence JMD, Brandstater BMBFFARCS: Minimum Alveolar Anesthetic Concentration: A Standard of Anesthetic Potency. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1965; 26: 756-763
51. Katoh T, Ikeda K: The Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Sevoflurane in Humans. *Anesthesiology* 1987; 66: 301-303
52. Gilsanz F, Celemín R, Blanc G, Orts MM: Sevoflurano. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1996; 43: 243-8
53. Drummond GB, Bleach L, Thomson AJ, Kennedy RR: Kinetics of Anesthetic Onset Measured with a Direct Index of Neural Activity. *Anesthesia and Analgesia* 2012; 115: 547-553
54. Ozelsel T, Kim SH, Rashiq S, Tsui BCH: A closed-circuit anesthesia ventilator facilitates significant reduction in sevoflurane consumption in clinical practice. *Canadian Journal of Anesthesia-Journal Canadien D Anesthesie* 2015; 62: 1348-1349
55. Brattwall M, Warren-Stomberg M, Hesselvik F, Jakobsson J: Brief review: Theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia-Journal Canadien D Anesthesie* 2012; 59: 785-797

56. Wappler F: Malignant hyperthermia: current strategies for effective diagnosis and management. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2014; 2: 259-269
57. Nakai K, Yoshida H, Hashimoto H, Kushikata T, Kimura F, Kitayama M, Ishihara H, Hirota K: Mild hypercapnia with hyperventilation attenuates recovery from anesthesia in elderly patients. *Journal of Anesthesia* 2013; 27: 712-719
58. Hallén K, Stenqvist O, Ricksten SE, Lindgren S: Isocapnic hyperventilation shortens washout time for sevoflurane - an experimental in vivo study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2016; 60: 1261-1269
59. Katznelson R, Minkovich L, Friedman Z, Fedorko L, Beattie WS, Fisher JA: Accelerated Recovery from Sevoflurane Anesthesia with Isocapnic Hyperpnoea. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 106: 486-491
60. De Baerdemaeker A, Poelaert J, Kennedy RR, De Wolf AM, Hendrickx JFA: The effect of isocapnic hyperventilation on early recovery after remifentanyl/sevoflurane anesthesia in O₂ /air: A randomized trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2019; 63: 455-460
61. Razis PA: Carbon dioxide? a survey of its use in anaesthesia in the UK. *Anaesthesia* 1989; 44: 348-351
62. Neira VM, Al Madhoun W, Ghaffari K, Barrowman N, Berrigan P, Splinter W: Efficacy of Malignant Hyperthermia Association of the United States-Recommended Methods of Preparation for Malignant Hyperthermia-Susceptible Patients Using Drager Zeus Anesthesia Workstations and Associated Costs. *Anesthesia and Analgesia* 2019; 129: 74-83
63. Gunter JB, Ball J, Than-Win S: Preparation of the Drager Fabius Anesthesia Machine for the Malignant-Hyperthermia Susceptible Patient. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 107: 1936-1945
64. Jones C, Bennett K, Kim TW, Bulger TF, Pollock N: Preparation of Datex-Ohmeda Aestiva (R) and Aisys (R) anaesthetic machines for use in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesthesia and Intensive Care* 2012; 40: 490-497

65. Kim TW, Tham RQ: Washout times of desflurane, sevoflurane and isoflurane from the GE healthcare Aisys (R) and Avance (R) Carestation (R) and Aestiva (R) Anesthesia System. *Pediatric Anesthesia* 2013; 23: 1124-1130
66. Whitty RJ, Wong GK, Petroz GC, Pehora C, Crawford MW: Preparation of the Drager Fabius GS (TM) workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Canadian Journal of Anaesthesia-Journal Canadien D Anesthesie* 2009; 56: 497-501
67. Kim TW, Nemergut ME: Preparation of Modern Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-susceptible Patients A Review of Past and Present Practice. *Anesthesiology* 2011; 114: 205-212
68. Birgenheier N, Stoker R, Westenskow D, Orr J: Activated Charcoal Effectively Removes Inhaled Anesthetics from Modern Anesthesia Machines. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 112: 1363-1370
69. Crawford MW, Prinzhausen H, Petroz GC: Accelerating the washout of inhalational anesthetics from the Drager primus anesthetic workstation - Effect of exchangeable internal components. *Anesthesiology* 2007; 106: 289-294
70. Wappler F: Preparation of Modern Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-susceptible Patients: When Are They Really Clean? *Anesthesiology* 2011; 115: 434-435
71. Soro M BF: Características funcionales de los aparatos de anestesia. , 2009, pp 367-386
72. Dosch MP, Loeb RG, Brainerd TL, Stallwood JF, Lechner S: Time to a 90% Change in Gas Concentration: A Comparison of Three Semi-Closed Anesthesia Breathing Systems. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 108: 1193-1197
73. Jaber S, Tassaux D, Sebbane M, Pouzeratte Y, Battisti A, Capdevila X, Eledjam J-J, Jolliet P: Performance characteristics of five new anesthesia ventilators and four intensive care ventilators in pressure-support mode - A comparative bench study. *Anesthesiology* 2006; 105: 944-952

74. Hernández MJ, Soliveres J, Sánchez A, Balaguer J, Estruch M, Solaz C: Influence of ventilator circuit in sevoflurane washin and washout: General Electric Avance versus Dräger Primus: 3AP5-4. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2011; 28: 38
75. Fukuda T, Fukunaga A, Toyooka H: Site of fresh gas inlet and ratios of the delivered fraction and inspired fraction of inhaled isoflurane and sevoflurane in low-flow anesthesia. *Journal of anesthesia* 2006; 20: 268-73
76. Weller J, Henderson R, Webster CS, Shulruf B, Torrie J, Davies E, Henderson K, Frampton C, Merry AF: Building the Evidence on Simulation Validity. *Anesthesiology* 2014; 120: 142-148
77. Weber J, Schmidt J, Wirth S, Schumann S, Philip JH, Eberhart LHJ: Context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics in obese patients explored with Gas Man®. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2020
78. Steadman RH, Burden AR, Huang YM, Gaba DM, Cooper JB: Practice Improvements Based on Participation in Simulation for the Maintenance of Certification in Anesthesiology Program. *Anesthesiology* 2015; 122: 1154-1169
79. Tetzlaff JE: Assessment of Competency in Anesthesiology. *Anesthesiology* 2007; 106: 812-825
80. Kennedy RR, French RA, Spencer C: Predictive Accuracy of a Model of Volatile Anesthetic Uptake. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95: 1616-1621
81. Lerou JGC, Booij L: Model-based administration of inhalation anaesthesia 1. Developing a system model. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86: 12-28
82. Hendrickx JFA, Lemmens H, De Cooman S, Van Zundert AAJ, Grouls REJ, Mortier E, De Wolf AM: Mathematical method to build an empirical model for inhaled anesthetic agent wash-in. *Bmc Anesthesiology* 2011; 11: 9
83. Van Zundert T, Hendrickx J, Brebels A, De Cooman S, Gatt S, De Wolf A: Effect of the Mode of Administration of Inhaled Anaesthetics on the Interpretation of the FA/FI Curve – a GasMan® Simulation. *Anaesthesia and Intensive Care* 2010; 38: 76-81

84. Athiraman U, Ravishankar M, Jahagirdhar S: Performance of computer simulated inhalational anesthetic uptake model in comparison with real time isoflurane concentration. *Journal of clinical monitoring and computing* 2016; 30: 791-796
85. Connor CW: Artificial Intelligence and Machine Learning in Anesthesiology. *Anesthesiology* 2019; 131: 1346-1359
86. Philip JH: Using screen-based simulation of inhaled anaesthetic delivery to improve patient care. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 115: 89-94
87. Shin HW, Yu HN, Bae GE, Huh H, Park JY, Kim JY: The effect of fresh gas flow rate and type of anesthesia machine on time to reach target sevoflurane concentration. *BMC Anesthesiology* 2017; 17: 6
88. Hendrickx JFA, De Wolf A: Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia, *Modern Anesthetics*. Edited by Schuttler J, Schwilden H, 2008, pp 159-186
89. Pan W: Akaike's Information Criterion in Generalized Estimating Equations. *Biometrics* 2001; 57: 120-125
90. Akaike H: A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19: 716-723
91. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T: Application of Akaike's information criterion (AIC) in evaluation of linear pharmacokinetics equations. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1978; 6: 165-175
92. Chang L, Luo Q, Chai Y, Shu H: Accidental awareness while under general anaesthesia. *Biosci Trends* 2019; 13: 364-366
93. Shanmuganathan YB, Siow YN, Raghavan KC: Awareness in children and the auxiliary fresh gas flow outlet switch - another significant problem. *Pediatric Anesthesia* 2013; 23: 966-968
94. Hasak L, Wujtewicz M, Owczuk R: Assessment of the depth of anaesthesia during inhalational and intravenous induction of general anaesthesia. *Anesthesiology intensive therapy* 2014; 46: 274-9

95. Avidan MS, Mashour GA: Prevention of Intraoperative Awareness with Explicit Recall Making Sense of the Evidence. *Anesthesiology* 2013; 118: 449-456
96. Lichtor JL, Alessi R, Lane BS: Sleep tendency as a measure of recovery after drugs used for ambulatory surgery. *Anesthesiology* 2002; 96: 878-883
97. Haavisto E, Kauranen K: Psychomotor performance after short-term anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2002; 19: 436-441
98. De Oliveira GS, Bialek J, Rodes ME, Kendall MC, McCarthy RJ: The effect of sevoflurane compared to propofol maintenance on post-surgical quality of recovery in patients undergoing an ambulatory gynecological surgery: A prospective, randomized, double-blinded, controlled, clinical trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2017; 43: 70-74
99. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA: Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 98: 632-641
100. Kern D, Larcher C, Basset B, Alacoque X, Fesseau R, Samii K, Minville V, Fourcade O: Inside Anesthesia Breathing Circuits: Time to Reach a Set Sevoflurane Concentration in Toddlers and Newborns: Simulation Using a Test Lung. *Anesthesia and Analgesia* 2012; 115: 310-314
101. Jakobsson P, Lindgren M, Jakobsson JG: Wash-in and wash-out of sevoflurane in a test-lung model: A comparison between Aisys and FLOW-i. *F1000Research* 2017; 6: 389-389
102. Morimoto Y, Shiramoto H, Shimamoto Y: Perseus A500 enables faster recovery from desflurane general anesthesia. *Journal of Anesthesia* 2020; 34: 281-285
103. Kim TW, Tham RQ: Washout times of desflurane, sevoflurane and isoflurane from the GE healthcare Aisys® and Avance® Carestation® and Aestiva® Anesthesia System. *Pediatric Anesthesia* 2013; 8:99-104

104. Shanahan H, O'Donoghue R, O'Kelly P, Synnott A, O'Rourke J: Preparation of the Drager Fabius CE and Drager Zeus anaesthetic machines for patients susceptible to malignant hyperthermia. *European Journal of Anaesthesiology* 2012; 29: 229-234
105. Davidson AJ, Wong A, Knottenbelt G, Sheppard S, Donath S, Frawley G: MAC-awake of sevoflurane in children. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 702-7
106. Kern D, Lamouret O, Gallix D, Laur JB, Blais T, Requis J, Cotttron N, Daydou S, Visnadi G, Pages M, Pecharman J, Larcher C, Kurrek M, Minville V, Fourcade O: How to prepare anaesthesia ventilators when volatile anaesthetics are contraindicated. *Anesthesie & Reanimation* 2016; 2: 354-357
107. Thoben C, Dennhardt N, Krau T, Suempelmann R, Zimmermann S, Rueffert H, Heiderich S: Preparation of anaesthesia workstation for trigger-free anaesthesia An observational laboratory study. *European Journal of Anaesthesiology* 2019; 36: 851-856
108. Brunner HW, Pohl S, Grond S: Washout of sevoflurane from the GE Avance and Amingo Carestation anesthetic machines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 1118-23
109. Lockwood G: Theoretical context-sensitive elimination times for inhalation anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 104: 648-655
110. Lerou JGC, Booi L: Model-based administration of inhalation anaesthesia, 2. Exploring the system model. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86: 29-37
111. Lerou JGC, Booi L: Model-based administration of inhalation anaesthesia. 3. Validating the system model. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88: 24-37
112. Lerou JGC, Verheijen R, Booi L: Model-based administration of inhalation anaesthesia. 4. Applying the system model. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88: 175-183
113. Hendrickx J, Peyton P, Carette R, De Wolf A: Inhaled anaesthetics and nitrous oxide: Complexities overlooked: things may not be what they seem. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 611-9


114. De Wolf AM, De Cooman S, Van Zundert T, Hendrickx JF: Theoretical effect of hyperventilation on speed of recovery and risk of rehypnotization following recovery - a GasMan(R) simulation. 2012; 12: 22
115. Wang LJ, Cai YR: Effect of administration time in obese patients on speed of recovery and risk of rehypnotization following recovery from different inhaled anesthetics: a computational simulation. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2018; 11: 5548-5555
116. Eger EI, Shafer SL: Tutorial: Context-Sensitive Decrement Times for Inhaled Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101: 688-696
117. Kuo AS, Vijjeswarapu MA, Philip JH: Incomplete Spontaneous Recovery from Airway Obstruction During Inhaled Anesthesia Induction. 2016; 122: 698-705
118. Torri G: Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anestesiologica* 2010; 76: 215-228
119. Shmueli G: To Explain or to Predict? *Statistical Science* 2010; 25: 289-310
120. Moran P, Barr D, Holmes C: Saving sevoflurane: Automated gas control can reduce consumption of anesthetic vapor by one-third in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2019; 29: 310-314
121. Hashimoto DA, Witkowski E, Gao L, Meireles O, Rosman G: Artificial Intelligence in Anesthesiology: Current Techniques, Clinical Applications, and Limitations. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2020; 132: 379-394
122. Biro P: A plea for an independent holistic anaesthesia delivery system. *European Journal of Anaesthesiology* 2013; 30: 97-101
123. Skitek K: Holistic anaesthesia machine. *European Journal of Anaesthesiology* 2014; 31: 179
124. Fairley M, Scheinker D, Brandeau ML: Improving the efficiency of the operating room environment with an optimization and machine learning model. *Health Care Manag Sci* 2019; 22: 756-767

125. Alexander JC, Joshi GP: Anesthesiology, automation, and artificial intelligence. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2018; 31: 117-119

9. Anexos

9. 1. Permisos

Hospital Quirónsalud Valencia
Avda. Blasco Ibáñez, 14
46010 Valencia, España
+34 963 690 600


La salud persona a persona

Dr. D. Ignacio García Virgós, en calidad de Director Médico del Hospital Quirón de Valencia, por la presente,

AUTORIZO


La recogida de datos referente a la Tesis Doctoral de D. Carlos Docampo Sierra, dirigida por el Dr. D. Juan Soliveres Ripoll, que lleva por título "Cinética de los anestésicos inhalatorios en dos estaciones de anestesia de uso generalizado", en las instalaciones del Hospital Quirón de Valencia.



Y para que así conste, a los efectos oportunos, firmo la presente en Valencia, a 26 de marzo de 2019


HOSPITAL QUIRÓN SALUD VALENCIA
quirónsalud
D. TO. RR. HH.
Av. Blasco Ibáñez, 14 - 46010 VALENCIA

Dr. D. Ignacio García Virgós

1000 HOSPITALES Y SANIDADES, S.L.U. Nº de Registro Mercantil de Madrid, Tomo 32.094, Folio 150, Página M-620942

 **Portal del Paciente Quirónsalud**
Accede online a tus resultados y gestiona tus citas en quironsalud.es o en la App de Quirónsalud.

DESCARGA LA APP
 

 Grupo Hospitalario Quirónsalud. Zurbarán, 28. 28010 Madrid, España | +34 91 781 06 82 | www.quironsalud.es