



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

Capacidad predictiva de un modelo farmacocinético de infusión continua con ajuste manual de sevoflurano líquido por medio del sistema AnaConDa (Anesthetic Conserving Device).

Presentado:

Rafael Badenes Quiles

Dirigido:

Francisco Javier Belda Nácher

Marina Soro Domingo

Jesús Egido de los Ríos

Madrid 2011

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

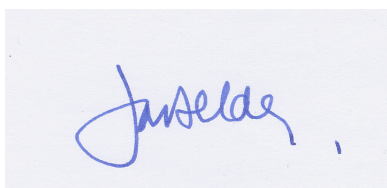
MARINA SORO DOMINGO, Doctora en Medicina y Cirugía,

JESÚS EGIDO DE LOS RÍOS, Catedrático de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por D. Rafael Badenes Quiles, con el tema "Capacidad predictiva de un modelo farmacocinético de infusión continua con ajuste manual de sevoflurano líquido por medio del sistema AnaConDa (Anesthetic Conserving Device)" ha sido realizada bajo nuestra dirección.

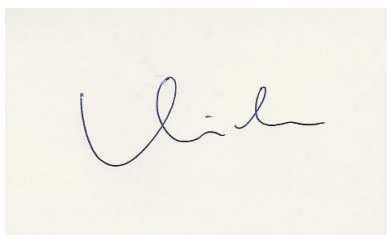
Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Madrid a veinte de Junio de dos mil once.



Fdo.: Prof. Francisco J. Belda Nácher



Fdo.: Dra. Marina Soro Domingo



Fdo.: Prof Jesús Egido de los Ríos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Javier Belda, al que sería tremendamente simplista y reduccionista ceñir el agradecimiento al desarrollo de estas Tesis Doctoral. Gracias Javier por transmitirme día a día un rigor profesional digno de alabar, acompañado por una vertiente investigadora que es un referente en la Anestesiología y Reanimación de hoy en día.

A la Dra. Marina Soro, "alma mater" de este proyecto, no escatimando ningún esfuerzo en el desarrollo del AnaConDa en todas sus vertientes. Investigadora infatigable, gracias Marina.

Al Prof. Jesús Egido. Es un honor ser tutorizado y dirigido por un profesional médico con uno de los mejores currículums mundiales.

A mi padre, indescriptible en el terreno personal, faltarían adjetivos. En el capítulo profesional, ha sido capaz de transmitir unos valores asistenciales que no se encuentran en la literatura médica. Gracias papá. Si soy lo que soy, es gracias a ti y a mamá.

A mi madre, que ya desde muy pequeño ha sido capaz de inculcarme unos valores perfectamente complementarios a los de mi padre, acompañado de unas dosis de cariño excepcionales. Coherencia extrema a todos los niveles. Mi desarrollo personal y profesional no sería el mismo sin tu ayuda, cariño y tutela. Gracias Mamá.

A Rebeca, por "todo, todo y todo". La razón de mi existir.

A Laura, que ha comprendido todo el tiempo que le "he robado" con el desarrollo de la Tesis. Además, el tiempo restante a su lado, ha sido, es y será, el mejor de mi existencia.

A todos los compañeros médicos del Servicio, enfermeras y auxiliares que han sido capaces de ayudarme con el desarrollo del estudio, con una colaboración impecable.

ABREVIATURAS

ACD:	AnaConDa, Anesthetic Conserving Device
ATP:	Adenosintriphosphate
BIS:	Índice Biespectral
CAM:	Concentración Alveolar Mínima
CE	Error de constancia, Constancy error
Coef B/G:	Coeficientes de partición sangre/gas (Blood/Gas)
Coef T/B:	Coeficientes de partición tejido/sangre (Tissue/Blood)
<i>Cada</i>	Concentración de Anestésico Distal al AnaConDa
<i>Care</i>	Concentración de Anestésico en la Rama Espiratoria
CRF:	Capacidad Residual Funcional
Etsev:	Concentración al Final de la Espiración de Sevoflurano
ECG:	Electrocardiograma
FGF:	Flujo de Gas Fresco
FiO ₂ :	Fracción Inspirada de Oxígeno
FR:	Frecuencia Respiratoria
GC:	Gasto Cardíaco
Grupo A:	Grupo Anestesia
Grupo CC :	Grupo Cuidados Críticos
Grupo CC in/di:	Grupo Cuidados Críticos incremento/disminución
IAM:	Infarto Agudo de Miocardio
MDAPE	Mediana Absoluta del Error Predictivo (Median Absolute Performance Error)
MDPE	Mediana del Error Predictivo (Median Performance Error)
PaCO ₂ :	Presión Parcial de Carbónico
PaO ₂ /FiO ₂ :	Relación Presión Parcial de Oxígeno/Fracción Inspiratoria de Oxígeno
PE:	Error Predictivo, Performance Error
PEEP:	Presión Positiva al Final de la Espiración

RP:	Relación entre las Pérdidas de sevoflurano
SIP:	Síndrome de Infusión de Propofol
UCC:	Unidad de Cuidados Críticos
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
Vc:	Volumen Corriente o Tidal
VE:	Volumen Ventilatorio Minuto

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La aparición del Anesthetic Conserving Device (AnaConDa) nos permite administrar agentes anestésicos inhalados en respiradores de cuidados intensivos así como su utilización como un vaporizador portátil. Hemos desarrollado y evaluado la capacidad predictiva del modelo farmacocinético de infusión continua con ajuste manual del sevoflurano líquido por medio del sistema AnaConDa.

MÉTODOS: Llevamos a cabo un estudio prospectivo enrolando a 80 pacientes divididos en 2 grupos (Grupo UCI y Grupo Anestesia).

En el grupo UCI, estudiamos 50 pacientes que recibieron sevoflurano a través del AnaConDa. Estos 50 pacientes fueron randomizados en 3 grupos. Durante 6 horas recibieron una infusión de agente anestésico en estado líquido cuyo ritmo de infusión fue ajustado de acuerdo con nuestro esquema de modelo farmacocinético para conseguir una concentración de sevoflurano al final de la espiración (Etsev) del 1% (Grupo 1%, n=15) y del 1,5% (Grupo 1,5%, n=15). La Etsev medida en el circuito respiratorio se comparó con la Etsev deseada según el grupo. En el tercer grupo (Grupo incremento/disminución, n=20), utilizamos el modelo para aumentar o disminuir la Etsev deseada en $\pm 0,3\%$ durante 3 horas, evaluando el cambio de la Etsev deseada frente a la que tenía previamente. La capacidad predictiva del modelo se evaluó calculando el error de predicción (Performance error, PE), la mediana absoluta del error de predicción (MDAPE) y la mediana del error de predicción (MDPE).

En el grupo Anestesia incluimos a 30 pacientes ASA I-III, programados para cirugía con anestesia general. Los pacientes fueron randomizados en 3 grupos, con 10 pacientes por grupo. En cada grupo, el ritmo de infusión de sevoflurano fue ajustado para obtener una Etsev del 1%, 1,5% y 2%. Datos hemodinámicos, del índice biespectral y el Etsev fueron recogidos cada 2 minutos.

RESULTADOS: En el Grupo UCI, los parámetros predictivos (media±desviación estándar,%) fueron para los grupos 1%, 1,5%, incremento/disminución ±0,3%, respectivamente: MDAPE 5,3±5,5, 2,6±4,0, 6,1±5,3; MDPE -5,3±5,5, -2,3±4,1, -2,5±7,4. No se encontraron diferencias significativas entre las medias de todos los parámetro predictivos cuando se compararon los grupos 1% y 1,5%. Respecto al grupo anestesia, analizamos 802 datos de los 30 pacientes. La diferencia media entre el Etsev deseada y el obtenida fue de -11,0±9,3% para el grupo 1%, -5,4±6,4% para el grupo 1,5% y -4,0±7,4% para el grupo 2,0%. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los valores obtenidos y los predichos.

CONCLUSIONES: Hemos desarrollado un modelo farmacocinético con una excelente capacidad predictiva para un modelo farmacocinético de infusión continua con ajuste manual de sevoflurano líquido por medio del sistema AnaConDa. Esto ha sido objetivado en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos durante 6 horas. Por otro lado, hemos encontrado que el AnaConDa es un alternativa válida a los vaporizadores convencionales en el ámbito de la anestesiología perioperatoria. La administración de sevoflurano via AnaConda es efectiva, segura y sencilla.

ABSTRACT

BACKGROUND: The Anesthetic-Conserving Device (AnaConDa) can be used to administer inhaled anesthetics using an intensive care unit (ICU) ventilator and as a portable vaporizer. We have developed and evaluated the predictive performance of a simple manually adjusted pump infusion scheme, for infusion of liquid sevoflurane to the AnaConDa.

METHODS: This prospective study included 80 patients divided in 2 groups (ICU Group and Anesthesia Group). In the ICU Group, we studied 50 ICU patients who received sevoflurane via the AnaConDa. They were randomly divided into three groups. A 6-h infusion of liquid anesthetic was adjusted according to the infusion scheme to a target end-tidal sevoflurane concentration of 1% (Group 1%, $n=15$) and 1.5% (Group 1.5%, $n=15$). The initial rate was adjusted to reach the target concentration in 10 min and then the infusion was reduced to the first hour maintenance rate and readjusted once each hour afterwards. The actual concentrations were measured in the breathing circuit and compared with the target values. In the third group ($n=20$) we used the model to increase and decrease the target concentration ($\pm 0.3\%$) for 3 h and evaluated the actual change in concentration achieved. The ability of the infusion scheme to provide the target concentration was quantified by calculating the performance error (PE). Infusion scheme performance was evaluated in terms of accuracy (median absolute PE, MDAPE) and bias (median PE, MDPE).

In the anesthesia group, we included 30 ASA I–III patients scheduled for elective surgery under general anesthesia. The patients were randomly organized into 3 groups of 10 patients per group. In each group, the sevoflurane infusion rate was adjusted to deliver 1.0 vol%, 1.5 vol%, and 2.0 vol% alveolar concentration. Hemodynamic data, bispectral index, and end-tidal sevoflurane concentrations were recorded every 2 minutes.

RESULTS: In the ICU group, Performance parameters (mean \pm sd, %) were for 1%, 1.5%, increase of concentration by 0.3% and decrease of concentration by 0.3% groups, respectively: MDAPE 5.3 \pm 5.5, 2.6 \pm 4.0, 6.1 \pm 5.3; MDPE -5.3 \pm 5.5, -2.3 \pm 4.1, -2.5 \pm 7.4. No significant differences were

found between means of all performance parameters when the 1% and 1.5% groups were compared. For anesthesia group, we analyzed 802 data points from 30 patients. The mean difference between the end-tidal sevoflurane concentration and the target concentration was $-11.0 \pm 9.3\%$ of the target when the target was 1.0 vol%, $-5.4 \pm 6.4\%$ when the target was 1.5 vol%, and $-4.0 \pm 7.4\%$ when the target was 2.0 vol%. No significant differences were found in the error at the different target concentrations.

CONCLUSIONS: There is an excellent 6-h predictive performance of a simplified pharmacokinetic model for manually adjusted infusion of liquid sevoflurane when using the AnaConDa to deliver sevoflurane to ICU patients. We found that the ACD may be a valid alternative to the conventional vaporizer in anesthesia setting. The ACD is very simple to use, delivery rate needs to be adjusted only once per hour, and the anesthetic savings are independent of the circuit characteristics and fresh gas flow rate.

Capacidad predictiva de un modelo farmacocinético de infusión continua con ajuste manual de sevoflurano líquido por medio del sistema AnaConDa (Anesthetic Conserving Device). Estudio clínico.

1. Introducción.	13
1.1. Generalidades sedación.	13
1.2. Fármacos intravenosos.	14
1.2.1. Propofol. Síndrome infusión de propofol.	16
1.3. Anestésicos inhalatorios.	17
1.3.1. Anesthetic Conserving Device. AnaConDa.	22
1.3.1.1. Funcionamiento AnaConDa.	24
1.4. Objetivos.	29
2. Métodos.	30
2.1. Pacientes.	30
2.1.1. Grupo Cuidados Críticos (Grupo CC).	31
2.1.2. Grupo Anestesia (Grupo A).	32
2.2. Criterios de exclusión.	32
2.3. Protocolo de estudio.	33
2.3.1. Protocolo estudio Grupo Cuidados Críticos.	33
2.3.2. Protocolo estudio Grupo Anestesia.	35
2.4. Modelo para la administración de sevoflurano.	37
2.4.1. Captación y distribución.	38
2.4.2. Pérdidas por el AnaConDa.	42
2.4.3. Ecuación clínica modelo farmacocinético.	45
2.4.4. Modelo para el incremento de la concentración	

deseada de sevoflurano.	48
2.4.5. Modelo para la disminución de la concentración deseada de sevoflurano.	49
2.5. Proceso estadístico.	51
2.5.1. Evaluación de la capacidad predictiva.	51
2.5.2. Métodos de análisis.	54
2.5.3. Análisis estadístico.	55
3. Resultados.	55
3.1. Datos demográficos.	55
3.1.1. Datos demográficos Grupo Cuidados Críticos.	56
3.1.2. Datos demográficos Grupo Anestesia.	57
3.2. Datos obtenidos.	58
3.2.1. Evaluación capacidad predictiva. Aproximación en dos fases.	58
3.2.1.1. Datos obtenidos durante la primera hora.	58
3.2.1.2. Datos obtenidos durante seis horas.	60
3.2.1.3. Datos obtenidos durante 3 horas. Grupo Cuidados Críticos incremento /descenso. Grupo Ccin/des.	61
3.2.2. Evaluación capacidad predictiva. Aproximación con agrupamientos de datos.	63
3.2.3. Variables hemodinámicas y valores del índice biespectral.	67

3.2.3.1.	Grupo Cuidados Críticos.	67
3.2.3.2.	Grupo Anestesia.	68
4.	Discusión.	69
4.1.	Comparación con otros modelos predictivos inhalatorios.	70
4.2.	Limitaciones de los modelos de teóricos de captación de agentes inhalatorios.	72
4.3.	Argumentación de nuestro modelo.	74
4.4.	Comparación con modelos predictivos de agentes intravenosos.	75
4.5.	Justificación de nuestros resultados.	78
4.6.	Errores sistemáticos.	81
4.7.	Valor clínico del modelo.	83
4.8.	Consideraciones sobre la polución ambiental.	86
4.9.	Uso clínico del ACD para la administración de sevoflurano en Unidades de Cuidados Críticos.	86
4.10.	Uso clínico del ACD para la administración de sevoflurano en escenarios distintos a Unidades de Cuidados Críticos.	94
4.11.	Consideraciones finales.	98
4.12.	Conclusiones.	100
5.	Bibliografía.	102

1. Introducción

1.1. Generalidades sedación.

La sedación es un componente esencial en el cuidado de los pacientes críticos, debido a su grave estado general, alto nivel de invasividad del tratamiento y monitorización, cuidados de enfermería y a muchos otros factores como el aislamiento, la privación del sueño, la incapacidad de comunicarse, etc (1,2). La sedación se ha visto que reduce la respuesta al estrés, evita la ansiedad, aumenta el confort, mejora la tolerancia a la ventilación mecánica y facilita el trabajo de enfermería (3-5). Además, los sedantes producen un efecto amnesiante que puede reducir los trastornos psicológicos graves a largo plazo observados en un 15% de pacientes que han estado ingresados en estas unidades (6-10).

Es sumamente importante optimizar la sedación de nuestros pacientes, ya que tanto la sobredosificación como la infradosificación representan graves problemas para los pacientes, en términos de morbi-mortalidad. En un grupo de 150 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (11) y ventilados más de 48 horas, el 50% de los mismos recordaba de manera explícita la presencia del tubo endotraqueal, así como dolor, ansiedad, pérdida de sueño, y en menor medida afortunadamente, describían su estancia como la peor experiencia de su vida. El desarrollo de estrés post-traumático oscila en torno al 27% de los pacientes sedados en la UCI. Pero no sólo hay implicaciones en cuanto a la infradosificación, sino también y muy claras en cuanto a la sobredosificación. Kress (12) describe reducciones

muy significativas en días de ventilación mecánica, de estancia en UCI y de estancia hospitalaria cuando se realiza una interrupción diaria de los fármacos sedantes. Se ha llegado a definir, que el uso apropiado de los fármacos sedantes en cuidados críticos es un reflejo de la calidad con la que tratamos a los pacientes(13). El abanico de posibilidades farmacológicas para intentar sedar de manera correcta a los pacientes ingresados en las UCIs es amplísimo, destacando además las grandes diferencias de fármacos utilizados entre las diferentes UCIs. (14)

1.2 Fármacos intravenosos.

Según los estudios de revisión (15-18) y las Guías clínicas (19) los fármacos sedantes más ampliamente utilizados en estas unidades son los administrados por vía intravenosa. Centrándonos en los fármacos intravenosos y siguiendo las recomendaciones establecidas por las Guías Clínicas (19), las benzodiacepinas ocupan un lugar preferente en cuanto a su nivel de recomendación y posicionamiento según los algoritmos establecidos. Dentro de las benzodiacepinas, el midazolam ofrece un mayor aclaramiento renal y una vida media más corta que el resto, de ahí que sea ampliamente utilizado para sedaciones prolongadas en pacientes críticos frente al resto de benzodiacepinas (20). Muy recientemente (21) se ha descrito las dificultades que entraña la monitorización farmacocinética y clínica del midazolam. Por un lado, y superponible a todos los fármacos intravenosos, la necesidad de obtener concentraciones plasmáticas con las consiguientes punciones repetidas a los pacientes, y en segundo lugar, y muy característico del midazolam, la altísima variabilidad farmacodinámica entre pacientes, que a

igualdad de concentraciones plasmáticas, presentan efectos clínicos distintos objetivados con escalas de sedación.

Por otro lado, los fármacos intravenosos utilizados para la sedación en el paciente crítico no están exentos de efectos secundarios. Riker hace hincapié en una excelente revisión (22) en las consecuencias fatales del síndrome de infusión de propofol (SIP), los efectos indeseados de las sedaciones prolongadas con midazolam con recuperaciones de la conciencia nada predecibles, la todavía poco "entendida" intoxicación por propylene-glycol asociada al lorazepam (la acumulación de propylene-glycol ocurre de manera muy frecuente durante la utilización del lorazepam en perfusión continua, los niveles plasmáticos de propylene-glycol están correlacionados de manera perfecta y directa al ritmo de infusión de lorazepam, así como a la dosis acumulada de las 24 horas previas, y por último, el nivel clínico de toxicidad relevante está por determinar, incluso cuando su aparición es atribuida directamente a la infusión de lorazepam) (23), graves alteraciones hemodinámicas con la dexmetomidina, así como prolongaciones del intervalo QT relacionadas con el haloperidol y la metadona. A este respecto, Marcantonio y cols (24) reportaron que los pacientes tratados con benzodiacepinas presentaban una incidencia más elevada de delirio postoperatorio que aquellos que no habían sido tratados con benzodiacepinas (OR=2,7, 95% CI=1,3-5,5). Otros artículos recientes confirman esta acción del midazolam, como el descrito por Pandharipande en pacientes críticos traumáticos y postoperados (25).

Respecto a la sedación basada en la analgesia, fundamentada en los

opioides, interfieren con dos conceptos muy actuales en el paciente crítico, como el aumento de la respiración espontánea y la nutrición enteral precoz (son depresores respiratorios y de la motilidad intestinal). El etomidato, que presenta una estabilidad hemodinámica importante, tiene su uso restringido en el ámbito de los cuidados críticos por la profunda supresión de la corteza adrenal que produce (22).

1.2.1. Propofol. Síndrome infusión de propofol.

El propofol, posicionado como la segunda mejor opción en las UCIs, ha ganado popularidad en muchos países. Tras el conocimiento de fallecimientos en 5 niños en 1992 (26) y 5 adultos en 2001 (27), el síndrome de infusión de propofol (SIP) fue descrito como una acidosis metabólica severa (a veces fatal) junto con rabdomiolisis acompañado de fracaso renal y cardíaco (28). Lo que parece ser más grave, es que en 1999 (29) El laboratorio AstraZeneca llevó a cabo un ensayo clínico enrolando a 327 UCIs pediátricas encontrando que la mortalidad hallada era del 4% en pacientes que no recibían propofol, del 8% en aquellos que recibieron propofol al 1% y del 11% en aquellos que lo recibieron al 2% (30). Para AstraZeneca esta diferencia de mortalidad no fue considerada estadísticamente significativa. El mecanismo intrínseco de actuación afecta al metabolismo de oxidación de la mitocondria dando como resultado una gran deficiencia en el aporte energético celular (31). El SIP está predispuesto por algunos factores como los requerimientos a dosis altas de catecolaminas y la administración de corticoides. En diferentes países es relativamente frecuente encontrar casos clínicos aislados diagnosticados como SIP, como el que presentó un paciente

sometido a cirugía cardíaca (tomador de estatinas) tras la administración del propofol, reportado a las autoridades germanas (32). Las propias autoridades germanas publican acompañando al caso clínico unas pautas de actuación donde se recuerda que el propofol para sedaciones en UCI debe ser utilizado sólo en pacientes mayores de 16 años, con un máximo de 7 días y a concentraciones menores de 4,1mg/kg/h. Recomiendan en los pacientes sedados con propofol, la realización de analíticas repetidas que descarten acidosis metabólicas y la presencia de rabdomiolisis, así como tener presente alternativas al propofol. El único ensayo clínico prospectivo llevado a cabo para valorar la incidencia del SIP fue publicado a finales de 2009 (33) enrolando a 1017 pacientes de 11 UCIs médicas que recibían propofol durante más de 24 horas. La incidencia se objetivó en 1,1% (11 pacientes). Estas características de la sedación en cuidados críticos hacen que sea imperativo buscar alternativas válidas y seguras para las sedaciones en las UCIs.

1.3. Anestésicos inhalatorios.

Los anestésicos inhalatorios tanto el desflurano como el isoflurano han sido utilizados para sedaciones en pacientes críticos y han demostrado ventajas frente a la sedación intravenosa (34-39). Sus potenciales ventajas se centran a diferentes niveles. Las valoraciones psicológicas de los pacientes ingresados en las UCIs son complejas. Por un lado la muy frecuente imposibilidad de comunicación unida a una interpretación errónea por parte del paciente de lo que ocurre alrededor, se han postulado como situaciones altamente estresantes, desarrollando cuadros clínicos como síndromes

confusionales, delirio, así como más tardíamente, estrés postraumático. Existe publicada (40) a título anónimo una impresionante percepción por parte de un médico de cuidados críticos que ha sido posteriormente paciente en la propia UCI, describiendo que ni él mismo era capaz de entender y percibir qué estaba ocurriendo a su alrededor. La presencia de situaciones estresantes durante la estancia en UCI se correlaciona con peores resultados (41). Los anestésicos inhalatorios actúan principalmente en estructuras cerebrales rostrales como la corteza cerebral, e incluso a concentraciones bajas son capaces de deprimir la conciencia (concentración alveolar mínima-despertar, CAMd) sin afectación de las funciones autonómicas (como el control de la temperatura, regulación de la presión arterial y de la respiración, etc) (42). La recuperación de la conciencia es rápida y predecible, existiendo la posibilidad de una ligera agitación limitada en el tiempo, teniendo la capacidad de actuar de manera similar a un interruptor on/off con la conciencia. Además existe la hipótesis fundamentada que los síndromes de estrés postraumático ocurren en una incidencia bajísima tras sedaciones inhalatorias. En estudios llevados a cabo por el Dr. G. Schelling (comunicación personal, pendiente de aceptación en *Anesthesiology*), San Diego, USA, demuestra que el sevoflurano en concentraciones bajas actúa a nivel de los cuerpos amigdalares cerebrales, interfiriendo en aquellas impresiones emocionalmente agresivas. Llevó a cabo las experiencias con voluntarios sanos, mostrándoles primero un grupo de imágenes agresivas, emocionalmente impactantes y posteriormente otro grupo de imágenes emocionalmente neutras, agradables, placenteras. Cuando posteriormente se

les preguntaba que enumeraran las imágenes que recordaban, la mayoría de ellas pertenecían al primer grupo. Esta misma experiencia la realizó con otro grupo de voluntarios sanos, a los que previamente a la visualización de las imágenes se les administraba sevoflurano a concentraciones bajas. Llamaba poderosamente la atención que las imágenes que mayormente recordaban pertenecían al grupo de imágenes neutras o agradables.

Los agentes inhalatorios poseen un excelente control sobre su acción (34). Por un lado, es extremadamente rápido alcanzar los niveles deseados de fármaco en los órganos diana, y por otro, y exclusivo de los agentes inhalatorios, permite tener un control instantáneo de la dosis administrada reflejado de manera excelente en la fracción espirada de agente inhalatorio visionada con un monitor de gases espirados (35, 36). Esto nos permite titular la dosis de manera óptima en función de los requerimientos clínicos. La fracción espirada de gas anestésico es un indicador muy exacto de la concentración de agente anestésico en el órgano diana, mucho más precisa y reproducible que cualquier algoritmo predictivo de drogas intravenosas (39, 43).

La eliminación pulmonar junto a un mínimo metabolismo de los nuevos agentes halogenados proporciona una gran precisión en el control de la sedación con una rápida y predecible recuperación. El poseer una eliminación independiente de la función hepática y renal es una ventaja muy importante teniendo en cuenta el perfil del paciente ingresado en las UCIs, cada vez más añoso y pluripatológico.

A nivel fisiológico, los agentes anestésicos inhalatorios son broncodilatadores

y pueden prevenir el desarrollo de broncoespasmo (44). A diferencia de la ketamina u otros agentes, no actúan vía acetilcolina o β_2 receptores (45), más bien parece que involucre al óxido nítrico y a las prostaglandinas secretadas por el epitelio (46). Existen diferentes reportes del uso de los agentes inhalatorios para el tratamiento de estatus asmáticos con resultados excelentes (47-51). Por otro lado, hay evidencia clínica que nos muestra los efectos cardioprotectores del sevoflurano, no sólo con la mejora de la función cardíaca en el postoperatorio de cirugía cardíaca (52) sino también con una reducción de los días de estancia en UCI (53), reducción de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad hospitalaria (54,55). El término de preacondicionamiento anestésico, tan ligado a los anestésicos inhalatorios, implica un efecto protector de éstos mediante la apertura de los canales de ATP (Adenosintriphosphate)-potasio dependientes, los cuales son los responsables de la cardioprotección durante el preacondicionamiento isquémico (56). Los anestésico volátiles tienen por un lado un efecto inotrópico negativo, disminuyendo la postcarga del ventrículo izquierdo y por otro lado un efecto cronotrope negativo sobre el nodo sinusal, influenciando favorablemente la relación entre el aporte y consumo de oxígeno, a expensas de una reducción en el consumo de oxígeno. En el contexto de una isquemia miocárdica, estos efectos fisiológicos toman un gran protagonismo. Además, el daño por reperfusión tras la isquemia puede ser reducido por los anestésicos volátiles. El mecanismo cardioprotector frente a la reperfusión ha sido demostrado en células aisladas (57). Las oscilaciones de los canales de potasio en el retículo

sarcoplasmático, las cuales están ampliamente implicadas en la muerte celular, son suprimidas durante la reperfusión temprana mediante una interacción con el receptor-ryadine. En cuanto a la reperfusión tardía, los agentes volátiles contribuyen a minimizar el daño, reduciendo la adhesión de los granulocitos neutrofílicos en el miocardio reperfundido.

Teóricamente, existe cierto grado de neuroprotección atribuida a los agentes inhalatorios, pero en este momento, la bibliografía al respecto es escasa (58). Estudios animales demuestran que la administración preventiva de agentes inhalatorios causa una reducción en las zonas infartadas cerebrales así como un mejor estado funcional neurológico. El preconditionamiento cerebral en animales de experimentación (59) muestra que los agentes volátiles inducen mecanismos protectores endógenos mediante la activación de los receptores acoplados a la proteína-G y los canales de potasio-ATP dependientes. El efecto protector del preconditionamiento presumiblemente se debe a un aumento de la producción de ATP mitocondrial. Mecanismos como la necrosis o apoptosis son ralentizados por esta vía. La neuroprotección ha sido específicamente demostrada para el sevoflurano en la preparación del hipocampo de las ratas previo a una hipoxia in vitro y situaciones de isquemia cerebral global (60). La ausencia de neurodegeneración también ha sido demostrada muy recientemente (61).

A las dosis utilizadas habitualmente para sedación son fármacos que permiten un buen control de la ventilación con gran estabilidad hemodinámica (62). Todo ello los aproxima a los sedantes ideales (63).

Sin embargo su uso no se ha generalizado porque los respiradores utilizados

en Cuidados Críticos-UCI no permiten el acoplamiento fácil de vaporizadores y a la vez, en las UCIs no hay suficiente espacio para acoplar una máquina de anestesia. Por otro lado, estas máquinas no tienen todos los modos ventilatorios de los respiradores y precisan de un sistema de extracción de gases (64). No obstante, actualmente disponemos de un nuevo dispositivo para la administración de los agentes anestésicos inhalatorios isoflurano y sevoflurano denominado AnaConDa (ACD, Anesthetic Conserving Device, Sedana Medical, Upsala, Sweden) (65-72).

1.3.1. Anesthetic Conserving Device. AnaConDa.

De manera resumida, el ACD, considerado como un pequeño vaporizador por algunos autores, (73) es un filtro intercambiador de calor y humedad modificado, que permite administrar agente halogenado por medio de una cámara de vaporización (cámara ACD) conectada a una jeringa con anestésico líquido (Figura nº 1).

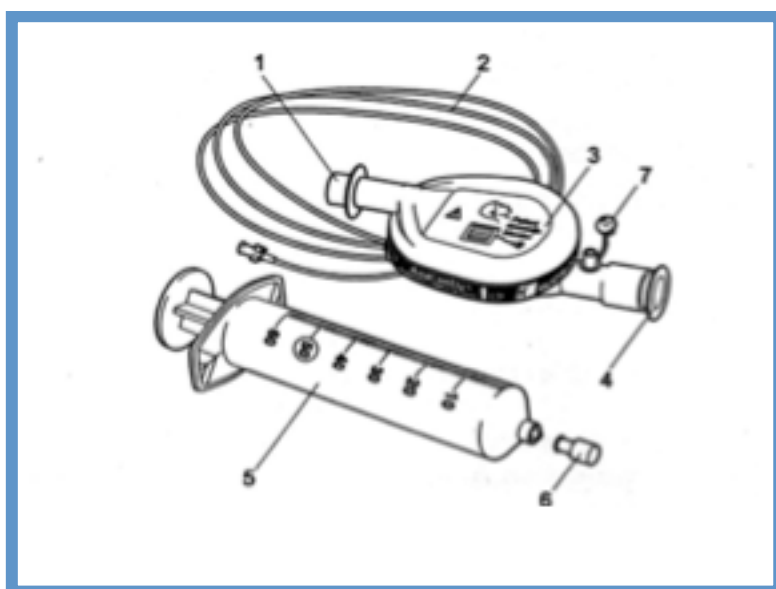


Figura nº 1. Componentes del sistema ACD. 1-. Puerto de conexión hacia el paciente. 2-. Línea por donde se administra el agente inhalatorio en

estado líquido al ACD. 3-. Cámara del ACD. 4-. Puerto de conexión hacia el respirador. 5-. Jeringa 50 ml. 6-. Sellado de la jeringa. 7-. Puerto para monitorización de gases.

Como muestra la figura nº 2 en un corte transversal, la cámara ACD contiene en su interior:

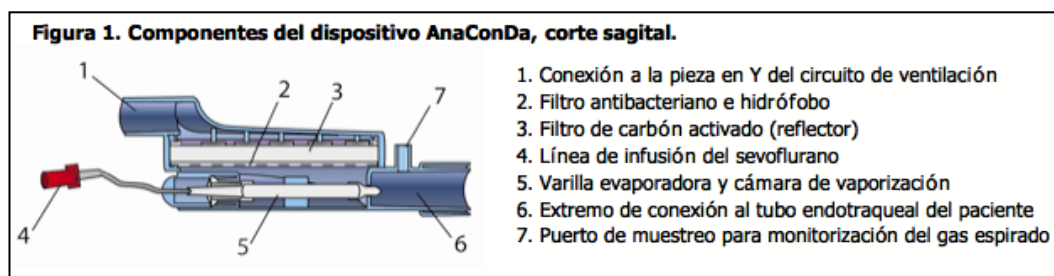


Figura nº 2. Corte transversal de la cámara ACD.

Un “evaporador” o varilla evaporadora que difunde el agente anestésico líquido que recibe de una jeringa por medio de una línea de infusión, permitiendo su evaporación inmediata, y la entrega del agente anestésico al paciente (65).

Un filtro de carbón activado que retiene y libera la mayor parte del agente anestésico espirado por el paciente, dirigiéndolo de nuevo hacia éste y suplementando la administración ofrecida por el evaporador (67).

Un filtro intercambiador de calor y humedad convencional.

Un filtro que impide el paso de partículas y microorganismos entre el paciente y el circuito anestésico.

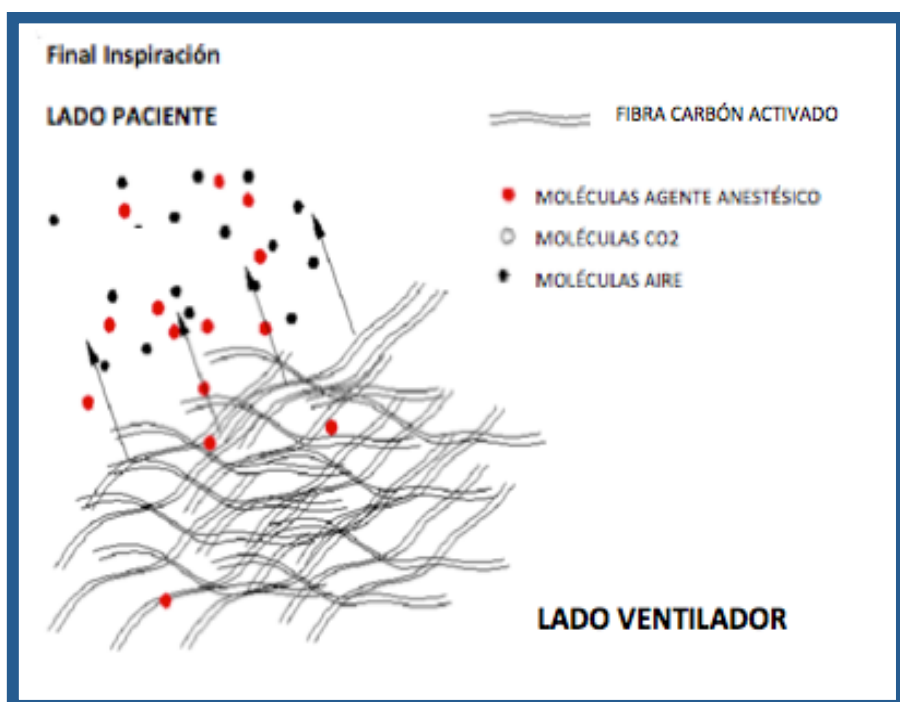
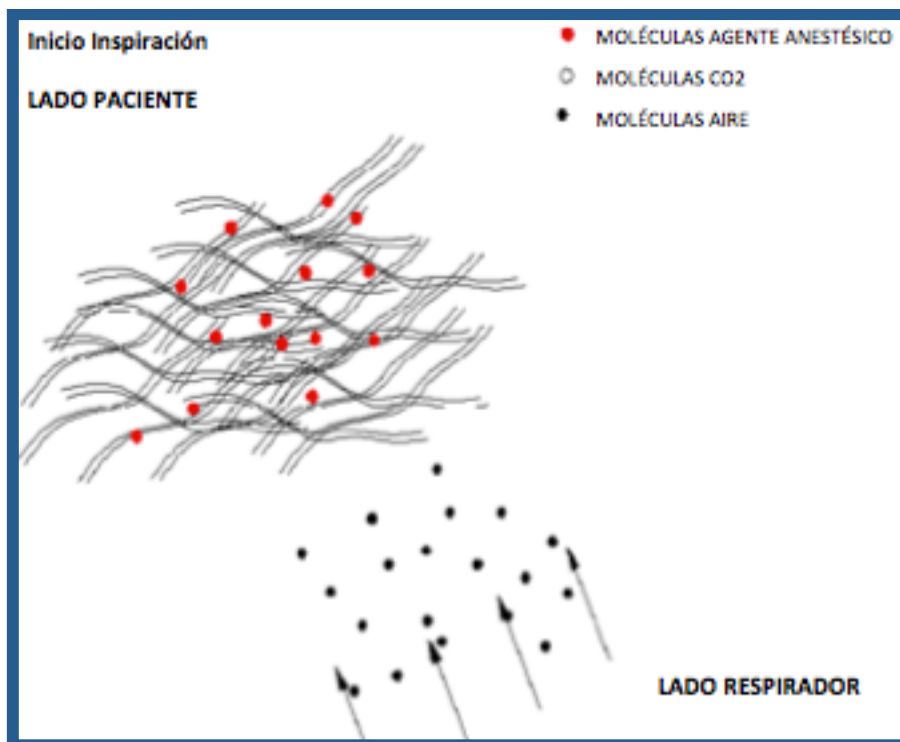
De este modo, el ACD puede ser utilizado como un sistema de vaporización adaptado a un respirador convencional de Cuidados Críticos, con un ahorro

de anestésico similar a un circuito circular de anestesia con bajos flujos. De hecho, en anestesia, se ha visto que reduce el consumo de anestésico a un nivel equivalente al que se produce con el uso de 1,5 L de flujo de gas fresco (FGF) (67). Es importante reseñar que el ACD supone un aumento del espacio muerto de 100 ml, lo que no impide su uso en paciente pediátrico por encima de 20 kg. (71,74)

1.3.1.1. Funcionamiento ACD.

El ACD debe ser intercalado entre el tubo endotraqueal del paciente y las tubuladuras conectadas al respirador. Como hemos visto en la figura 1, el sistema viene equipado con una jeringa de infusión que instalamos en su correspondiente bomba de infusión (las mismas bombas que utilizamos para infusiones intravenosas). Es en esta jeringa donde cargamos el sevoflurano en estado líquido. A la jeringa cargada con el sevoflurano en estado líquido e insertada en una bomba de infusión, se le conecta la línea de infusión que viene desde el propio ACD, por donde se le va a suplementar el agente inhalatorio en estado líquido al ACD. Así pues, ponemos en funcionamiento la bomba de infusión, instilando sevoflurano líquido al ACD que a su vez está intercalado entre el tubo endotraqueal del paciente y las tubuladuras del respirador. El agente anestésico en estado líquido va impregnando la varilla vaporizadora del ACD que tras contactar con un flujo de gas fresco (en este caso oxígeno y aire) se produce la volatilización de las partículas del sevoflurano hacia el paciente. Cuando el paciente espira, la mayor parte de las partículas volátiles de sevoflurano se quedan en la cámara del ACD gracias a la capa de carbón activado. Así pues, en la siguiente inspiración, se

generan nuevas partículas volátiles del contacto del flujo de gas fresco con la varilla vaporizadora impregnada junto con las partículas que se arrastran contenidas en la cámara del ACD (Figura 3).



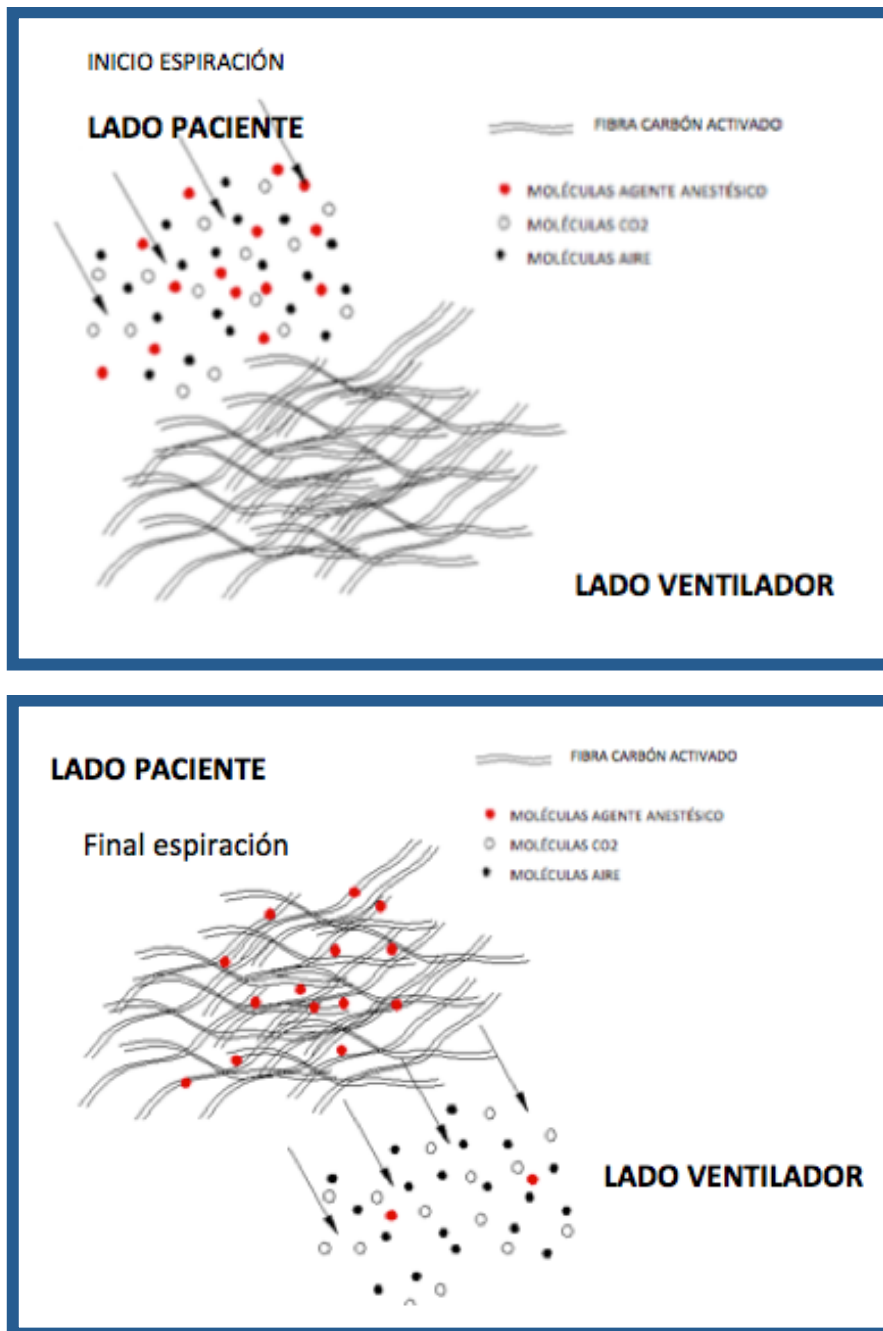


Fig. 3. Esquema gráfico funcionamiento del ACD.

Formando parte del montaje clínico, destaca que utilizamos un línea de muestra conectada a un monitor de gases anestésicos (permitiéndonos un control estricto e instantáneo de la dosis administrada) y un sistema de extracción de gases (Figura 4).

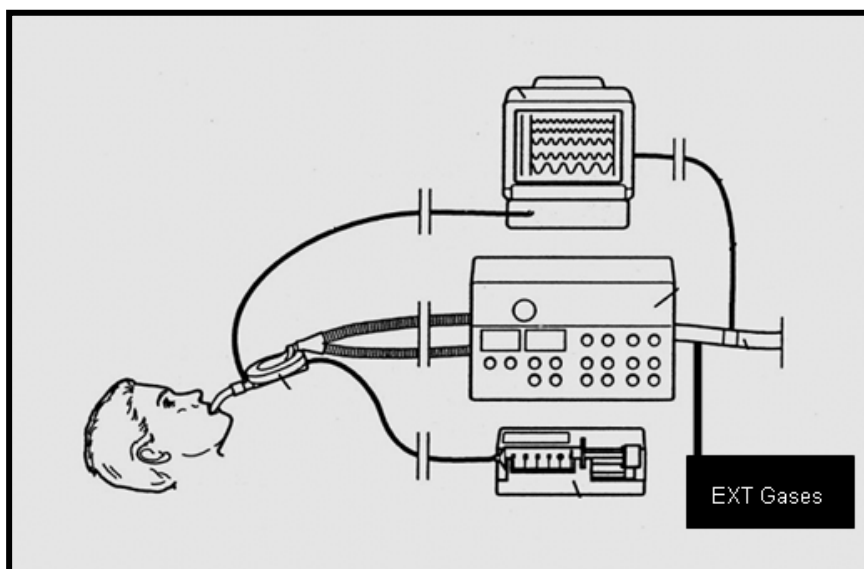


Figura 4. Montaje clínico. Circuito respiratorio con ACD insertado entre tubo orotraqueal y tubuladuras. Bomba de infusión por donde se administra el sevoflurano en estado líquido al ACD. Monitor clínico y de gases espirados.

No obstante, todavía no se ha descrito un esquema de infusión con el que se pueda obtener una concentración alveolar deseada de anestésico inhalado. Se han desarrollado modelos farmacocinéticos de anestésicos inhalados fundamentalmente como herramienta educativa, pero también pueden ser aplicados para el desarrollo de sistemas automatizados de control de la infusión, como viene realizándose con las drogas intravenosas.

Desarrollar un modelo farmacocinético simple para obtener un esquema de infusión para el uso clínico del filtro de ACD con sevoflurano es imperativo. Por tratarse de un esquema de infusión manual, un objetivo fundamental era realizar tan solo un cambio de la velocidad de infusión por hora, para facilitar su uso clínico. Por supuesto, y al hilo de las últimas tendencias en sistemas cerrados automatizados (closer-loops), el sistema podía no ser manual y

automatizarlo en función de variables objetivas de sedación como el índice bispectral (BIS) (75). En el diseño del modelo farmacocinético para obtener la guía de infusión de un anestésico líquido con el ACD, se consideraron dos componentes: La captación de anestésico por el paciente y las pérdidas de anestésico por el filtro.

El modelo farmacocinético se fundamenta en el modelo clásico de Lowe (76) de captación y distribución de los anestésicos inhalatorios que utiliza múltiples compartimentos y que ha sido reajustado posteriormente (77). Lowe demostró empíricamente que las necesidades de anestésico variaban con la raíz cuadrada del tiempo y describió un modelo para aplicar en circuito cerrado. El modelo de la raíz cuadrada del tiempo estima la cantidad de anestésico captada por los tejidos en función del tiempo. Antes de alcanzar el alvéolo en concentraciones adecuadas, el agente anestésico debe aportarse al circuito anestésico y distribuirse en el volumen que constituye la capacidad residual funcional (CRF). A este volumen se le denomina volumen de distribución (capacidad del circuito anestésico + CRF). Se denomina dosis de cebado a la cantidad de anestésico expresada en mililitros de vapor requerida para llenar el volumen de distribución y saturar la sangre con la concentración deseada de anestésico. Lowe denominó dosis unitaria a la cantidad adicional de anestésico que debe aportarse a medida que es captado por los tejidos. Esta cantidad es la misma durante el primer minuto, los siguientes 3, los siguientes 5, etc (1,4,9,16,25...) Es decir, la dosis es la misma pero los intervalos de tiempo son cada vez mayores. Para calcular la dosis unitaria es necesario estimar el gasto cardiaco (GC), determinar un

objetivo de concentración alveolar de anestésico (CAM) y conocer el coeficiente de partición sangre/gas del agente anestésico utilizado. La captación de anestésico por los tejidos es $= 2 (CAM \times \text{coeficiente de partición sangre/gas}) \times GC/Vc$ (Vc: volúmen corriente o tidal). La dosis de cebado será : Dosis unitaria + volumen de distribución x CAM.

Al consumo de anestésico previsto por el modelo se han añadido las pérdidas que se producen a través del ACD. Con este modelo se obtiene el ajuste inicial de la velocidad de infusión de sevoflurano líquido, para lograr una concentración al final de la espiración de sevoflurano (Etsev) deseada en un tiempo de inducción predeterminado, así como los ajustes que deben realizarse cada hora para el mantenimiento de dicha concentración durante las horas siguientes. Este modelo es el instrumento básico de aplicación clínica del filtro ACD, ya que permite la predicción de la Etsev a partir del ajuste de la velocidad de infusión del anestésico líquido. Su importancia clínica radica en facilitar el uso del Sevoflurano como agente para la sedación en cualquier área clínica ya que podría aplicarse con cualquier respirador, sin necesidad de un aparato de anestesia.

1.4. Objetivos.

El objetivo primario de este estudio fue desarrollar un modelo farmacocinético y evaluar la capacidad predictiva de este modelo farmacocinético de infusión continua con ajuste manual de sevoflurano líquido por medio del sistema ACD durante un tiempo de 6 horas con detalle en la primera hora, con ascensos y descensos.

La capacidad predictiva fue evaluada siguiendo el método descrito por Varvel

(78) el cual ha sido ampliamente utilizado para evaluar la capacidad predictiva de los sistemas de infusión intravenosos (79) y la precisión de los modelos de captación de agentes inhalatorios (80-82). La capacidad predictiva se estudió con más detalle durante la primera hora, cuando la captación de anestésico es superior.

Como objetivos secundarios se desprendió la comprobación que la realización de la sedación mediante el dispositivo ACD objetivable (mediante monitores de la profundidad anestésica como el BIS) y constituye una alternativa válida para la sedación en cuidados críticos.

2. Métodos.

En primer lugar obtuvimos la aprobación del comité de ética de nuestro hospital (Hospital Clínico Universitario de Valencia) para la realización del estudio así como el consentimiento informado para cada uno de los pacientes. Ochenta pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valencia fueron incluidos en el estudio (Figura 5, Algoritmo de distribución).

2.1. Pacientes.

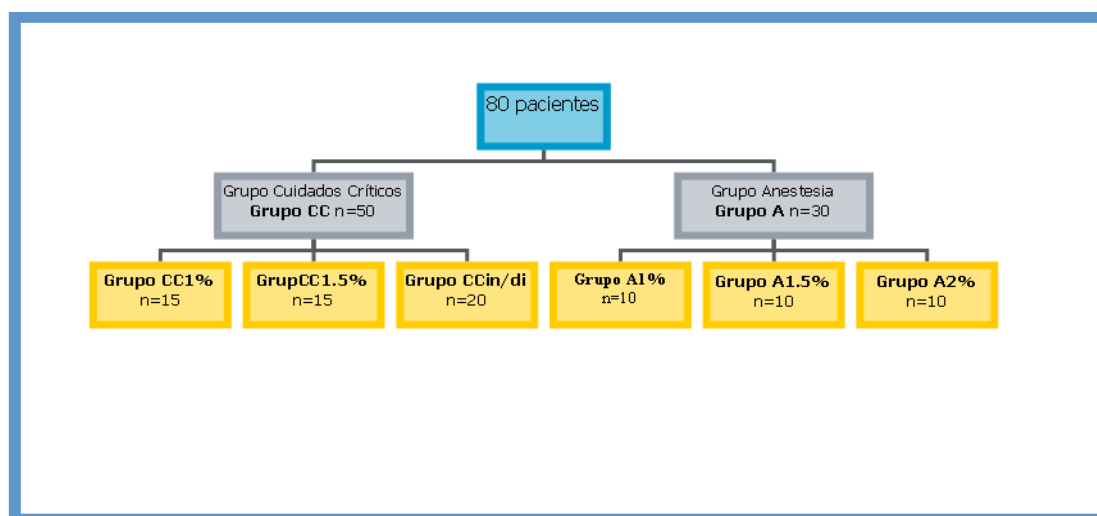


Fig 5. Algoritmo de distribución.

Los 80 pacientes fueron divididos en dos grupos de manera randomizada. Un primer grupo de 50 pacientes ingresados en La Unidad de Cuidados Críticos (Grupo Cuidados Críticos, **Grupo CC**) y un segundo grupo de 30 pacientes en anestesia (Grupo Anestesia, **Grupo A**).

2.1.1 Grupo Cuidados Críticos (Grupo CC).

El Grupo CC, fueron pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Críticos (UCC) tras ser intervenidos de cirugía mayor (derivación-bypass aortocoronario, instrumentación espinal, resecciones de colon) bajo anestesia general total intravenosa. En el periodo postoperatorio inmediato, todos los pacientes recibieron sevoflurano a través del ACD. Ellos fueron randomizados y divididos en dos grupos de 15 pacientes en los cuales el ritmo de infusión fue ajustado en función del modelo farmacocinético específico (ver tabla 1). Así pues, tenemos un primer grupo donde la concentración deseada de sevoflurano al final de la espiración (Etsev) sería del 1% (**Grupo CC1%**). Por otro lado, en otros 15 pacientes la concentración deseada de sevoflurano al final de la espiración (Etsev) sería del 1,5% (**Grupo CC1,5%**). Tanto el grupo 1% como el grupo 1,5% recibieron sevoflurano durante un periodo de 6 horas.

Por todos es conocido que los requerimientos hipnóticos de los pacientes en nuestra práctica clínica habitual son cambiantes, así que quisimos estudiar la capacidad del modelo para incrementar o disminuir la concentración deseada de sevoflurano al final de la espiración (Etsev) ($\pm 0,3\%$). Para ello contamos con otros 20 pacientes (**Grupo CCIncremento/disminución $\pm 0,3\%$**) con similares características. Este grupo incremento/disminución $\pm 0,3\%$ recibió

sevoflurano durante un periodo de 3 horas.

2.1.2. Grupo Anestesia (Grupo A).

Para evaluar con mayor precisión la capacidad predictiva del modelo diseñado durante la primera hora, estudiamos un segundo grupo de 30 pacientes (Grupo Anestesia, **GrupoA**) intervenidos quirúrgicamente de procedimientos ginecológicos, cirugía ortopédica y digestiva bajo anestesia general, siendo todos ellos procedimientos quirúrgicos de corta duración (mayores de 60 minutos y menores de 120 minutos). Aleatoriamente, estos pacientes fueron distribuidos en 3 subgrupos en los que se ajustó la velocidad de infusión correspondiente para obtener una EtSev del 1% (**Grupo A1%** n=10), del 1,5% (**GrupoA1,5%** n=10), del 2% (**Grupo A2%** n=10). Ver algoritmo de distribución (Fig. 5).

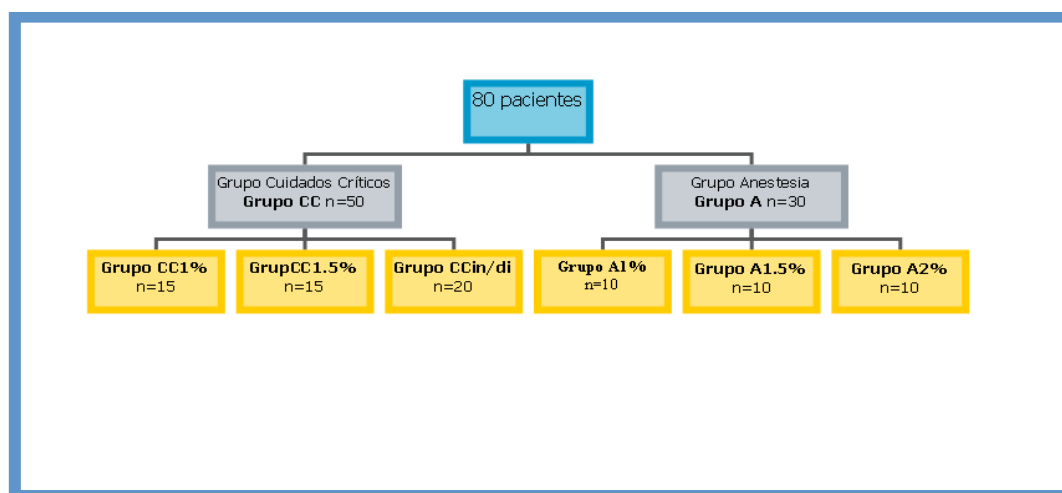


Figura 5. Algoritmo de distribución.

2.2. Criterios de exclusión.

Pacientes con patología respiratoria, demandas ventilatorias elevadas,

inestabilidad hemodinámica, sobrepeso (más del 20% del peso ideal), patología muscular y edad < de 18 años fueron excluidos. Los criterios de exclusión se centraron en descartar todas aquellas situaciones o patologías que afectan directamente a la captación de los agentes inhalatorios y en la exclusión de pacientes pediátricos.

2.3 Protocolo de estudio.

2.3.1. Protocolo estudio Grupo Cuidados Críticos.

Los pacientes del Grupo CC, estaban sometidos a sedación y ventilación mecánica controlada con diferentes respiradores comerciales. El patrón respiratorio estaba ajustado según las necesidades de cada paciente, con un volumen corriente máximo de 10 ml/Kg de peso y la frecuencia respiratoria necesaria (FR) para obtener una presión parcial de carbónico (PaCO_2) entre 35 y 45 mmHg. La relación presión parcial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) era en todos los casos superior a 300 y la presión positiva al final de la espiración (PEEP) ajustada entre 5 y 10 cmH_2O . Todos ellos estaban recibiendo sedación con propofol en perfusión intravenosa continua (empezando por 2 mg/Kg/hora) y analgesia con remifentanilo en perfusión continua intravenosa (dosis analgésicas 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ que no interfieran con los fármacos hipnóticos)

Los pacientes estaban monitorizados con un monitor estándar con electrocardiograma (ECG) (2 derivaciones, DII y V5), presión arterial de manera invasiva en la arteria radial, temperatura y pulsioximetría (Transcope, Marquette, Milwaukee, USA). Se utilizó un monitor de profundidad anestésica (bispectral index A-2000 monitor (BIS), Aspect

Medical Systems-Covidien, Newton, Mass. USA) para evaluar el nivel de sedación en conjunción con escalas subjetivas de evaluación de la misma (Escala de Richmond), donde existe una correlación muy buena en diferentes tipos de pacientes (83-86). El BIS se recogió considerando aquellos valores en los cuales el índice de calidad de la señal superaba el 80% en ausencia de una interferencia electromiográfica superior al 40%. Un sistema de extracción de gases fue conectado al circuito respiratorio (Scat, Temel™, Spain).

El ACD fue situado entre la pieza en Y del circuito respiratorio y el tubo endotraqueal. (Figura 4).

Para el estudio se añadió un monitor sidestream de capnografía y gases anestésicos (Vamos, Drager™, Lubeck, Germany) que se conectó a través de una línea de muestreo a una toma situada entre el tubo endotraqueal y el ACD. El gas de muestreo se devolvió al circuito respiratorio (flujo 150 ml/min). En el momento de iniciar el estudio todos los pacientes estaban normotérmicos y hemodinámicamente estables.

Llegados a este punto, se suspendió la administración de propofol. Cuando se observó un ascenso de los valores del BIS igual o superior al 80% durante 5 minutos (con un índice de calidad de señal superior al 80% y en ausencia de interferencia electromiográfica), el cual corresponde a una puntuación en la escala de Ramsay de 2-3, Richmond -1,-2 (87), se inició la infusión de sevoflurano líquido al ACD usando una bomba de infusión de jeringa de uso clínico (Ivac P7000, Alaris Medical Systems™, UK, mod 2006, USA). La velocidad de infusión de la bomba se ajustó según los valores obtenidos del

modelo farmacocinético. El primer ajuste, se realizó para obtener la Etsev deseada (concentración objetivo) en 10 minutos. En ese momento se redujo la velocidad de infusión e inició la infusión de mantenimiento. La velocidad de infusión sólo se reajustó una vez cada hora hasta cumplirse las 6 horas del estudio, no realizando ninguna modificación de la velocidad entre los ajustes horarios. Se tomaron los valores de las constantes hemodinámicas, BIS y concentración Etsev, cada 5 minutos durante la primera hora y cada 30 minutos posteriormente.

2.3.2. Protocolo estudio Grupo Anestesia.

A su llegada al quirófano, todos estos pacientes, fueron monitorizados con un monitor estándar (AS3, Dátex-Ohmeda) con ECG, tensión arterial no invasiva, pulsioximetría y temperatura. Los pacientes fueron premedicados con 0,05 mg/kg de midazolam iv. La concentración al final de la espiración tanto de CO₂ como el Etsev fueron medidas con el monitor Vamos, igual que en los pacientes de Cuidados Críticos. La inducción anestésica se realizó con propofol (2,5 mg.kg⁻¹), remifentanilo (0,4 µg.kg⁻¹.min⁻¹) seguido de una perfusión de 0,15 ± 0.05 µg.kg⁻¹.min⁻¹, y cisatracurio (0,1 mg.kg⁻¹). Tras la intubación orotraqueal, los pacientes fueron conectados a un respirador (Evita 4 ventilator (Dräger™, Lubeck, Germany) con modo ventilatorio controlado por volumen, y una Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) de 0.35; Los parámetros ventilatorios fueron los necesarios para obtener normocapnia (concentración de CO₂ al final de la espiración entre 32 y 36 mmHg) con un máximo de 10ml/kg de Vc, y la FR necesaria. El circuito anestésico utilizado fue abierto. Llegados a este punto se inició la perfusión continua intravenosa

de cisatracurio, monitorizando el bloqueo neuromuscular con un neuroestimulador periférico transcutáneo. Para objetivar el grado de hipnosis, todos los pacientes fueron monitorizados con el BIS. El ACD se conectó entre la pieza en Y del circuito anestésico y el tubo endotraqueal. Al ACD se le administraba sevoflurano en estado líquido a través de una bomba de infusión de jeringa de uso clínico (Ivac P7000, Alaris Medical Systems™, UK, mod 2006, USA). El monitor de gases espirados Vamos se utilizó para medir las concentraciones de Etsev del mismo modo que los pacientes e Cuidados Críticos.

Tras la inducción anestésica, se inició la infusión de Sevoflurano en estado líquido al ACD intercalado entre la pieza en Y y el tubo endotraqueal. La velocidad de infusión de la bomba se ajustó según los valores obtenidos del modelo farmacocinético, de modo similar a como se ajustó en los pacientes de Cuidados Críticos: Un primer ajuste para obtener la concentración objetivo Etsev en 10 minutos y un ajuste posterior de mantenimiento que solo se modificó al final de la primera hora. La línea de infusión que va desde el ACD a la jeringa contiene un volumen de 1,2 ml, así pues, purgamos esta línea con 1.1 ml de sevoflurano, con el objetivo de no retardar el inicio de la llegada del sevoflurano en estado líquido al ACD. El mantenimiento anestésico fue a través del ACD, con el objetivo de mantener un Etsev de 1% (GrupoA1%), 1,5% (GrupoA1,5%) y 2% (GrupoA2%), respectivamente. Al final de la intervención, la jeringa de perfusión se detuvo y el ACD se retiró del circuito. En el despertar posterior se procedió de modo estándar según el anestesiólogo encargado del paciente.

Se tomaron los valores de las constantes hemodinámicas, BIS (siempre y cuando el índice de calidad de la señal fuera superior al 80% en ausencia de interferencia) y Etsev cada 2 minutos durante todo el procedimiento.

En ambos protocolos, para evitar la contaminación ambiental debida a las pérdidas de sevoflurano a través del filtro, se utilizó un sistema de extracción de gases estándar (Scat, Temel™, Spain) que aspira los gases de una bolsa reservorio conectada a la salida de gases del respirador. El gas de muestreo de gases (flujo de 150 ml/min) originado desde el ACD hasta el monitor Vamos se devolvió al circuito respiratorio a través de un puerto situado entre en tubo endotraqueal y el ACD.

2.4. Modelo para la administración de sevoflurano.

En el diseño del modelo farmacocinético para obtener la guía de infusión de un anestésico líquido con el ACD, se consideraron dos componentes: La captación de anestésico por el paciente y las pérdidas de anestésico por el filtro. En síntesis, la cantidad de anestésico a administrar sería la suma de la cantidad de anestésico necesario para saturar los tejidos más la cantidad de anestésico retenido en el filtro y eliminado a su través.

2.4.1. Captación y distribución.

Para la valoración de la captación y distribución de anestésico desarrollamos un modelo multicompartimental basado en el descrito por Lowe (76), posteriormente modificado por Hefferman (88,89) y Kennedy (90). El modelo es más simple al no ser necesario considerar el circuito anestésico ni el flujo de gas fresco, puesto que se utiliza un respirador sin volumen interno con

circuito abierto, sin reinhalación. Diferentes esquemas de infusión directa de anestésicos volátiles en estado líquido en el circuito circular han sido evaluados (91-92). Además, se realizaron el mayor número posible de simplificaciones con el fin de obtener un modelo comprensible y de fácil manejo clínico. Desarrollamos un modelo farmacocinético de nueve compartimentos. Así, el GC se consideró constante, estable y proporcional al peso corporal ($GC = 0,2 \times kg^{3/4}$ L/min) (92,93); La ventilación se asume como continúa, de modo que el volumen pulmonar se consideró constante e igual a la suma de la CRF (calculada como el 4% del peso corporal) más la mitad el V_c ajustado (80,81). A este volumen se añadieron 100 ml de volumen interno del ACD. Al estudiar pacientes sin patología respiratoria, el pulmón se consideró compuesto por un solo compartimiento alveolar de relación ventilación/perfusión (V/Q) ideal. La desaparición del gas del pulmón se consideró como la mera captación por la sangre, sin considerar la captación por el tejido pulmonar. No se consideraron tampoco las variaciones del coeficiente de partición con la temperatura (94) o la edad (95-96).

En la Tabla 1 se muestra el modelo, que fue construido dentro de una hoja de calculo Excel, de modo análogo a los esquemas de Lowe and Ernst (76). En el recuadro inferior izquierdo de la hoja, al introducir los valores de peso del paciente, la Etsev deseada, el volumen minuto ajustado (ml/min) y el tiempo de inducción (el tiempo para alcanzar la Etsev deseada), la hoja calcula y muestra en el recuadro inferior derecho, los valores de la velocidad de infusión inicial (durante el tiempo de inducción) y la velocidad para el mantenimiento.

Las primeras columnas muestran los compartimentos considerados (columna A), su volumen (peso órgano) (columna B) relativa al peso del paciente y el gasto cardíaco que recibe cada uno de ellos (columna E), según el gasto cardíaco global; los valores están ligeramente modificados de los datos de Lowe, según modelos más recientes bien justificados (82).

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2	ANACONDA						
3							
4	ORGANO	Peso Órgano	coef T/S	coef S/G	GC organo L/min	Constante Tiempo	3xCT
5	Pulmones(CRF)	393,7				0,1	
6	Sangre	5250,0		0,69		1,0	
7	Cerebro	1575,0	1,7	0,69	785,0	3,4	10,2
8	Hígado	4275,0	0,8	0,69	1468,0	2,3	7,0
9	Riñón	300,0	1,2	0,69	1223,3	0,3	0,9
10	Corazón	300,0	1,78	0,69	244,7	2,2	6,5
11	Músculo	32250,0	3,13	0,69	662,6	152,3	457,0
12	Conectivo	19500,0	1,5	0,69	305,8	95,6	286,9
13	Grasa	11250,0	47,5	0,69	407,8	1310,5	3931,4
14							Órganos Princip
15							Pérdidas mL vapo
16							TOTAL mL líquid
17							
18	Datos Paciente				Deseada	Volumen Minu	Tiempo
19	Peso	GC	Altura	Edad	Etsev	VE (ml/min)	Inducción (m
20	75	5097	160	50,0	1,5	7000	10
21							

	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1									
2									
3									
4	Capacidad	Capac Ind	Capac Ind-60'	Capac 60-120	Capac 120-180	Capac 180-240	Capac 240-300	Capac 300-360	Capac 360-420
5	5,9	5,9	0,0						
6	54,3	54,3	0,0						
7	27,7	26,2	1,5						
8	35,4	34,9	0,5						
9	3,7	3,7	0,0						
10	5,5	5,5	0,1						
11	1044,8	66,4	273,7	229,4	154,7	104,3	70,4	47,5	32,0
12	302,7	30,1	111,0	75,3	40,2	21,5	11,5	6,1	3,3
13	5530,8	42,0	205,5	236,4	225,9	215,8	206,1	196,9	188,1
14	ales ml Vapor	269,1	590,7	568,2	441,8	358,7	302,3	263,0	234,5
15	br	124,3	734,0	880,6	880,6	880,6	880,6	880,6	880,6
16	do	2,2	7,3	7,9	7,2	6,8	6,5	6,3	6,1

Tabla 1. Modelo farmacocinético.

Para generar la columna B (peso de los órganos) hemos diseñado diversas ecuaciones. Para el peso de los pulmones (B5), el volumen pulmonar se consideró constante e igual a la suma de la CRF (calculada como el 4% del peso corporal) más la mitad el Vc ajustado (74, 75). A este volumen se

añadieron 100 ml de volumen interno del ACD. El volumen sanguíneo (B6) se consideró como un compartimento aislado, de volumen equivalente al 7% del peso corporal (97). Para el peso del cerebro (B7), la ecuación es (peso en miligramos del paciente x 0,021). Hígado (B8) es (peso en miligramos del paciente x 0,057). Riñón (B9) es (peso en miligramos del paciente x 0,004). Corazón (B10) es (peso en miligramos del paciente x 0,004). Tejido muscular (B11) es (peso en miligramos del paciente x 0,43). Tejido conectivo (B12) es (peso en miligramos del paciente x 0,26). Tejido graso (B13) es (peso en miligramos del paciente x 0,13). Los valores de estas columnas se modifican automáticamente al variar el valor del peso del paciente (en Kg) que se ajusta en la celda A20. Las columnas siguientes (columnas C y D) muestran los coeficientes de partición tejido/sangre (coef T/B (Tissue/Blood)) y coeficiente de partición sangre/gas (coef B/G (Blood/Gas)) para el sevoflurano, tomados de Kennedy y Baker (90). La columna siguiente (columna E) muestra el GC que recibe cada órgano en L/min, calcula la velocidad de equilibrio de cada órgano con la concentración arterial (constante de tiempo en minutos) dividiendo el volumen total del compartimento por el flujo sanguíneo que recibe.

La siguiente columna (F) es la constante de tiempo. Es la resultante de multiplicar el volumen del órgano por su coeficiente de partición tejido/sangre (coef T/B), todo ello dividido por el GC que se le aporta al órgano en L/min. El volumen del órgano debe ser multiplicado por coefT/B porque el órgano puede mantener un coefT/B mayor por unidad de volumen que la sangre que lo perfunde. Las constantes de tiempo del órgano son

utilizadas para determinar el ritmo de captación del anestésico y el grado de saturación de los tejidos en cualquier momento o tiempo t.

Así, la columna G muestra el tiempo total (en minutos) que tardará en saturarse cada compartimento, que es equivalente a 3 constantes de tiempo.

La columna siguiente (columna H) muestra la cantidad de ml de vapor de gas necesarios para saturar cada compartimento a una concentración prefijada (capacidad): Se obtiene de la multiplicación del volumen de cada compartimento por coefB/G y coefT/B y por la Etsev deseada (concentración objetivo que se ajusta en el recuadro de "datos del paciente" (E20)).

Finalmente, en las columnas siguientes (columnas I-P) se muestra el volumen de gas en ml, necesario para saturar cada compartimento a la Etsev deseada en los diferentes tiempos (captación del órgano). Como la captación es un proceso exponencial, dependiente de la constante de tiempo de cada compartimento, el volumen de gas captado por un órgano en un tiempo t (Vt) se obtiene aplicando la relación:

$$Vt = Vc \times (1 - e^{-t/TC})$$

Donde Vc es el Volumen total de gas que puede captar el órgano a la Etsev deseada (capacidad, columna H) y TC es la constante de tiempo del órgano (columna F). De este modo, al ajustar la concentración deseada y el tiempo que se desea que tarde en alcanzarse dicha concentración (tiempo de inducción fijado en "datos paciente") se obtiene el volumen necesario de gas para saturar cada órgano (columna I), en ese tiempo. En las columnas siguientes (columnas J-P) se calculan los ml de gas necesarios para saturar los compartimentos en las horas sucesivas. En la fila 11, columnas J-P se

muestra la suma de los ml de vapor necesarios para saturar el organismo en cada hora. A partir de la segunda hora, el 5% de esta cantidad debe ser añadido para compensar el propio metabolismo del sevoflurano.

2.4.2. Pérdidas por el ACD.

La segunda parte del modelo considera las pérdidas de sevoflurano a través del ACD. Para calcular estas pérdidas, se realizaron experiencias in vitro en las que se utilizó un ventilador Galileo (Hamilton, Switzerland) conectado a bolsas de látex con un peso conocido (bag/G:29,1) (98) de distintos volúmenes (1,6, 4, 6 y 9 L), intercalando el ACD. Se administró sevoflurano a distintas concentraciones y con distintos patrones respiratorios (volumen minuto de 5, 7 y 10 litros por minuto, con frecuencias de 10, 15 y 20 ciclos por minuto), midiendo la concentración en la bolsa y en la bolsa de Douglas de 25 litros conectada a la rama espiratoria.

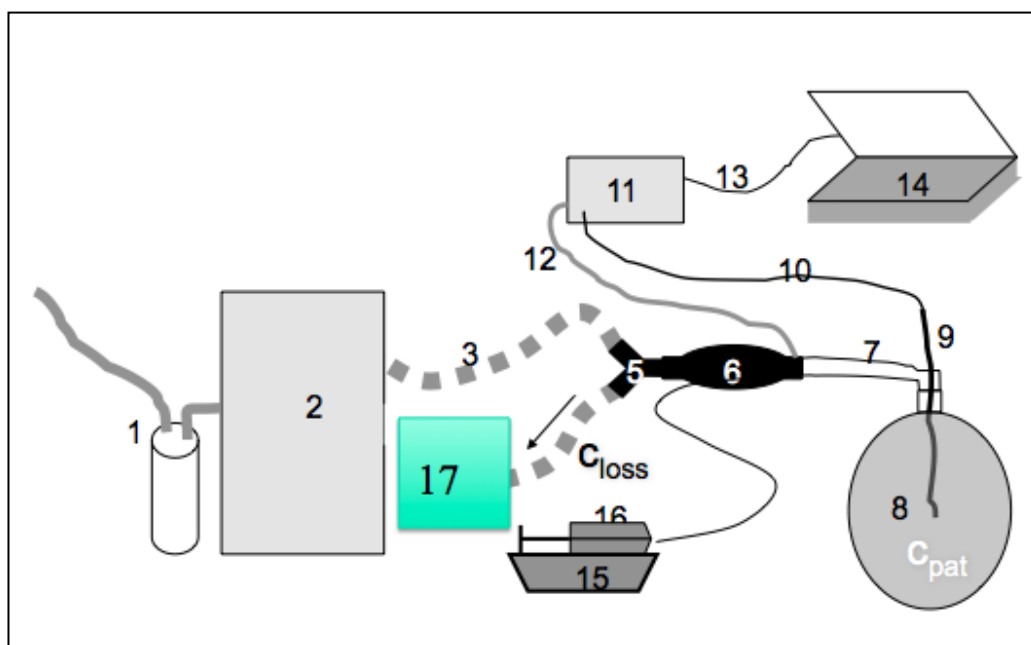


Fig 6. Montaje clínico experiencias in vitro pérdidas del ACD.
1.Sistema de extracción de gases. 2. Respirador Galileo. 3. Rama inspiratoria. 4. Rama espiratoria. 5. Pieza en Y. 6. ACD. 7. Tubo corrugado. 8. Bolsa de látex de peso conocido (bag/G: 29,1). 9. Catéter fino. 10. Línea

de muestreo de gases. 11. Monitor de gases. 12. Línea de devolución al Acd del muestreo de gases. 13. Cable de comunicación en serie. 14. Ordenador para la recogida de datos online. 15. Bomba de infusión. 16. Jeringa con sevoflurano en estado líquido. 17. Bolsa de Douglas.

Las experiencias mostraron que durante los primeros minutos de administración del Sevoflurano al ACD, la pérdida de anestésico se produce sobre todo por la absorción por el carbón activado, siendo despreciables las pérdidas a través del filtro recogidas en la bolsa de Douglas.

Con los datos obtenidos de estas experiencias de 15 minutos, se pudo obtener una relación empírica entre la cantidad de anestésico administrado y absorbido por el filtro. Esta relación es inversamente proporcional a la capacidad de la bolsa (equivalente en clínica al peso del paciente) e independiente de la concentración administrada y del patrón respiratorio. Para un rango de capacidades, equivalentes a pesos de paciente entre 50 y 90 Kg, las pérdidas iniciales están entre un 60% y un 25% de la cantidad administrada respectivamente ($V_{pérdidas} / V_{administrado} = 1 - [0,008 \times \text{peso paciente}]$).

Así para un paciente de 70 Kg las pérdidas calculadas son aproximadamente de un 44% del volumen inicial que se precisa administrar para saturar los tejidos. Esta relación, calculada según el peso del paciente, es que se aplicó para calcular las pérdidas "iniciales" (celda I15) consideradas sólo para los primeros minutos, durante el llamado "tiempo de inducción" (fijado en "datos paciente", Fila 20).

Por otra parte, se realizó otra serie de experiencias in vitro, para determinar las pérdidas del filtro cuando este se utiliza durante 24 horas. En estas se observó que la pérdida total de anestésico por el filtro se mantiene constante

a partir de los primeros minutos (desde los 10 minutos) durante las 24 horas siguientes.

	2 nd h	3 th h	4 th h	5 th h	6 th h	6-24	mean	SD
1%-5	2.05*	2.1*	2.03*	2.15*	2.15*	2.2	2.1	.05
1%-10	4.4	3.9	4.6	3.4	4.4	4.02	4.1	.49
1.5%-5	2.4	2.4	2.6	2.47	2.3	2.4	2.4	.11
1.5%-10	5.6	5.4	5.7	5.7	5.5	5.6	5.6	.13
2%-5	3.6	3.9	3.8	3.7	4.1	4.0	3.8	.19
2%-10	13.8	14.5	14.6	14.5	14.5	-	14.4	.32

Tabla 2. Pérdidas del ACD durante 24 horas. Experiencias in vitro. Combinación de diferentes concentraciones de anestésico (1%, 1,5% y 2%) con volúmenes minuto de 5 y 10 litros.

En este tiempo la captación de anestésico por el filtro es pequeña y constante (0,48 mL.h⁻¹ de sevoflurano líquido). Sin embargo, la pérdida de anestésico a través del filtro, recogida en la bolsa de Douglas, es mayor y depende de la concentración de anestésico, del Vc y de la FR.

La relación empírica obtenida es una cuadrática, de la siguiente forma:

$$\text{Pérdidas de sevoflurano} = 0,183 \times (\text{Etsev deseada } \%)^2 \times Vc^{1,5} \times FR + 2,5 \times (\text{Etsev deseada } \%) \times VT$$

Después de aplicar diversas aproximaciones, se obtuvo un modelo lineal más simple y definitivo con el que se calculan las pérdidas totales en función de la Etsev y del volumen ventilatorio minuto (VE), lo que es lo mismo, basado en el volumen total de sevoflurano administrado.

Esta relación lineal coincide con otros estudios llevados a cabo por Meiser y cols (99), formando parte del estudio gente de nuestro grupo de investigación. En este trabajo, describen la relación entre las pérdidas (RP)

(concentración de anestésico en la rama espiratoria, *Care*) y la concentración administrada (concentración de anestésico distal al ACD; *Cada*) (ver figura 5), para describir la efectividad del ACD y lo que se "pierde" debido al filtro del ACD. Así pues la relación $RP = Care/Cada$ es constante a diferentes FR y V_c posibles, siempre y cuando la concentración deseada sea menor al 1%. Para concentraciones superiores, las pérdidas aumentan, la RP aumenta, indicando una menor efectividad del dispositivo. Por un lado esta disminución de la capacidad se puede ver como beneficiosa, pues protege a los pacientes de ser sobredosificados, y por otro lado las concentraciones deseadas de sevoflurano en cuidados críticos no suelen exceder nunca el 1%.

Por su parte, en el trabajo de Berton (100) se describió la efectividad y seguridad del ACD en 15 pacientes anestesiados, con un ritmo de infusión constante (4-5 ml/h). Observó que el Etsev disminuye linealmente con la FR, manteniendo un volumen minuto constante. Por otro lado, la disminución del Etsev es drástica cuando el V_c se aumenta, con la misma FR. Objetivaron que cambios en la PEEP así como de la relación inspiración/espiración (relación I:E) no alteran el funcionamiento del ACD. Reducciones del flujo de gas fresco de 8L/min a 1L/min lleva parejo un aumento del 40% del Etsev. Destaca como peligro potencial la posibilidad de equivocación con la línea de infusión del ACD y que el sevoflurano en estado líquido pudiera accidentalmente ser infundido intravenosamente.

2.4.3. Ecuación clínica modelo farmacocinético.

Con todo ello (nuestras experiencias piloto) la ecuación final (siempre visible en la hoja de excel) es:

ACD pérdidas iniciales = Volumen anestésico en ML de vapor (órganos principales) (celda I14) x ratio absorción (ratio absorción)*

*Ratio absorción = perdido/entregado = 1-((volumen anestésico en ML de vapor para los órganos principales/Etsev)*0,003)

Ritmo inicial= volumen anestésico en ML de vapor para los órganos principales+Pérdidas iniciales/182,7 x (60/Tinducción)

Pérdidas mantenimiento= 0,54 (Etsev deseada x VE ajustado)-0,85

Ritmo mantenimiento= (Capacidad(tiempo,min) + Pérdidas de mantenimiento)/182,7

Datos para inducción de experiencias in vitro de 10min

Capacidad**	Ratio Aborción %*
23,40	,91
45,00	,82
197,00	,40
,00	1,00
36,00	,90

**Capacidad = (Equivalente al peso de los órganos a los 10 min x coeficiente de partición)/Etsev deseada%

Con los valores de la Etsev deseada (datos paciente) y el volumen minuto ventilatorio ajustado (datos paciente) se obtienen los valores de las pérdidas de anestésico para todas las horas a partir del tiempo de inducción que denominamos "tiempo de mantenimiento". Finalmente, al sumar el volumen de gas necesario para saturar los tejidos con el volumen de gas perdido por

el filtro, se obtiene el volumen total de gas que hay que administrar en cada tiempo. Este valor se transforma en ml de líquido (dividiendo por 182,7 que son los ml de vapor equivalentes a un ml de líquido a 21°C) y de aquí se obtiene la tasa de infusión en cada período de tiempo (en mL/h).

Para su aplicación en cada paciente del estudio, se ajustó en la hoja de cálculo el peso real, la concentración deseada según el grupo y la ventilación minuto ajustada en cada caso. En todos los pacientes se ajustó un tiempo de inducción de 10 minutos (tiempo para lograr la Etsev deseada), por considerarlo adecuado para lograr un efecto sedante o hipnótico rápido sin que se produzcan grandes variaciones hemodinámicas.

Al introducir estos datos, la hoja calcula la velocidad de infusión de sevoflurano para el tiempo de inducción y para los períodos de tiempo posteriores. En la tabla 3 se muestra la hoja de cálculo para un paciente de 75 Kg, en el que se deseaba una concentración de Sevoflurano de 1,5%, ventilado con un VE de 7 L/min (tiempo de inducción de 10 min). Se observa que la tasa de infusión para los primeros 10 min es de 12,9 mL.h⁻¹, reduciéndose a 8,6 mL.h⁻¹ hasta alcanzar los primeros 60 minutos y luego reducir a 7,9 mL.h⁻¹ la segunda hora, 7,2 mL.h⁻¹ la tercera hora etc.

Datos Paciente				Deseada Etsev	Volumen Minu VE (ml/min)	Tiempo Inducción (min)	
Peso	GC	Altura	Edad				
75	5097	160	50,0	1,5	7000	10	
Ajuste Ritmo Infusión							
Inducción ritmo (ml/h)	Mantenimiento Ritmo (ml/h)						
	Hora 1	Horar 2	Hora 3	Hora 4	Hora 5	Hora 6	Hora 7
12,9	8,6	7,9	7,2	6,8	6,5	6,3	6,1

Tabla 3. Ritmo de infusión. Ejemplo.

2.4.4. Modelo para el incremento de la concentración deseada de sevoflurano (Etsev deseada).

El modelo para calcular los incrementos deseados de la Etsev se basan en el mismo modelo farmacocinético. Hay tres pasos a tener en cuenta. El primero es calcular el volumen de agente anestésico que hay que administrar para lograr la nueva Etsev deseada. El incremento de concentración se fija para una velocidad constante de infusión, de tal manera que en 5 minutos la alcance. Así pues, el objetivo es que en 5 minutos tengamos la nueva y deseada Etsev (por ende, la concentración de agente anestésico en el cerebro habrá cambiado). El volumen administrado en cada compartimento en ese tiempo, se añade al volumen existente en ese compartimento el minuto del cambio. De esta manera este volumen nuevo, se considera como el Volumen objetivo para el incremento (C_{in}) para lograr la concentración deseada si partiera de una concentración de cero. Las pérdidas del ACD son proporcionales a la concentración entre la que llevaba y la nueva Etsev deseada durante los 5 minutos que dura el incremento.

El segundo paso a tener en cuenta es el cálculo en el momento de cambio (t_1) de la diferencia de capacidad de cada compartimento para la nueva concentración deseada (C_1) y el volumen existente ya en ese momento (C_0). Es decir, el cálculo del volumen de agente anestésico el cual debería haber sido entregado en el momento del incremento si la nueva concentración deseada hubiera estado ajustada desde el principio. Esa diferencia debe ser administrada durante las siguientes horas siguiendo el modelo farmacocinético desarrollado, y debería superponerse a los volúmenes ya

calculados para saturar los compartimentos con la nueva concentración objetivo.

El tercer paso es calcular el ritmo de infusión de las siguientes horas al incremento. Para este propósito, se aplica el modelo general para la nueva concentración objetivo, el cual es la suma de la concentración actual previa al incremento y la deseada-objetivo. El ritmo de infusión se amplía añadiendo los volúmenes calculados en la sección previa.

Así pues, en la hoja de excel es necesario introducir el minuto en el cual se realiza el cambio y la concentración deseada en el momento en que se decide llevar a cabo el incremento. Las celdas situadas a la derecha muestran el nuevo ajuste para los 5 minutos (tiempo para alcanzar la nueva concentración deseada) y el ritmo de mantenimiento.

18	Datos Paciente			
19	Peso	GC	Altura	Edad
20	75	5097	160	50,0
21				
22	Ajuste Ritmo			
23	Inducción			
24	ritmo (ml/h)	Hora 1	Horar 2	Hora 3
25	12,9	8,6	7,9	7,2
26	Cambio	Incremento	Incrementar ritr	Entonces
27	al minuto	Deseado %	durante 2 min	incrementar
28	75	0,5	7,4	2,7

2.4.5. Modelo para la disminución de la concentración deseada de sevoflurano (Etsev deseada).

El modelo para bajar la concentración de Etsev deseada es relativamente fácil, consistiendo en parar la infusión de sevoflurano durante un tiempo determinado. Obviamente, la velocidad con la cual disminuye la

concentración no es ajustable puesto que el lavado de sevoflurano del cuerpo sigue un patrón exponencial el cual depende del gradiente de concentración entre los órganos y la boca, y la ventilación alveolar. A diferencia de lo que ocurre con una máquina de anestesia, la concentración en la boca no disminuye a cero cuando la jeringa de infusión se detiene, pues por las propias características del ACD, parte del agente anestésico exhalado permanece en el ACD, siendo reinhalado en el siguiente ciclo respiratorio.

Para obtener la ecuación del descenso, llevamos a cabo experiencias in vitro con los mismos parámetros que las experiencias llevadas a cabo para calcular las pérdidas del ACD. Es estas experiencias, tras obtener una concentración estable en la bolsa, se detuvo la jeringa de infusión y se observó y anotó la curva exponencial de disminución hasta llegar a cero.

La velocidad de disminución depende del volumen de gas contenido en la bolsa y del volumen minuto con el que se está ventilando. Estos resultados junto con los datos adicionales obtenidos de los pacientes del GrupoCCinc/dis, a diferentes concentraciones, en concreto los 10 pacientes de disminución (GrupoCCinc/dis, n=20 (10 pacientes incrementos, 10 pacientes disminución)), nos condujeron al desarrollo de la fórmula empírica usada en el modelo farmacocinético.

El tiempo que la jeringa de infusión debe estar parada para obtener la concentración más baja deseada (tbaja) es numéricamente equivalente a dos veces el tiempo que el cerebro necesita para reducir su contenido de anestésico partiendo desde la concentración que él tenía previo al descenso

(capacidad a la concentración actual: C_{actual}) hasta la concentración deseada. Esto es,

$$T_{baja} = 2 \times T_{ccerebro}(\ln C_{actual} - \ln C_{deseada})$$

donde \ln : logaritmo natural.

Por lo tanto, la concentración actual (que ya está puesta y tomada en cuenta en la hoja de excel) y el minuto de cambio debe ser introducidos. Aquellos valores son usados para calcular la capacidad del cerebro en ese momento. Así, la concentración deseada disminuida debe ser introducida para calcular la capacidad cerebral con la nueva concentración.

Las celdas de la derecha indican el tiempo en el cual la jeringa debe pararse y el ritmo de infusión tras esa parada. El mantenimiento es calculado simplemente usando el modelo general para la nueva concentración partiendo desde la hora en la cual el cambio se ha llevado a cabo.

Cambio al minuto	Disminución deseada %	Parar jeringa durante min	Entonces disminuye
105	0,2	1,8	1,3

2.5. Proceso estadístico.

2.5.1. Evaluación de la capacidad predictiva.

Para valorar la capacidad predictiva de un sistema de infusión nos basamos en los métodos descritos por Varvel (78), altamente utilizados a posteriori tras su publicación para objetivar la capacidad predictiva de cualquier sistema de infusión intravenosa (79,80,101).

Los parámetros utilizados fueron:

Error Predictivo (Performance error, PE) % para cada punto, es la estimación básica de exactitud de cada medida (frente a la deseada) y se calcula:

$$PE\% = (C_m - C_p) / C_p \times 100$$

Donde C_m es la concentración medida y C_p es la concentración predicha para ese punto en ese momento del tiempo. (En un sistema perfecto, C_m y C_p deben ser iguales, y por ende, el PE es 0%)

Para poder estudiar el comportamiento del modelo, teniendo en cuenta que el PE es una medida puntual en un momento determinado, se han derivado cuatro parámetros que se calculan de la siguiente manera:

MDAPE (median absolute performance error): Mediana absoluta del error predictivo (%). Es la mediana de los valores absolutos del PE. Este valor refleja la precisión del modelo, y es el mejor predictor (de manera única) de la aceptabilidad clínica del comportamiento de un modelo. Por ejemplo, un MDAPE del 10% indica que la mediana de los valores obtenidos del PE están un 10% por encima o por debajo de lo que sería esperado (objetivo). De este modo, lo ideal sería un MDAPE de 0%.

MDPE (median performance error): Mediana del error predictivo (%): Es la mediana de los valores positivos o negativos del PE. Es una medida que refleja la tendencia (por encima o por debajo de la concentración deseada) mejor que la exactitud. Por ejemplo, un MDPE del -6%, indica que la

mediana de los valores obtenidos del PE esta un 6% por debajo de lo deseado (es un modelo que infradosifica), orientándonos si es por encima o por debajo del objetivo, a diferencia del MDAPE. Si por el contrario el valor fuese positivo, por ejemplo un MDPE del +20%, la mediana de los valores esta un 20% por encima de lo deseado, sobredosificando. Por supuesto, un modelo perfecto sería aquel donde el MDPE fuese igual a 0%.

Bamboleo (también llamado wobble) (%): Es la mediana de la variabilidad absoluta del PE, calculada como PE-MDPE. Menor bamboleo, mayor estabilidad, menos oscilación de la concentración obtenida.

Divergencia (% por hora): Es un parámetro relacionado con el tiempo que indica como la inexactitud del modelo varia a medida que pasa el tiempo. Se obtiene de la variación del PE a lo largo del tiempo para cada paciente. Un valor de "0" indicaría que la exactitud se mantiene a lo largo del tiempo, Cuando es positivo, indica que el PE aumenta a lo largo del tiempo en porcentaje de aumento por hora. Cuando es negativo, indica que el PE se reduce con el paso del tiempo. Una divergencia del +6% por hora, indicaría que la inexactitud del modelo aumenta un 6% de manera positiva con el paso de una hora.

Estos parámetros, MDAPE, MDPE, bamboleo y divergencia son los cuatro parámetros utilizados para valorar la capacidad predictiva de un modelo en un solo paciente (análisis intrasujeto).

2.5.2. Métodos de análisis.

Para el análisis de la capacidad predictiva de un modelo en un grupo de pacientes como el nuestro, hay dos aproximaciones:

- Aproximación en dos fases: Por un lado, la media (y la desviación estándar) de cada parámetro deben ser simplemente tomadas (es lo que se llama Aproximación en dos fases o "Two-stage approach"). De esta manera, todos los pacientes tienen la misma importancia en cuanto a los resultados, es decir, "pesan" lo mismo.

- Aproximación con agrupamiento de datos: finalmente, un último tipo de análisis se llevo a cabo, la llamada Aproximación con agrupamiento de datos o "pooled data approach", que consiste en utilizar todas las medidas de todos los casos individuales y sacar una media individual.

Metodología empleada: Para el análisis, en nuestro estudio tomamos medidas de la Etsev cada 2 minutos durante la primera hora en todos los pacientes y cada 15 minutos posteriormente hasta las 6 horas en el grupo de pacientes de Cuidados Críticos. Por otro lado, para evitar que el mayor número de muestras en la primera hora produjera en el análisis un peso excesivo de este período, se tomaron solo los valores cada 15 minutos desde el minuto 10 al 360. No obstante, con los datos obtenidos cada 2 minutos se analizó por separado la primera hora ya que es la que mayor administración de anestésico necesita para saturar los tejidos y por tanto la que mayor error puede producir. Aplicamos tanto el análisis por aproximación en dos fases-"two-stage" y el análisis por agrupamiento de datos-"pooled data", pues a

priori, no se puede afirmar que la variabilidad de las medidas intraindividuales sea mayor que las interindividuales.

2.5.3. Análisis estadístico.

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando estadísticos descriptivos del SPSS Windows (versión 15.0, SPSS, Inc., Chicago IL).

Para el análisis por aproximación en dos fases los valores se muestran como media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%. El test de Mann-Whitney's U para variables independientes fue utilizado para comparar la diferencia entre las medias de MDAPE y MDPE para cada Etsev deseada tanto para las 6 horas de sedación como para los incrementos y disminuciones. $P < 0,05$ ha sido considerado estadísticamente significativo.

Para el análisis por aproximación con agrupamiento de datos, se muestran la mediana, el valor mínimo y el máximo. El diagrama de cajas y bigotes (Box and whiskers plots) indican la mediana, los percentiles 25 y 75 (caja), los percentiles 5 y 95 (bigotes) y, en puntos, los valores fuera de rango (outliers). El test de Student para muestras independientes fue el utilizado para diferenciar entre las medias de la MDAPE y MDPE en cada concentración objetivo. $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3. Resultados

Se obtuvo el consentimiento informado para cada uno de los pacientes implicados (83 consentimientos obtenidos).

3.1 Datos demográficos.

3.1.1 Datos demográficos Grupo Cuidados Críticos.

Los datos demográficos y diagnósticos de los pacientes de Cuidados críticos se muestran en la tabla IV.

<i>Grupo Cuidados Críticos</i> Grupo CC (n=50)	Edad (años)	Sexo (M/F)	Altura (cm)	Peso (Kg)	Tipo de Cirugía (numero de Pacientes)
Grupo CC1% (n=15)	54 ± 19	12/3	169±8	68 ± 7	Bypass aorto coronario (n=8) Instrumentalización espinal (n=6) Cirugía Colorrectal (n=1)
Grupo CC1,5% (n=15)	47 ± 20	11/4	165±9	71±10	Bypass aorto coronario (n=9) Instrumentalización espinal (n=5) Cirugía Colorrectal (n=1)
Grupo CC Incremento /Disminución 0,3% (n=20)	58 ± 22	12/8	170±6	65 ± 4	Bypass aorto coronario (n=10) Instrumentalización espinal (n=6) Cirugía Colorrectal (n=4)

Tabla IV. Datos demográficos Grupo Cuidados Críticos. Valores para

edad, altura y peso (media \pm desviación estándar).

3.1.2 Datos demográficos Grupo Anestesia.

Los datos de los pacientes del grupo Anestesia se muestran en la Tabla V.

Grupo Anestesia	Edad (años)	Sexo (M/F)	Altura (cm)	Peso (kg)	Tipo de Cirugía (número de Pacientes)
Grupo A n=30					
Grupo A1% (n=10)	52 \pm 17	2/8	161 \pm 7	67 \pm 7	Cirugía ginecológica (4) Cirugía ortopédica (2) Cirugía digestiva (4)
Grupo A1,5% (n=10)	47 \pm 22	3/7	165 \pm 8	71 \pm 10	Cirugía ginecológica (3) Cirugía ortopédica (4) Cirugía digestiva (3)
Grupo A2% (n=10)	56 \pm 24	3/7	160 \pm 7	65 \pm 8	Cirugía ginecológica (4) Cirugía ortopédica (4) Cirugía digestiva (2)

Tabla V. Datos demográficos Grupo Anestesia. Valores para edad, altura y peso (media \pm desviación estándar).

Un paciente del grupo Cuidados Críticos (GrupoCC1,5%) se excluyó, por un mal funcionamiento del ACD, con la imposibilidad de infundir el sevoflurano en estado líquido (presiones excesivas registradas en la bomba de infusión a los 45 minutos de iniciado el caso, por lo que el cambio de ACD no se consideró oportuno por tergiversar los datos obtenidos y se optó por desestimar el caso, con la imposibilidad de finalizar las 6 horas de sedación. Ha sido el único malfuncionamiento observado. Respecto al grupo de

Anestesia, dos procedimientos iniciados tuvieron una duración inferior a 60 minutos, por lo que se desecharon los datos por incompletos.

No se reportó ningún problema directamente relacionado con la sedación en ningún paciente.

3.2. Datos obtenidos.

Dos diferentes tipos de análisis se llevaron a cabo:

3.2.1 Evaluación capacidad predictiva. Aproximación en dos fases.

3.2.1.1. Datos obtenidos durante la primera hora.

Incluye los datos obtenidos de la Etsev, obtenido cada dos minutos en los pacientes del Grupo Anestesia (n=30) y los obtenidos en la primera hora del grupo Cuidados Críticos (n=30, del GrupoCC1% y del GrupoCC1,5%). Así, se analiza un total de 1564 "t puntos" de 60 pacientes (Tabla VI). Estos datos medidos durante esta primera hora dan un preciso reflejo del comportamiento farmacocinético del modelo, pues cabe recordar que es durante esta primera hora cuando la captación tisular del anestésico es máxima.

	Pacientes	t puntos	Et-sevo	Mdape	mdpe	Bambo- leo	Diverge- ncia
Sevo 1%	25	640	0,93 ±0,10	8,0 ±7,0	-6,4 ±7,5	4,9 ±3,3	-2,9 ±18,6
Sevo 1.5%	25	640	1,44 ±0,12	5,6 ±5,7	-4,3 ±6,6	2,5 ±2,8	2,7 ±11,7
Sevo 2%	10	284	1,94 ±0,18	8,1 ±5,6	-4,0 ±7,4	4,6 ±2,2	5,3 ±13,0
Todos %	60	1564		7,0 ±6,3	-5,2 ±7,1	3,9 ±3,1	0,6 ±15,4

Tabla VI. Media de los parámetros de capacidad predictiva para la PRIMERA HORA. (Valores expresados como media± desviación estándar).

Hemos analizado también los datos por separado del Grupo Anestesia (Grupo A), (Tabla VII) ya que todos los procedimientos en este grupo tienen una duración en torno a 60 minutos

	Pa- cien- tes	t pun- tos	Dura- ción	Et-sevo	mdape	mdpe	Bambo- -leo	Diver- gencia
Sevo 1%	10	249	58 ±16	0,94 ±0,12	13,5 ±7,1	-11,0 ±9,3	6,6 ±2,1	-3,1 ±20,6
Sevo 1,5%	10	279	70 ±19	1,42 ±0,10	7,2 ±4,1	-5,4 ±6,4	3,5 ±1,8	2,8 ±12,7
Sevo 2%	10	284	71 ±14	1,93 ±0,20	8,1 ±5,6	-4,0 ±7,4	4,6 ±2,2	5,4 ±11,0
Todos %	30	802	66 ±16		9,6 ±5,6	-6,8 ±7,7	4,9 ±2,0	0,6 ±15,4

Tabla VII. Media de los parámetros de capacidad predictiva para el Grupo Anestesia. (Valores expresados como media ± desviación estándar).

Nota: Incluimos la duración del procedimiento desde el minuto 10 hasta el final, para que se correlacione con los t puntos analizados.

3.2.1.2. Datos obtenidos durante las 6 horas. Incluye los datos obtenidos de la Etsev, obtenidos desde el minuto 10 en adelante, recogidos cada 15 minutos, hasta completar las 6 horas. Pertenecen todos al Grupo de Cuidados Críticos (Grupo CC1%, Grupo CC1,5%). (Tabla VIII).

	Pacien- tes	t puntos	Et-sevo	mdape	mdpe	Bambo- leo	Diver- gencia
Sevo 1%	15	210	0,95 ±0,07	5,3 ±5,5	-5,3 ±5,5	1,3 ±3,0	-0,5 ±2,1
Sevo 1,5%	15	210	1,47 ±0,09	2,6 ±4,0	-2,3 ±4,1	1,2 ±2,4	-0,3 ±0,8
Todos %	30	420		3,9 ±4,9	-3,8 ±5,0	1,3 ±2,7	-0,4 ±1,6

Tabla VIII. Media de los parámetros de capacidad predictiva para las SEIS HORAS. *Pertenecen todos al Grupo de Cuidados Críticos (Grupo CC1%, Grupo CC1,5%). (Valores expresados como media± desviación estándar).*

3.2.1.3. Datos obtenidos durante 3 horas. Grupo Cuidados Críticos incremento/descenso. Grupo Ccin/des.

La capacidad predictiva del modelo y los resultados del aproximación en dos fases cuando se ajusta para incrementar o disminuir la concentración alveolar se muestran en la tabla IX.

	Pacien -tes	t puntos	mdape	mdpe
Inicial Sevo 0,7%	20	280	6,1±5,3 (3,6, 8,6)	-2,5±7,4 (-6,0, 1,0)
Incremento Sevo 0,3%	20	180	5,0±5,5 (2,5, 7,6)	-0,1±6,9 (-3,3, 3,2)
Descenso Sevo 0,3%	20	240	5,6±5,2 (3,1, 8,0)	0,2±5,2 (-2,3, 2,6)
Todos	20	700	6,1±5,3 (3,6, 8,6)	-2,5±7,4 (-6,0, 1,0)

Tabla IX. Media de los parámetros predictivos para concentraciones alveolares bajas, incrementos y disminuciones. Valores expresados como media± desviación estándar. Intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

La capacidad predictiva del modelo con el análisis en aproximación en dos fases ("two-stage approach") para la primera hora de todos los datos (Grupo CC1%, Grupo CC 1,5%, Grupo A1%, Grupo A 1,5%, Grupo A 2%) se muestra en la Tabla VI. El análisis en aproximación en dos fases para el Grupo Anestesia se observa en la Tabla VII. En cuanto al análisis de las seis horas se encuentra detallado en la Tabla VIII. Por su parte el análisis en aproximación en dos fases para el subgrupo Ccin/des se objetiva en la tabla IX.

3.2.2. Evaluación capacidad predictiva. Análisis por aproximación con agrupamiento de datos.

El resultado por aproximación con agrupamiento de datos ("pooled data approach") para el grupo Cuidados Críticos (Grupo CC 1%, Grupo CC 1,5%, no se incluye obviamente el Grupo Ccin/des) puede verse en la figura 7.

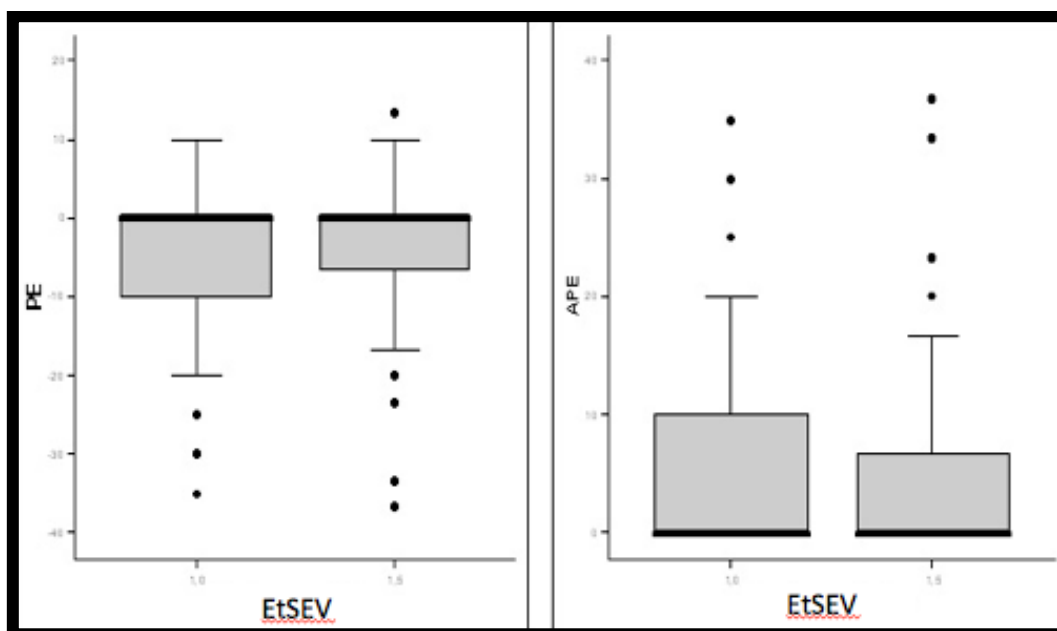


Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes, indicando la mediana, los percentiles 25 y 75 (caja), los percentiles 5 y 95 (bigotes) y en

puntos los valores fuera de rango, para el PE y APE. Grupo CC1% y CC 1,5% durante las 6 horas. La capacidad predictiva del modelo no muestra diferencias estadísticamente significativas entre las dos concentraciones deseadas de sevoflurane ($p < 0,05$ mediante el análisis no paramétrico de la varianza).

La figura 8 muestra el curso a lo largo del tiempo del PE para todos los casos del Grupo CC (Grupo CC1%, Grupo CC1,5%, duración de 6 horas).

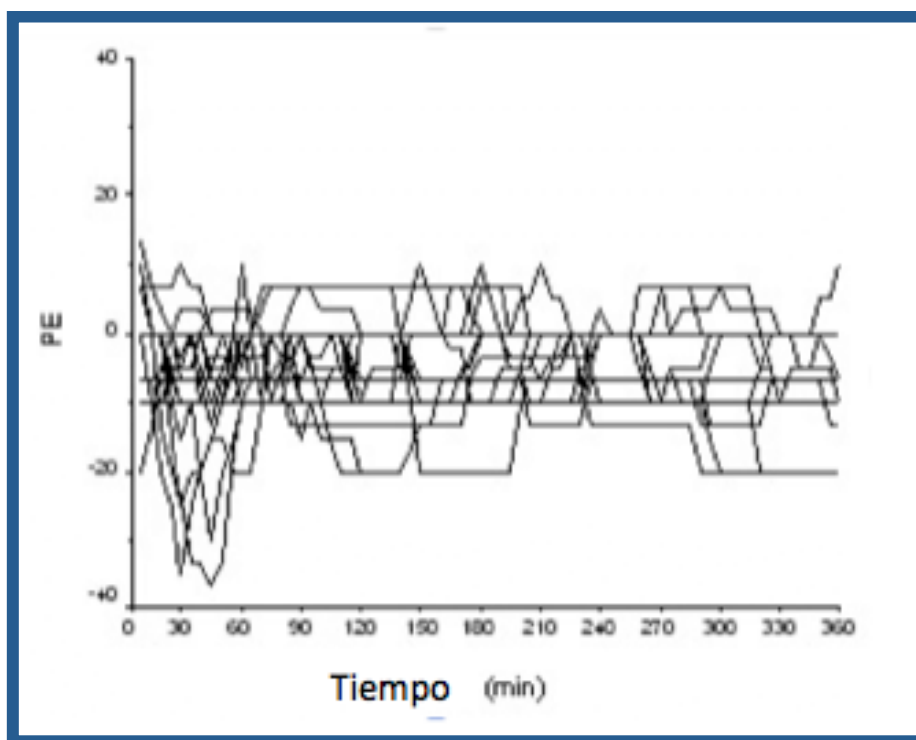


Figura 8. Error predictivo (Performance error, PE) para cada uno de los 30 casos del Grupo CC (Grupo CC1% y Grupo CC 1,5%) a lo largo del tiempo (análisis de las 6 horas). De esta manera se puede visualizar de manera gráfica la capacidad predictiva para cada paciente a lo largo del tiempo (bias) y la influencia del paso del tiempo en el comportamiento del modelo.

Se puede observar como en los momentos del cambio de la velocidad de infusión a los 10 min y cada 60 min, el PE es mayor y tiende a cero a medida que avanza la hora correspondiente. Excepto para trazados ocasionales el PE se sitúa en todos los casos entre -25% and $+25\%$. La divergencia esta cercana a cero tanto en el análisis de las 6 horas como en el de la primera hora y sus intervalos de confianza $((-2,4;9,9)$ para la primera hora y $(-1,1;0,2)$ para el periodo de 6 horas, ambos incluyendo cero, implican que no hay desviación con el paso del tiempo.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la mdape entre los grupos de estudio en cada una de las concentraciones estudiadas. Esto significa que la capacidad predictiva del modelo es la misma para las diferentes concentraciones deseadas de Etsev.

El curso a lo largo del tiempo del PE para todos los pacientes del Grupo Ccin/dis se muestra en la Figura 9.

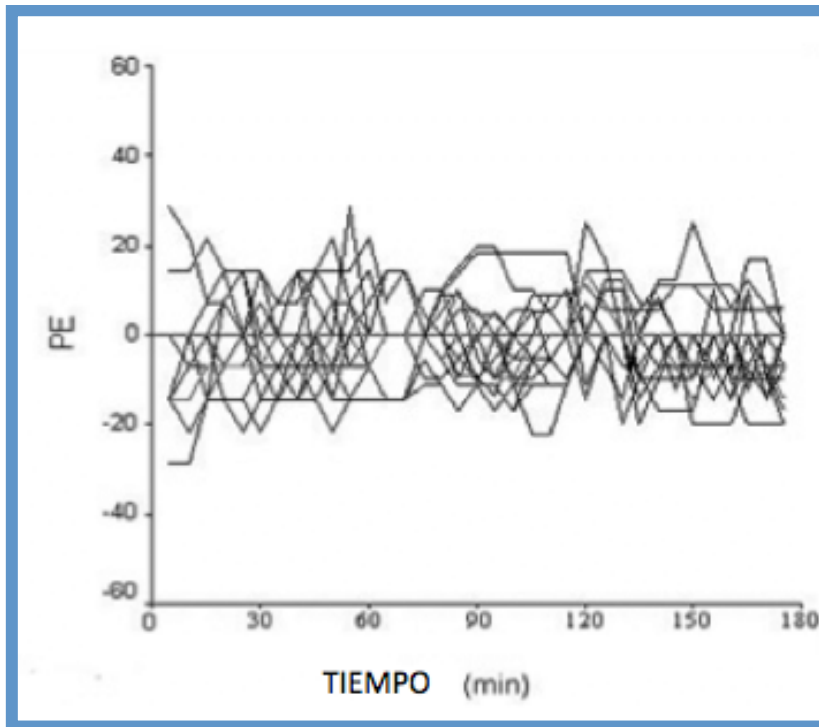


Figura 9. Error predictivo (Performance error, PE) para cada uno de los 20 casos del Grupo CC in/dis a lo largo del tiempo (análisis de las 3 horas). De esta manera se puede visualizar de manera gráfica la capacidad predictiva del modelo para ajustar incrementos o descensos en la concentración alveolar para cada paciente a lo largo del tiempo (bias) y la influencia del paso del tiempo en el comportamiento del modelo.

Exceptuando valores ocasionales, el PE para todos los casos se sitúa entre el $\pm 20\%$.

El curso a lo largo del tiempo del PE para todos los pacientes del Grupo Anestesia se muestra en la Figura 10.

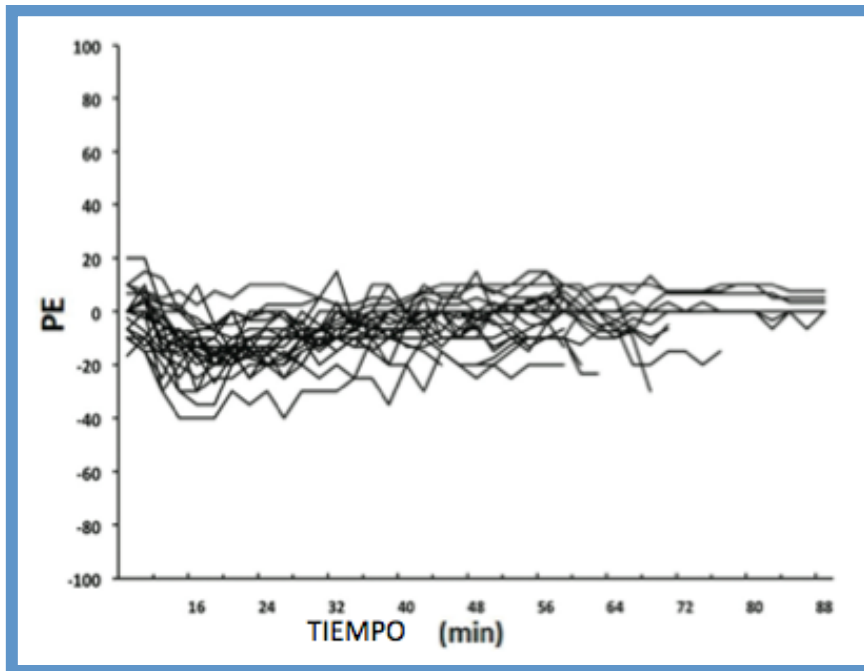


Figura 10. Error predictivo (Performance error, PE) para cada uno de los 30 casos del Grupo Anestesia a lo largo del tiempo. De esta manera se puede visualizar de manera gráfica la capacidad predictiva del modelo para cada paciente a lo largo del tiempo (bias) y la influencia del paso del tiempo en el comportamiento del modelo.

3.2.3. Variables hemodinámicas y valores del índice biespectral.

3.2.3.1. Grupo Cuidados Críticos.

Respecto a las variaciones hemodinámicas, resaltar que no hubieron cambios mayores del 10% ni en la presión arterial media ni en la frecuencia cardiaca, respecto los valores control de todos los pacientes, no necesitando nunca modificar el ritmo de infusión en función de las variables hemodinámicas.

Los valores de BIS obtenidos en cada grupo, aparecen en la figura 11 y las diferencias entre las distintas concentraciones fueron estadísticamente significativas ($P < 0,001$) como cabía esperar.

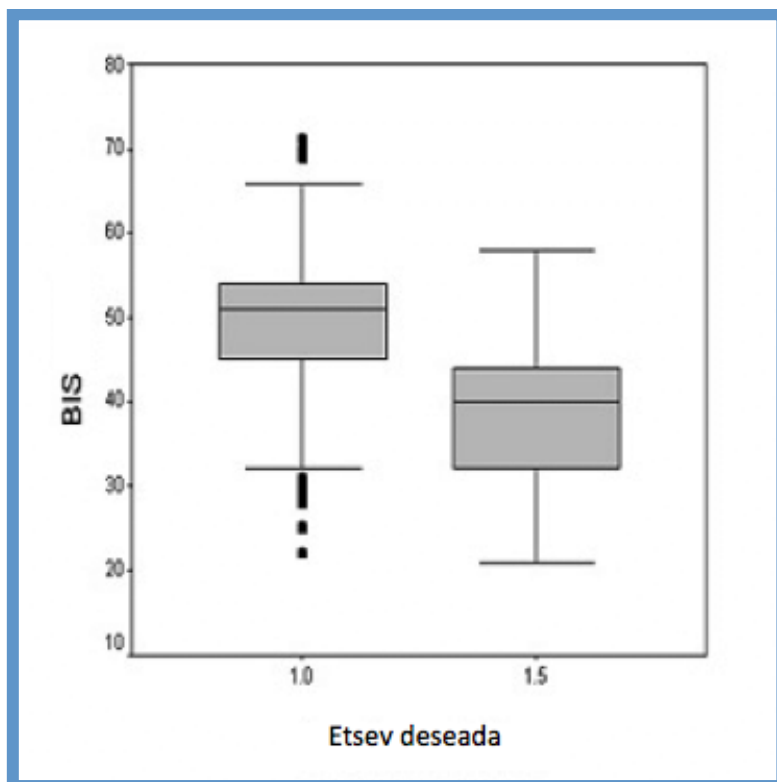


Figura 11. Diagrama de cajas y bigotes, indicando la mediana, los percentiles 25 y 75 (caja), los percentiles 5 y 95 (bigotes) y en puntos los valores fuera de rango, para los valores del BIS de los grupos CC1% y CC 1,5% durante las 6 horas. La media de los valores muestran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,05$, test de Student para muestras independientes) como cabía esperar.

3.2.3.2. Grupo Anestesia.

Los datos hemodinámicos así como los valores del BIS obtenidos durante la anestesia para cada subgrupo de pacientes (Grupo A1%, Grupo A1,5% y Grupo A2%) se muestran en la Tabla X. Las diferencias entre la media de los valores del BIS del Grupo A1% (49 ± 9 ; 95%CI:48;50), del Grupo A1,5% (38 ± 8 ; 95%CI:37;39) y el Grupo A2% (32 ± 8 ; 95%CI:31;33) fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$), como no podía ser de otra

manera.

GRUPO 1 %	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
BIS	50±4	50±3	49±5	48±4	48±3
PAM	70±5	72±7	72±4	74±5	71±3
FC	72±4	74±4	74±5	73±4	74±4

GRUPO 1.5%	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
BIS	41±6	38±5	36±4	39±4	38±4
PAM	65±5	64±8	62±6	65±4	66±5
FC	69±5	71±5	68±6	70±4	71±5

GRUPO 2%	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
BIS	30±8	32±5	34±4	32±7	33±6
PAM	62±6	60±7	61±5	60±8	62±4
FC	64±6	61±5	62±5	64±5	64±4

Tabla X. Variables hemodinámicas (PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca) y valores del BIS para cada subgrupo de pacientes del grupo Anestesia (Grupo A1%, Grupo A1.5%, Grupo A2%).

4. Discusión

En el presente estudio se evaluó la capacidad predictiva de un modelo farmacocinético simple, para la administración de sevoflurano con el ACD en clínica. El objetivo del modelo fue obtener una guía sencilla para el ajuste manual de una velocidad de infusión de sevoflurano líquido con una capacidad predictiva de la Etsev dentro de unos límites aceptables. Según hemos visto, la capacidad predictiva del modelo, tiene un error medio del 3,9% cuando se analiza durante 6 horas aunque es algo mayor en la primera

hora (7%) no existiendo diferencias significativas en la media del error de predicción absoluto (mdape) para las distintas concentraciones deseadas de sevoflurano estudiadas.

4.1. Comparación con otros modelos.

La capacidad predictiva del modelo es superior a la publicada para modelos predictivos de captación de anestésico mucho más complejos, que incorporan la variabilidad del gasto cardíaco, del coeficiente de partición sangre/tejido (S/T) con la edad, de la temperatura etc. Estos modelos más sofisticados se han aplicado tanto en la administración de bolo de anestésico líquido en circuito cerrado como con el ajuste del vaporizador en anestesia con flujos mínimos. Así, en comparación con otros modelos descritos, Kennedy objetiva un MDAPE para el Sevoflurano del 10,9% (90); un año más tarde, el mismo autor publica (80) los resultados de comparar los valores reales obtenidos mediante un monitor de gases espirados frente a la predicción realizada por un programa informático desarrollado en su centro durante más de 20 años como herramienta educativa. Se llevó a cabo durante 30 procedimientos anestésicos programados, recogiendo los datos de la concentración espirada de los anestésicos inhalatorios utilizados (sevoflurano en 16 pacientes e isoflurano en 14 pacientes) cada 10 segundos durante todo el procedimiento. Para todos los pacientes el MDAPE fue del 13,7%, independientemente si el agente inhalatorio utilizado fue sevoflurano o isoflurano. Destaca que Kennedy utiliza modelos de nueve compartimentos (circuito, pulmón/sangre, corazón, cerebro, riñón, hígado, músculo, grasa y tejidos pobremente perfundidos). El volumen de cada compartimento se

calcula en función del peso del paciente. La ventilación y el gasto cardiaco se basan en los métodos de aproximación de Brody. Los valores reales obtenidos por el monitor de gases espirados se "alinearon" con los predichos según el modelo en una hoja de cálculo. Obviamente los datos se analizaron con el método descrito por Varvel (78).

Vermeulen (102) quiso ahondar en la influencia de diferentes parámetros (gasto cardiaco medido frente al calculado con la ecuación de Brody, y la influencia del coeficiente de solubilidad, bien fijo-estandar o "relacionado" con la edad) en la capacidad predictiva de un modelo. De los datos obtenidos en 62 pacientes intervenidos de cirugía oftálmica se objetivó un MDAPE entre 18,7-19,1%, utilizando en todos ellos enflurano en estado líquido inyectado al circuito). Destaca que la inclusión de los coeficientes de solubilidad relacionados con la edad frente al fijo o estándar, mejora la capacidad predictiva del modelo farmacocinético. En cambio, la medición del gasto cardiaco frente al calculado por la ecuación de Brody, no mejora la capacidad predictiva del modelo.

Los mejores valores predictivos publicados son los obtenidos con el modelo más simple de Kennedy (80,90) y Hefferman (77), que son los que nos sirvieron de base para construir el modelo utilizado por nosotros. También hay que señalar que a veces el aumento de las variables de un modelo no ha mejorado su capacidad predictiva (102).

Las limitaciones del modelo ya han sido revisadas por estos (80,90,102) y otros autores (92). Hendrickx (92) comparó, desde el punto de vista de captación de sevoflurano, lo precisos que eran los modelos teóricos de la raíz

cuadrada descritos por Lowe y Ernst (76) y el de cuatro compartimentos descrito por Eger (103), en comparación con los valores reales obtenidos en 34 pacientes anestesiados durante una hora en un circuito cerrado anestésico. Sus resultados mostraron que estos dos modelos teóricos (raíz cuadrada y cuatro compartimentos) no predecían la captación de anestésico de manera precisa, ni teniendo en cuenta las características de los pacientes (edad, altura, peso, superficie corporal) ni el gasto cardiaco. Atribuye esta falta de precisión a diferentes limitaciones con las que cuentan los modelos teóricos farmacocinéticos.

4.2. Limitaciones de los modelos de teóricos de captación de agentes inhalatorios.

La primera limitación es asumir que la presión parcial arterial es igual a la presión parcial alveolar. Esta asunción puede ser causa de un error significativo, pues ya en humanos se ha descrito la existencia de un gradiente entre los valores arteriales y el agente anestésico analizado al final de la espiración, en concreto para el isoflurano (104). La relación entre los valores arteriales de isoflurano y al final de la espiración fue de 0,66, tomando los valores a partir de una concentración estable de isoflurano durante al menos 15 minutos. Achaca la existencia de este gradiente a la presencia de espacio muerto durante la ventilación, cortocircuito (shunt) o trastornos de difusión. Por otro lado, los modelos teóricos calculan la total captación de anestésico en función de la captación de cada órgano de manera individual. Esta captación de cada órgano puede ser calculada con el volumen del órgano, la solubilidad tisular del agente anestésico y la perfusión que recibe el órgano

(105). Asumiendo que la captación de cada órgano es un proceso exponencial cuando la concentración arterial es constante, una constante de tiempo ha de ser calculada para cada órgano o grupo tisular. Sin embargo, las constantes de tiempo cerebrales para el desflurano, isoflurano o halotano obtenidas "in vivo" en conejos, difieren de manera significativa de los valores calculados teóricamente (106).

Otra limitación, viene determinada porque los coeficientes de partición tejido-gas han sido obtenidos de muestras de cadáveres y no siempre esos valores son extrapolables a la solubilidad de un anestésico en un tejido "vivo" (107). Valores calculados en vivo de coeficientes de partición tejido-gas para el isoflurano difieren a veces un 150% del predicho extrapolado de cadáver. Y además, el coeficiente de partición tejido gas analizado para el músculo difiere a veces un 150% entre pacientes (107).

Es fácil pensar que el flujo sanguíneo regional usado en los modelos teóricos no siempre va a ser un reflejo fidedigno del flujo sanguíneo que recibe cada órgano en cada situación distinta.

Ya por último, como factor de confusión y limitación a los modelos teóricos, está la denominada difusión "intertisular" (108). Los modelos no consideran esta opción que todavía no está claro como afecta a la captación corporal total.

Este conjunto de limitaciones sigue aún presente. Incluso modelos farmacocinéticos tremendamente complejos cuentan con estas limitaciones (109). Es una parcela, esta que ha venido a denominarse "cascada de la presión parcial de potentes agentes anestésicos inhalatorios", muy poco

estudiada. Además existe muy poca validación clínica de los modelos experimentales (110).

4.3. Argumentación de nuestro modelo.

Evidentemente, la mejor capacidad predictiva, a pesar de la mayor simplicidad del modelo farmacocinético de captación de anestésicos inhalatorios, hay que atribuirla a que, al tratarse de un circuito abierto, se eliminan todos los elementos ajenos a la captación de los órganos y su saturación en el tiempo. No hay que considerar el volumen interno del circuito y la concentración inspirada no se afecta por el flujo de gas fresco; No hay cal sodada y por tanto no hay captación variable de anestésico por esta; no hay variación sensible de la temperatura en el circuito ni tantas otras características de un circuito circular. La situación es compleja tanto con flujos bajos como con circuito cerrado.

En nuestro modelo, sólo hay que añadir las pérdidas por el filtro (absorción y/o fugas) y éstas, para un ajuste de concentración deseada al final de la espiración de sevoflurano y volumen minuto constante, son constantes. Aún así, no se puede descartar la posibilidad de que el ajuste de nuestro modelo con más variables fisiológicas, le hubiese dado mayor exactitud predictiva. De hecho, el error es ligeramente superior en la primera hora (7,0%, Tabla VI) frente al 3,9% de las 6 horas (tabla VIII), ya que la cantidad de anestésico administrada durante este periodo es aproximadamente un 30% mayor que para el resto de horas de evolución. Por supuesto, el error también es superior en el Grupo Anestesia (tabla VII) (duraciones en torno a 60 min) por el mismo motivo.

Por otra parte, como vemos en la figura 8, la gráfica de evolución en tiempo del error predictivo, se observa como los valores del error son mayores del minuto 10 al minuto 40, que del minuto 40 en adelante. Esto es debido a que mientras la captación de anestésico es un proceso exponencial decreciente en el tiempo, las necesidades de anestésico calculadas se administran con una tasa de infusión constante sin realizar ningún ajuste durante todo el período, por lo que la mayor captación inicial, produce valores de Etsev más bajos al inicio del proceso (reajuste de la infusión al minuto 10) que al final (min 60).

De hecho, la recta de regresión obtenida con todos los valores del PE durante la primera hora, tiene un valor en el minuto 10 de - 8% y de cero al final de ese período (pendiente del + 5,6% en esa hora).

4.4. Comparación con modelos predictivos de agentes intravenosos.

También cabe resaltar que la capacidad predictiva del modelo (para cualquier concentración y tiempo de infusión) no solo está dentro de los márgenes aceptables para los sistemas de infusión de anestésicos y sedantes intravenosos descritos por Swinhoe (111) que hablan de un error de predicción (PE) aceptable entre 20-40%, sino que está muy por debajo de los valores obtenidos en diferentes estudios (79) que utilizan los modelos ampliamente aceptados y utilizados en clínica (112-113). Veselis (79) realizó un excelente estudio donde estudió la capacidad predictiva de un dispositivo de administración de agentes intravenosos asistido por ordenador, a diferentes concentraciones objetivo. Lo realizó en voluntarios sanos (41

pacientes), y los fármacos utilizados fueron varios (midazolam n=11, propofol n=10, tiopental n=10 y fentanilo n=10). Las concentraciones se mantuvieron constantes entre 45-70 minutos, con 5 concentraciones secuenciales objetivo para cada paciente. A 26 sujetos de les realizó determinaciones arteriales de las concentraciones de fármacos, mientras que en los 15 restantes las determinaciones fueron venosas. El análisis descriptivo se basó en los descritos por Varvel (78) (MDPE, MDAPE, bamboleo y divergencia).

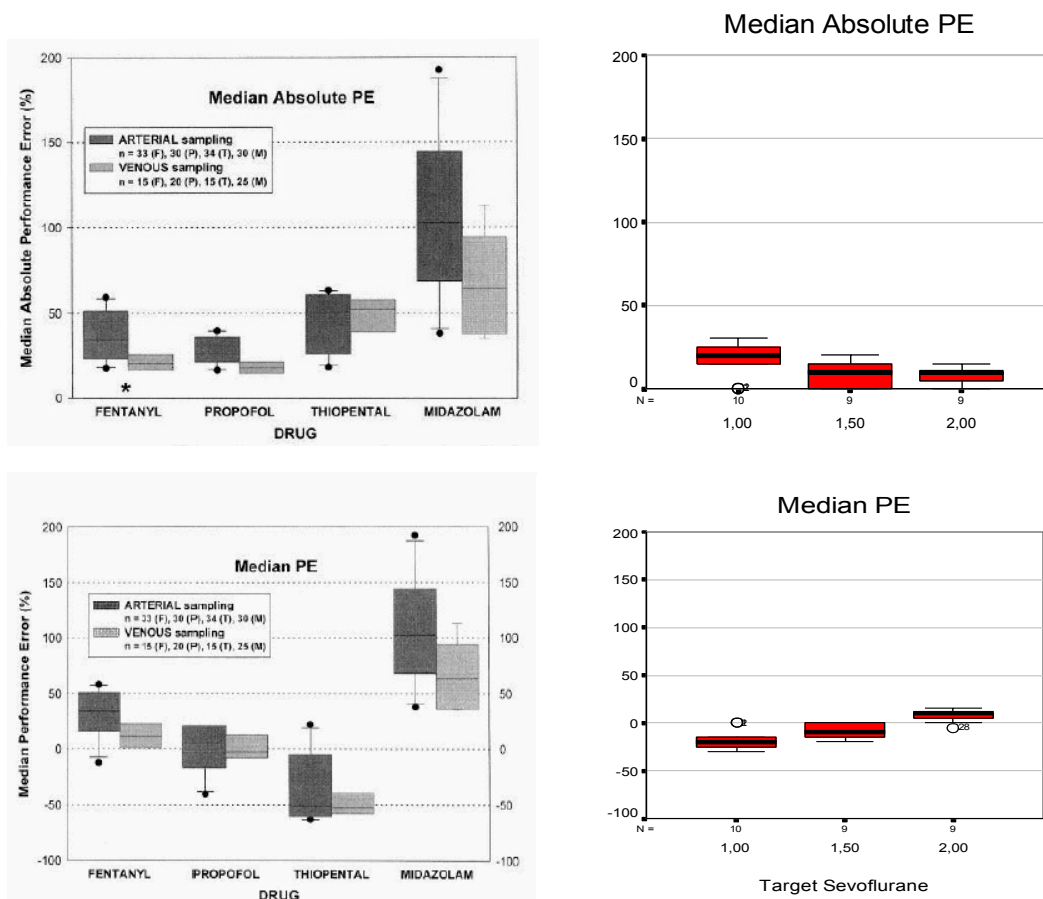


Figura 12. Diagrama de cajas y bigotes, indicando la mediana, los percentiles 25 y 75 (caja), los percentiles 5 y 95 (bigotes) y en puntos los valores fuera de rango, para el MDPE y MDAPE. En la parte izquierda se visualizan los valores del estudio de Veselis (73). A su lado

derecho, y con la misma escala se representan los resultados de nuestro estudio (Grupo 1%, 1,5%, 2%).

Como se observa en el estudio de Veselis (79), el MDAPE (5-95% de intervalo de confianza) varia desde el 22,9% (12,1%-39,6%) para el propofol hasta el llamativo 82,2% (36,0%-183,0%) del midazolam. Esto contrasta con nuestros valores, que se sitúan en un 9,6% (4,0%-15,2%). Además los resultados de Veselis están comparados con nuestro Grupo Anestesia, donde la capacidad predictiva es peor.

Las causas de las grandes oscilaciones de la capacidad predictiva de los modelos de infusión intravenosa continua entre pacientes se deben a la distinta metodología de evaluación, así como a variaciones interindividuales fisiológicas, genéticas, ambientales etc que han sido analizadas por Gepts (112). Argumentaciones para justificar los resultados son el escaso número de pacientes (41), las variaciones demográficas de los mismos (a pesar de que el peso era similar), la metodología empleada para la administración del fármaco (bolus inicial junto con una perfusión continua intravenosa posterior), las dosis de los fármacos (suelen ser muy bajas, en el caso del tiopental o midazolam, las dosis utilizadas se acercan a los límites indetectables de los mismos), el método de análisis del fármaco, así como si el muestreo es venoso o arterial. Cabe destacar que el "gold standard" es el muestreo arterial del fármaco, no obstante, Veselis demostró que para fármacos como el propofol, no existe una gran diferencia arterio-venosa, avalando el muestreo venoso del mismo.

4.5. Justificación de nuestros resultados.

Los mejores resultados obtenidos con nuestro modelo, mucho más simple y con una secuencia de variación de infusión mucho menor, se deben en primer lugar al escaso metabolismo de los anestésicos inhalatorios. De hecho, sólo el 5 % del total de la captación de sevoflurano es biodegradado (105). Muchos autores consideran que esa cifra es tan baja que no afecta a la cinética (107).

En segundo término, es por todos conocidos la nula eliminación del sevoflurano (103).

En tercer lugar, no existe unión a proteínas por parte del sevoflurano (114).

Destaca, por otro lado, la elevada proporción de pérdidas a través del ACD, lo cual minimiza el error del modelo de captación. El cálculo preciso de las pérdidas, el cual incluye factores condicionantes (como el volumen minuto y la concentración espirada de sevoflurano) permite un ajuste perfecto de la cantidad de anestésico administrada.

Por tanto, INYECCION es CASI = PÉRDIDA + METABOLISMO.

Por otro lado, para estudios que evalúan la relación entre concentración-efecto utilizando dispositivos asistidos computerizados de infusión intravenosa continua, se valora poco el error predictivo del sistema y mucho su capacidad de mantener una concentración sérica constante en el tiempo. Para esto se ha usado el llamado Error de Constancia o Constancy error" (CE) que indica la variabilidad de la concentración sérica, independientemente del valor objetivo. El CE es el porcentaje de desviación de la actual concentración frente a la media de los valores de las

concentraciones durante el tiempo que la concentración sérica permanezca constante $[CE = (\text{medido-media})/(\text{media}) \times 100]$. En nuestro estudio la mediana absoluta del CE utilizando el análisis por aproximación con agrupamiento de datos fue del 3,5% indicando, tal y como ya indicaba el bamboleo, la escasa variabilidad de los valores Etsev en las 6 horas de estudio.

Hay que tener presente, que el modelo demanda estabilidad hemodinámica, habida cuenta que la captación de anestésico se ha calculado con un flujo sanguíneo normal a los órganos. En pacientes hemodinámicamente inestables, con requerimientos de drogas vasoactivas elevadas, o por el contrario, aquellos que están recibiendo otras drogas como narcóticos, relajantes neuromusculares o benzodiazepinas, una titulación más exhaustiva y frecuente de la dosis será necesaria. En este subgrupo de pacientes se hace imperativo tener un control continuo de la concentración espirada del agente inhalatorio. Obviamente, los modelos farmacocinéticos más complejos que consideran variaciones del gasto cardíaco, las alteraciones de la ventilación-perfusión, así como otros factores, podrían mejorar la capacidad predictiva del modelo. Sin embargo, incrementar la complejidad del modelo no siempre mejora la capacidad predictiva del mismo como describió Vermeulen (102) y hemos visto anteriormente, donde la medición del gasto cardíaco frente al calculado por la ecuación de Brody, no mejora la capacidad predictiva del modelo.

Los valores de BIS obtenidos con concentraciones de sevoflurano del 1 y 1,5%, son claramente inferiores a los considerados recomendables en la

sedación de pacientes (115). Los monitores de profundidad anestésica, y más concretamente el BIS tienen la indicación de prevenir el despertar intraoperatorio, y como tal están acreditados por "The Joint Commission". No obstante se ha generalizado su uso en las UCC (sobre todo aquellas donde los facultativos son anestesiólogos por conocimiento de los monitores) con diferentes finalidades y/o aplicaciones (prevenir estados de vigilia en pacientes curarizados, titulación de la dosis de fármacos hipnóticos, prevenir la recuperación de la conciencia tras un traumatismo de cráneo grave, inducción de coma barbitúrico, etc). Todo ello ha sido posible gracias a la existencia de una gran correlación entre los valores de BIS y las escalas subjetivas de sedación en cuidados críticos (87). Nuestro grupo ya reportó la excelente correlación entre los valores de BIS y la escala de Richmond (la que cuenta con un mayor aval científico por implantación, sencillez y reproducibilidad) en diferentes subgrupos de pacientes (traumatismos de cráneo (83), postoperados de cirugía torácica (84), postoperados de neurocirugía (85) y pacientes críticos en general (86)). Dada la importancia de optimizar la sedación, evitando tanto la infradosificación como la sobredosificación (como hemos comentado en la introducción), creemos que la utilización del BIS representa una gran ayuda para este fin. No obstante, la finalidad del estudio no fue obtener unos niveles de sedación determinados, sino comprobar la capacidad predictiva del modelo farmacocinético. Por otro lado hay que pensar que tanto el régimen de analgésicos utilizado, como la falta de estímulo quirúrgico redujo los valores de BIS a los niveles hallados (116). Aunque no se han obtenido resultados, el

mantenimiento del error predictivo visto para concentraciones de sevoflurano del 1 al 2%, permite hipotetizar que el modelo podría predecir con la misma exactitud concentraciones Etsev más bajas que llevaran a valores de BIS mas adecuados para la sedación en pacientes de cuidados críticos.

4.6. Errores sistemáticos.

A pesar de los buenos resultados obtenidos, hay que considerar las potenciales fuentes de error ligadas al montaje utilizado en el presente estudio. La más importante se relaciona con el monitor Vamos (Dräger™, Lubeck, Germany) para la medida de Etsev. Experiencias previas con animales, no publicadas, nos demostraron una muy buena correlación entre los valores Etsev obtenidos en el monitor y la concentración alveolar de gas en distintas condiciones experimentales ($r: 0,96$; $p < 0,001$). Por otro lado, el monitor Vamos tiene una precisión del $\pm 0,15\%$ del volumen para el sevoflurano, muy aceptable para uso clínico. Además es un aparato sencillo, portátil y ligero, lo que resulta muy apropiado para el control clínico a la cabecera del paciente de la administración de agentes halogenados con el ACD. Adicionalmente incorpora capnografía, ausente en general de los respiradores de cuidados críticos, que permite evaluar la adecuación de la ventilación minuto ajustada. No obstante la mayor limitación es que la medida sólo ofrece un decimal. De este modo el error calculado mínimo para cada valor obtenido es del 10% para un Etsev del 1% (valores de 1,05% que supondrían un PE del 5%, los muestra como valores de 1,1 con un PE del 10%) ,el error mínimo es del 6,6% para el 1,5% y del 5% para el 2%. En la primera hora, el número de pacientes al 2% es solo del 15, por lo que el

error mínimo ponderado para la proporción de pacientes sería del 7,8%. Para seis horas sería del 8,3%. Esto indica la elevada proporción de casos con 0% de error, que llevan al valor medio a un valor por debajo del error mínimo de medida. El uso de un monitor de mayor precisión, quizá hubiese proporcionado mejores resultados que los obtenidos en este estudio.

Otra fuente potencial de error puede provenir de la jeringa de infusión utilizada. El modelo utilizado por nosotros Ivac P7000 (Alaris Medical System™, UK) tiene una precisión volumétrica del $\pm 2\%$. En general, las jeringas comerciales tienen todas una precisión similar, y han sido utilizadas ampliamente en sistemas CACI (Sistema infusiones asistidas por computadoras), así como para la inyección de anestésicos líquidos en circuito cerrado (92) por lo que su idoneidad para este tipo de aplicaciones está bien reconocido. No parece probable que otro tipo de jeringa hubiese mejorado los resultados.

Cabe destacar que en nuestra experiencia no se ha reportado ningún error de dosis asociado la jeringa, la bomba de infusión o el monitor de gases espirados. Sin embargo, con temperaturas superiores a 30°C, tanto en recambios de jeringa como en retiradas temporales del ACD pueden producirse incrementos o descensos del Etsev, con lo que se hace imperativo, o al menos, altamente recomendable el uso de un monitor de gases espirados (100,117).

Finalmente, aunque el poder predictivo del algoritmo es excelente, tener precaución para la prevención de errores de dosis es muy recomendable. El monitor de gases anestésicos debe incorporar alarmas que deben ser

programadas, no sólo para valorar las fluctuaciones de la Etsev en los cambios de jeringa, sino también para niveles de Etsev altos producidos por errores humanos, fallos del sistema, etc. Como medida excepcional de seguridad el ACD lleva parejo de manera indivisible, una línea de infusión que sólo puede ser conectada a la jeringa de infusión que viene incorporada en el set. Ahondando más en el tema de la posible sobredosificación por errores humanos, como ya publicó muy recientemente Meiser (118), la capacidad del ACD de reflectar el agente anestésico espirado hacia el paciente de nuevo, en condiciones utilizadas es del 90%. Si la dosis aumenta, esta capacidad tan alta de reflectar se pierde, perdiendo el sistema eficacia, pero lo que es más importante, evitando sobredosificaciones, pues gran parte del agente anestésico espirado se pierde al ambiente.

4.7. Valor clínico del modelo.

En primer lugar, para sacar conclusiones sobre el modelo, vale la pena analizar el significado clínico de los resultados obtenidos. El error medio de predicción (promedio de las medianas de cada paciente, MDAPE) del 3,9% en las 6 horas de estudio, significa que cuando la velocidad de infusión se ajusta para obtener una target concentración por ejemplo del 1,5% de sevoflurano, el 50% de los valores Et obtenidos se encontraron entre el 1,44 y 1,56%. A la vez, un bias promedio negativo, con intervalo de confianza negativo en sus dos márgenes superior e inferior indica que los errores de predicción producen en el 95% de los casos, valores Et-sevoflurano por debajo de los valores deseados, no produciéndose valores superiores a los deseados. Esta es una característica importante en primer lugar por motivos

de seguridad en la administración ya que es prácticamente imposible la sobredosificación. Si a ello le añadimos la escasa variabilidad del error (media bamboleo de 1,3%) y su estabilidad en el tiempo (media divergencia de $0,4 \%h^{-1}$), el modelo garantiza que los valores Etsev tras la primera hora, no van a sufrir modificaciones clínicamente relevantes en las horas sucesivas. De este modo, un bias negativo y constante, no sólo facilita el reajuste de la Etsev con el simple aumento del ritmo de infusión, sino que garantiza que los nuevos valores Etsev se mantendrían también estable en las siguientes horas.

Otra característica importante del modelo es que el ritmo de infusión, se reajusta después del "tiempo de inducción" (a los 10 minutos) y sólo se modifica 1 vez por hora, lo que facilita su aplicación práctica a la cabecera del paciente, ya que puede hacerse coincidir con los controles de las constantes clínicas realizados por la enfermera cada hora en los pacientes de cuidados críticos. Mayor número de ajustes cada hora, como se precisa en los modelos de circuito cerrado de diversa complejidad (p.ej. 7 inyecciones de enflurano líquido por hora (102)) no serían clínicamente factibles en sedaciones prolongadas en cuidados críticos. La comodidad de manejo manual del modelo descrito, hace prácticamente prescindible un sistema controlado por ordenador. De hecho, para un mismo paciente, la reducción de la tasa de infusión en las 6 horas oscila entre un 5 y un 15% (según Etsev deseado % y peso) y se hace más pequeña a medida de avanza el tiempo, por lo que un olvido en la modificación de la tasa de infusión de 2-3 horas, no es previsible que llegue a producir variaciones clínicamente

importantes en la Etsev. Esta característica añade otro factor de seguridad en el uso del sistema.

Hay que tener presente, que las recomendaciones del fabricante para la infusión de sevoflurano a través del ACD en la práctica clínica requieren de muchísimos reajustes para evitar frecuentes errores de predicción. En comparación con nuestro esquema, por ejemplo, las instrucciones del dispositivo ACD incluyen un esquema donde para alcanzar una Etsev de 0,5% con un volumen minuto de 7L/min, los ritmos de infusión son 3,0 ml/h para el tiempo de inducción (que cifran en 30 minutos) y 2,2 ml/h posteriormente. Si seguimos nuestro modelo, un ritmo de infusión inicial de 3,0 ml/h durante 30 minutos (tiempo de inducción marcado por el fabricante) produciría un Etsev de 0,54% (que objetivaríamos como Etsev de 0,5% en el analizador de gases). La posterior reducción a 2,2 ml/h nos daría un Etsev de 0,51% al final de la primera hora. De esta manera, el error de predicción (PE) para este periodo sería muy bueno (<10%). Sin embargo, una vez pasado este periodo (1h) si no reducimos el ritmo de infusión de manera exponencial como muestra nuestro modelo (2,0-1,8-1,7-1,6-1,5-1,4.....1,1) y por el contrario mantenemos los 2,2 ml/h recomendados por el fabricante, el Etsev a las 6 horas sería de 0,8%, llegando al Etsev del 1% en horas posteriores (PE del 80-100%). Otro detalle llamativo de las instrucciones del fabricante, es que aseguran que existe una relación lineal entre el ritmo de infusión de la jeringa y la Etsev. De esta manera, si observamos un Etsev del 1% en el analizador de gases, recomiendan reducir a la mitad el ritmo de infusión, variando continuamente el Etsev, así como

realizando continuamente ajustes para acercarnos a los valores de Etsev deseados, a diferencia de nuestro modelo.

4.8. Consideraciones sobre la polución ambiental.

Como hemos mentado anteriormente, hay que considerar que las pérdidas de anestésico a través del filtro. En España respecto a la polución ambiental, se admiten los valores recomendados desde 1999, por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene. Se refieren al Valor límite Ambiental-Exposición diaria (VLA-ED), que es el valor límite de la concentración media, medida o calculada de forma ponderada con respecto al tiempo, referida a una jornada laboral estándar de 8 horas y se estiman en un valor de 50 ppm para el isoflurano. Implícitamente se reconoce un límite similar para el sevoflurano (119).

Los datos publicados sobre la concentración ambiental de agentes inhalatorios durante procedimientos sedativos en unidades de cuidados críticos, han mostrado niveles entre 0,1 y 0,5 ppm para isoflurano (69) y niveles entre 0,1 y 0,3 ppm para sevoflurano (120), muy inferiores a los tolerados en la legislación.

La concentración ambiental es muy pequeña aunque depende del tamaño del box del paciente así como de la renovación del aire ambiental. Aunque no tiene efectos nocivos, nuestro grupo recomienda el uso de un sistema de extracción de gases adjunto al respirador, ya que es una medida barata, sencilla y eficaz.

4.9. Uso clínico del ACD para la administración de sevoflurano en Unidades Cuidados Críticos.

Desde el año 2004 han sido varios los artículos publicados haciendo referencia al uso del ACD para la sedación en cuidados críticos. Sackey (68) reportó el uso del ACD en 40 pacientes adultos, utilizando como hipnótico el isoflurano, en comparación con la administración intravenosa de midazolam. Como era de esperar los tiempos de despertar son más cortos con el grupo ACD en comparación con el midazolam. Insiste en que es una alternativa válida y eficaz a la sedación intravenosa. Cabe destacar que el isoflurano dista de ser una droga tan ideal como el sevoflurano, sobretodo en pacientes neurocríticos (114). Un año más tarde, en 2005, el mismo autor reporta el uso del ACD en 3 pacientes pediátricos (71), siendo una alternativa segura y válida. Cuenta con las limitaciones metodológicas que supone reportar 3 casos aislados, además en 2 de ellos concomitantemente con agentes hipnóticos intravenosos.

En 2007 aparece escrito un caso clínico (72) donde se utilizó el ACD para tratar una exacerbación de una paciente con enfermedad obstructiva crónica una vez agotados los recursos intravenosos para tratarla. Se utilizó como agente hipnótico halotano, lo cual es tremendamente llamativo en los tiempos que corren, pues tiene muchísimos efectos secundarios obviados con otros agentes hipnóticos volátiles. Posteriormente, en 2008, Röhm et al (122) compararon en 70 pacientes postoperados de cirugía cardiaca la administración de sevoflurano via ACD frente al propofol en términos de viabilidad, tiempos de recuperación y consumo de agente anestésico. Concluyen que la sedación con sevoflurano via ACD es una alternativa segura y eficaz, que acorta los tiempos de destete (22 vs 151 min, sevoflurano vs

propofol), de recuperación neurológica (7 vs 42 min, sevoflurano vs propofol) con un coste similar al propofol. Ese mismo año, L´her et al (123) publican un estudio prospectivo, observacional en 15 pacientes, utilizando como droga hipnótica el isoflurano via ACD durante más de 24 horas. Objetivan que la sedación de rutina con isoflurano mediante el ACD es viable, efectiva (objetivo según escala de Ramsay), segura (no reportaron efectos secundarios de ninguna índole, incluidas disfunciones renales o hepáticas) y tiene un periodo de despertar más corto comparado con sus datos históricos de sedación según protocolo de esa unidad. Afirman que en algunos pacientes con requerimientos elevados de hipnóticos (midazolam) para el objetivo predefinido de escala de Ramsay, el sustituir la pauta hipnótica intravenosa por inhalatoria (isoflurano via ACD) disminuye de manera significativa los costes (euro218±111 vs euro110±19, $p<0,01$). Insisten en que aumenta de manera clara la eficacia de la sedación. Un caso clínico (74) en un paciente pediátrico de 30 meses refrenda el mismo posicionamiento, pues no era posible conseguir un nivel de sedación óptimo con 3 fármacos intravenosos que si lograron al adjuntar el ACD con sevoflurano (a título anecdótico, mentar que se puso el ACD sólo en la rama inspiratoria del circuito respiratorio pues 100 ml de espacio muerto no es tolerable para un paciente de 30 meses y 13kg).

Nuestro grupo, Belda et al (124) ya describió el modelo farmacocinético con los datos de 50 pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación. Fueron ramdomizados en 3 grupos. Un primer grupo donde el objetivo era un Etsev del 1% (n=15), un segundo grupo con un Etsev deseado del 1,5% (n=15) y

un tercer grupo para valorar la posibilidad de incrementar o disminuir la dosis deseada de Etsev en $\pm 0,3\%$ (n=20). Se evaluó la capacidad predictiva del modelo según el método descrito por Varvel (78) y objetivamos una capacidad predictiva del modelo excelente para la sedación con sevoflurano a través del ACD durante un periodo de 6 horas. Además, el objetivo de alcanzar la dosis deseada de Etsev se marcó a los 10 minutos, a diferencia de los 30 minutos que se precisan según las recomendaciones de dosis indicadas por los fabricantes del ACD.

Ya en 2009, se publica otro caso clínico (125) donde se utiliza de manera exitosa el sevoflurano por medio del ACD para tratar un episodio agudo y severo de asma durante 9 días. Migliari et al (126) publican un interesante estudio donde valoran la viabilidad y los efectos fisiológicos de la administración de sevoflurano a través del ACD en 17 pacientes. La sistemática de actuación fue la siguiente: los 17 pacientes estaban sedados con propofol y remifentanilo con un objetivo de sedación (escala de Richmond) durante 2 horas, se interrumpía entonces la sedación intravenosa y se procedía en el mismo paciente a la sedación inhalatoria durante 2 horas más, volviendo a posteriori a la sedación intravenosa previa (propofol y remifentanilo). Concluyen que la sedación inhalatoria con sevoflurano mediante el dispositivo ACD es efectiva y segura, acompañada de estabilidad hemodinámica.

Uno de las cuestiones remanentes en la sedación inhalatoria con sevoflurano de manera prolongada, es si esta exposición duradera en el tiempo incrementaba los niveles de fluoruro inorgánico, y por ende, cuantificar el

potencial papel nefrotóxico de la exposición prolongada a sevoflurano. Röhm et al diseñaron un atractivo estudio (127), prospectivo, randomizado en 125 pacientes postoperados de cirugía mayor abdominal, vascular o torácica. Fueron randomizados en dos grupos, el que recibía sevoflurano con el ACD (n=64) o el que recibía propofol como fármaco hipnótico (n=61), siempre para una duración de sedación superior a 24 horas. Se midieron la alfa-glutation-s-transferasa urinaria, N-acetyl-glucosaminidasa urinaria, creatinina sérica, concentraciones de fluoruro inorgánico, débito urinario, aclaramiento de creatinina y el manejo de fluidos, tanto preoperatoriamente, al final de la cirugía, a las 24 horas post-cirugía y a las 48 horas post-cirugía. Una vez comprobada la homogenización de los dos grupos, destacó la elevación de la alfa-glutation-s-transferasa urinaria en los dos grupos a las 24 y 48 horas post-operatorias, sin diferencias entre grupos. La N-acetyl-glucosaminidasa urinaria y la creatinina sérica permanecieron invariables en los dos grupos. El débito urinario y el aclaramiento de creatinina fue totalmente comparable entre grupos durante el periodo de estudio. Por su parte los niveles de fluoruro inorgánico incrementaron de manera significativa en el grupo ACD-sevoflurano comparados con el grupo propofol, sin afectar a la función renal en ningún momento ni así como a la integridad renal tubular o glomerular durante toda su estancia hospitalaria.

A principios de 2010, Bourdeaux et al (128) llevan a cabo un estudio para determinar concentraciones plasmáticas de sevoflurano y su principal metabolito hexafluoroisopropanol, en 6 pacientes de UCI sedados con sevoflurano via ACD durante más de 48 horas. Lo más destacable del estudio

es la caída rápida de niveles de sevoflurano plasmáticos una vez se retira el ACD. Destaca la publicación de un escenario clínico por parte de Sackey (129) et al, donde ahonda en las bondades de la sedación inhalatoria, haciendo hincapié en la titulación de la dosis necesaria en función de los condicionantes clínicos. Se trata de un postoperatorio de cirugía de resección tiroidea con invasión traqueal, con requerimientos hipnóticos durante 48 horas. Aprovechando el escenario clínico hace una revisión de los algoritmos de sedación y el artículo es seleccionado como CME (Continuos Medical Education) por parte de Anesthesiology. Lleva parejo una editorial acompañante (130), resaltando la oportunidad que nos brinda contar con una herramienta terapéutica más (ACD para administración de sevoflurano e isoflurano) para sedar a nuestros pacientes e las UCIs.

Una vez establecida la viabilidad, seguridad y eficacia del ACD, Hellström et al (131), ya en 2011 se planteó si utilizar el régimen hipnótico postoperatorio en cirugía de revascularización coronaria con sevoflurano via ACD frente al propofol convencional tendría los mismos efectos beneficiosos descritos por De Hert (52,53) en términos de miocardioprotección. Cien pacientes fueron enrolados y randomizados en dos grupos (Grupo ACD y grupo propofol), con el objetivo primario de valorar los niveles de Troponina-T cardiaca a las 12 horas postoperatorias. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario (niveles de Troponina-T cardiaca a las 12 horas postoperatorias), ni en la aparición de eventos adversos cardiacos, ni en la necesidad de soporte hemodinámico.

Bisbal et al (132) plantean un sugerente estudio de utilización del

sevoflurano a través del ACD en aquellos pacientes donde a pesar de dosis altas de midazolam (10mg/h) y fentanilo (400microgr/h) no se consigue alcanzar un nivel de sedación adecuado objetivo (Ramsay \geq 5). Es entonces cuando cambian el régimen hipnótico a ACD con sevoflurano con el objetivo de alcanzar una escala de Ramsay \geq 5 (eficacia), no teniendo efectos adversos (seguridad) a diferentes niveles (presión arterial media, dosis de noradrenalina/24h, alteraciones en la presión intracraneal en aquellos pacientes con traumatismo craneoencefálico, presión de perfusión cerebral) y costes. Reclutaron a 26 pacientes con estas características. Destacaron evidencias estadísticamente significativas a favor del régimen con sevoflurano frente al previo intravenoso que tenía, en diferentes facetas como alcanzar el objetivo de sedación, no disminución de la presión arterial media, disminución de las dosis de noradrenalina/24h, disminución de la presión intracraneal y por ende, mejora de la presión de perfusión cerebral. Se objetivó un ligero incremento de costes con la utilización del ACD.

Y ya por último, Mesnil et al (120) publican un estudio muy bien diseñado con el objetivo de comparar la eficacia y efectos adversos relacionados con la administración de sevoflurano durante más de 24 horas mediante el dispositivo ACD en comparación con la sedación intravenosa con propofol o midazolam. Sesenta pacientes ingresados en una UCI (de los que se analizaron 47) con una expectativa de sedación mayor de 24 horas fueron randomizados en 3 grupos (Sevoflurano, Propofol y Midazolam). Como objetivo primario destaca el tiempo de despertar y extubación tras la retirada del fármaco hipnótico. También se estudiaron la proporción de tiempo con

un valor de la escala de Ramsay de 3-4, consumo de morfina a las 24 horas postextubación, episodios de alucinación tras la interrupción de la sedación, eventos adversos, niveles plasmáticos de fluoruro inorgánico así como concentraciones ambientales de sevoflurano. Destacó de manera estadísticamente significativa un tiempo de despertar y extubación menor con el grupo Sevoflurano, una eficacia (entendida como proporción de tiempo con un valor de Ramsay 3-4) superponible en los 3 grupos, un consumo de morfina menor en el grupo Sevoflurano, así como la ausencia de alucinaciones en el grupo Sevoflurano, frente a los 4 episodios de alucinación del grupo Propofol o los 5 del grupo Midazolam. No se evidenciaron efectos adversos de índole hepática o renal. Los niveles de fluoruro inorgánico se situaron en niveles de 82 micromol/L así como las concentraciones ambientales de sevoflurano fueron de $0,3 \pm 0,1$ ppm (muy lejos de niveles máximos recomendados), todo ello en el grupo Sevoflurano. Concluyen que la sedación prolongada con sevoflurano mediante el dispositivo ACD es segura y eficaz, disminuyendo los tiempos de despertar y extubación, así como el consumo de morfínicos postsedación. Argumentan que mejora la calidad del despertar. Por la relevancia del artículo, le acompaña una editorial (133) ensalzando las benevolencias y lo que aporta la sedación inhalatoria en cuidados críticos, situándola como una alternativa más a la clásica sedación intravenosa que se viene utilizando de rutina.

Parece ser, con la literatura científica refrendándolo, que la utilización de la sedación inhalatoria en Cuidados Críticos a través del ACD es segura y eficaz, y se está posicionando como una alternativa clara a la sedación intravenosa

en este escenario. Existen varias revisiones afirmando lo mismo (70,73,118,134,135). Por otro lado, destacar que en este presente estudio somos el grupo con mayor número de pacientes (80 pacientes) sedados con sevoflurano a través del ACD.

4.10. Uso clínico del ACD para la administración de sevoflurano en escenarios distintos a Unidades de Cuidados Críticos.

Cabe destacar que los primeros estudios llevados a cabo con el ACD fueron en el ámbito de la anestesiología perioperatoria. El primer estudio fue el desarrollado por Enlund et al (65) en 2001 donde nos mostró la eficacia y la disminución del consumo de agente anestésico (isoflurano) en 8 pacientes anestesiados. A posteriori en 2002, el mismo autor (66) nos objetiva en 8 pacientes que el consumo de agente anestésico en pacientes anestesiados es superponible a un FGF de 1,5L/min. Tempia (67) refrendó estos resultados en una muestra superior (41 pacientes anestesiados) situando el consumo del ACD al mismo nivel que un FGF de 1-1,5L/min. Nishiyama (136) comparó la utilización del ACD frente a un vaporizador convencional (GFG 4L/min) en términos de consumo y tiempo de educación. Fueron 24 pacientes intervenidos de gastrectomía divididos en 2 grupos. Observó que tanto el consumo (12 +/- 3 vs. 42 +/- 9 ml) como el tiempo de educación (12 +/- 2 vs. 16 +/- 1 min) es menor con el ACD, pero que tardaba un poco más (211 +/- 75 vs. 40 +/- 18 s) en alcanzar la concentración de Etsev deseada. Sturesson et al (137) quiso ahondar en el comportamiento farmacocinético del sevoflurano administrado via ACD o via vaporizador

convencional en una muestra limitada de pacientes (8 en cada grupo) sometidos a cirugía cardíaca. Lo destacable del estudio es que no sólo se analizó el Etsev en un monitor de gases espirados sino que además midieron niveles de sevoflurano en sangre mediante cromatografía. Observaron que el comportamiento farmacocinético es totalmente similar con el ACD o con el vaporizador y que la Etsev de manera precisa refleja la tensión arterial del mismo. Nuestro grupo, Soro et al (138), muy recientemente publicó la utilización del ACD como alternativa a un vaporizador clásico en el ámbito de la anestesiología perioperatoria, estudiando la precisión del modelo farmacocinético como objetivo primario y la seguridad y eficacia del ACD como objetivos secundarios. El estudio de manera prospectiva se llevó a cabo en 30 pacientes ASA I-II sometidos a cirugía programada con anestesia general. Los pacientes fueron randomizados en 3 grupos con el objetivo de Etsev de 1%, 1,5% y 2%. Desde el punto de vista farmacocinético analizamos 801 datos derivados de los 30 pacientes. La diferencia media entre la Etsev deseada y la obtenida fue de $-11,0 \pm 9,3\%$ para el 1%, de $-5,4 \pm 6,4\%$ para el 1,5% y $-4,0 \pm 7,4\%$ cuando la Etsev deseada era del 2%. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el error de los diferentes grupos. La eficacia fue valorada con el BIS y la realización sin problemas del procedimiento anestésico, y no se reportó ningún incidente adverso. Concluimos que el ACD es una alternativa válida, eficaz y segura a los vaporizadores convencionales, con la ventaja que el ritmo de infusión de la jeringa con el sevoflurano sólo se ha de modificar 1 vez por hora.

La utilización del ACD como alternativa a un vaporizador, a priori, puede

resultar poco atrayente en un quirófano convencional donde en nuestro país están perfectamente dotados de máquinas de anestesia, vaporizadores, sistema de extracción de gases, etc.... Sin embargo abre las posibilidades de utilización en diferentes escenarios clínicos cada vez más demandados al anesthesiólogo y que obviamente no cuentan con la equipación de un quirófano (salas de radiología, endoscopias digestivas, etc). Por otro lado, existen artículos desgarradores (139) reportando la situación quirúrgica en países en vías de desarrollo, donde en el 45% de las ocasiones no se tiene acceso a una máquina de anestesia, realizándose los procedimientos quirúrgicos sin anestesia. Si los pacientes son pediátricos (140), la situación es más grave, pues existe una cultura tradicional que los menores de 5 años no necesitan recibir ningún tipo de anestesia para cualquier procedimiento quirúrgico. Creemos que dispositivos como el ACD, eficaces, seguros y fáciles de usar podrían mitigar esta situación.

De manera complementaria, está descrito por Schauvliege et al (141) el uso del ACD para la administración de sevoflurano en el campo de la anestesiología veterinaria. Más allá de las características de estudio (8 cerdos de 24 kg) divididos en dos grupos con el objetivo de comparar dos modos ventilatorios (volumen control frente a presión de soporte), es el primer estudio que describe como la administración de sevofluano mediante el ACD es eficaz para llevar a cabo un procedimiento anestésico en animales.

Cabe destacar que nuestro grupo, de manera inicial también hizo los estudios preliminares en el ámbito de la veterinaria.



Figura 13. Imagen Animal de experimentación (cerdo 20 kg) anestesiado con el dispositivo ACD administrándole sevoflurano.

Unidad de experimentación animal, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. Veterinarios: Dr. Tendillo, Dr. Santos.

Como detalle adicional, nuestros compañeros veterinarios del Hospital puerta de Hierro, nos hicieron llegar documentos gráficos de la utilización del ACD para anestésiar diferentes tipos de animales.



Figura 14. Imagen Animal de experimentación (caballo) anestesiado con el dispositivo ACD administrándole sevoflurano. Unidad de experimentación animal, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. Veterinarios: Dr. Tendillo, Dr. Santos.

4.11. Consideraciones finales.

Destacar que los autores del presente estudio constituimos el grupo con mayor número de pacientes (80 pacientes) sedados con sevoflurano a través del ACD y que es este el primer estudio que describe un modelo farmacocinético para la administración de sevoflurano mediante el dispositivo ACD.

Este estudio demuestra la excelente capacidad predictiva de un modelo farmacocinético de infusión continua con ajuste manual de sevoflurano

líquido por medio del sistema ACD en Cuidados Críticos (pacientes postoperados sin patología respiratoria y en Anestesiología (procedimientos quirúrgicos de corta duración). Los buenos resultados mostrados en nuevas publicaciones (142) in vivo de la aplicación del sevoflurano en el tratamiento del síndrome de distres respiratorio, hacen nuestro estudio especialmente útil.

Los resultados de la predicción garantizan la seguridad del sistema y el ajuste horario facilita su aplicación clínica. Por otro lado, la facilidad de aplicación de los agentes inhalatorios para sedación en cuidados críticos utilizando el ACD abre los nuevos caminos de la sedación en estos pacientes, como ya intuyó Kong (143) en una editorial en 2003 hablando de vientos de cambio con la sedación inhalatoria en cuidados intensivos, que ha sido refrendado a posteriori por varias editoriales (130,133) en función de todos los estudios publicados. Las mejores características farmacológicas de los agentes inhalatorios y la posibilidad de monitorizar de manera continua y no invasiva (a diferencia de los fármacos intravenosos) la concentración administrada (Etsev con un monitor de gases espirados), posicionan de manera óptima a los agentes inhalatorios en cuidados críticos frente a la tradicional sedación intravenosa. Dispositivos como el ACD utilizados con modelos simples de infusión continua (124) de manejo manual son los que abren las nuevas perspectivas de la sedación en pacientes críticos y han posibilitado dos logros muy importantes.

Por un lado la redacción del "Protocolo terapéutico asistencial para la sedación inhalatoria con sevoflurano a través del dispositivo ACD® en

pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos” (144), aprobado en la reunión de Madrid el 01/07/2010 por la Sección de Cuidados Críticos de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación amparando y posicionando su uso en los pacientes ingresados en cuidados críticos.

Por otro lado, no sólo a nivel estatal, sino que en las guías de práctica clínica alemanas para el manejo de la sedación, analgesia y delirio en cuidados intensivos (145), la sedación inhalatoria aparece tipificada, recomendada y con un nivel de evidencia 1b (Oxford).

4.12. Conclusiones.

Según los objetivos planteados y los resultados obtenidos podemos concluir que para el tipo de pacientes estudiados (sin patología respiratoria, demandas ventilatorias normales, estabilidad hemodinámica, ausencia de sobrepeso de más del 20% del peso ideal, sin patología muscular y mayores de 18 años):

1. Se ha desarrollado con éxito un modelo farmacocinético multicompartimental (9 compartimentos) de captación y distribución de sevoflurano a través del dispositivo AnaConda.
2. La capacidad predictiva de este modelo farmacocinético de infusión continúa con ajuste manual de sevoflurano líquido por medio del sistema AnaCoDa durante un tiempo de 6 horas es excelente. Así, el error promedio, expresado como MDAPE es tan solo del 3,9% (Grupo Cuidados Críticos).
3. Asimismo, la capacidad predictiva de este modelo farmacocinético para procedimientos anestésicos de corta duración es también

excelente. En este caso el error medio, expresado por el MDAPE es del 9,6% (Grupo Anestesia).

4. La capacidad predictiva ha sido evaluada siguiendo el método descrito por Varvel y nuestros resultados se encuentran dentro de los límites aceptables para predecir el comportamiento de un modelo farmacocinético.
5. Se ha comprobado que la realización de la sedación inhalatoria con sevoflurano mediante el dispositivo ACD es segura ya que su comportamiento es totalmente predecible y porque su uso no produce trastornos hemodinámicos.
6. La realización de la sedación inhalatoria con sevoflurano mediante el dispositivo ACD es objetivable con el BIS, siendo los niveles en la escala de índice biespectral adecuados para la situación clínica.
7. En el presente estudio, por todo lo dicho, la sedación inhalatoria con sevoflurano mediante el dispositivo ACD utilizando el modelo farmacocinético desarrollado por nosotros constituye una alternativa válida para la sedación en cuidados críticos y anestesia.
8. Son necesarios más estudios para confirmar este modelo en pacientes con patología respiratoria, demandas ventilatorias elevadas, inestabilidad hemodinámica, sobrepeso (más del 20% del peso ideal), patología muscular y edad < de 18 años.

Su aplicación cada día mas generalizada y con otros agentes, dictará el futuro de este nuevo dispositivo.

5. Bibliografía.

1. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML. Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy* 2000;20:75-82.
2. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Suter PM. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 1996;22:1186-90.
3. Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 1995;11:937-55.
4. Tung A, Rosenthal M. Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 1995;11:791-802.
5. Durbin CG Jr. Sedation in the critically ill patient. *New Horiz* 1994;2:64-74.
6. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001;29:573-80.
7. Schnyder U, Morgeli H, Nigg C, Klaghofer R, Renner N, Trentz O, Buddeberg C. Early psychological reactions to life-threatening injuries. *Crit Care Med* 2000;28:86-92.
8. Scragg P, Jones A, Fauvel N. Psychological problems following ICU treatment. *Anaesthesia* 2001;56:9-14.
9. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:1272-6.
10. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the

intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000;283:1451-9.

11. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, Im K, Donahoe M, Pinsky MR. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30: 746–752.

12. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF & Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New England J Med* 2000;342:1471–1477.

13. Berenholtz SM, Dorman T, Ngo K, Pronovost PJ. Qualitative review of intensive care unit quality indicators. *J Crit Care* 2002;17:1-12

14. Weissman C. Sedation and neuromuscular blockade in the ICU. *Chest* 2005;128:477-9.

15. Mendel PR, White PF. Sedation of the critically ill patient. *Int Anesthesiol Clin* 1993;31:185-200.

16. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Hall JB. Propofol versus midazolam in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:554-5.

17. Izurieta R, Rabatin JT. Sedation during mechanical ventilation: a systematic review. *Crit Care Med* 2002;30:2644-8.

18. Crippen DW. The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. *Crit Care Clin* 1990;6:369-92.

19. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the

Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.

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

21. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:389-98

22. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005;25:8S-18S.

23. Horinek EI, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R. Propylene glycol accumulation in critically ill patients receiving continuous intravenous lorazepam infusions. *Ann Pharmacother* 2009;43:1964-71.

24. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, Katz N, Cook EF, Orav EJ, Lee TH. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994;272:1518-1522

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

26. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *British Medical Journal*

1992;305:613–616.

27. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *The Lancet* 2001;357:117–118.

28. Vasile B, Rasulo F, Candiani A & Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Medicine* 2003;29:1417–1425.

29. Wong JM. Propofol infusion syndrome. *Am J Therap* 2010;17:487-491.

30. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anesth* 2006;23:990-998.

31. Motsch J & Roggenbach J. Propofol-Infusionssyndrom. *Der Anaesthesist* 2004;53: 1009–1024.

32. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101:3447–3448.

33. Roberts R, Barletta J, Fong J, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, Yogaratnam D, Kendall E, Xamplas R, Gerlach AT, Szumita PM, Anger KE, Arpino PA, Voils SA, Grgurich P, Ruthazer R, Devlin JW. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically adults: a prospective, multicentre study. *Crit Care* 2009;13:R169.

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

35. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ* 1989;298:1277-80.
36. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 1992;18:415-21.
37. Halpenny D. Sevoflurane sedation. *Can J Anaesth* 2000;47:193-4.
38. Ibrahim AE, Ghoneim MM, Kharasch ED, Epstein RH, Groudine SB, Ebert TJ, Binstock WB, Philip BK; Sevoflurane Sedation Study Group. Speed of recovery and side-effect profile of sevoflurane sedation compared with midazolam. *Anesthesiology* 2001;94:87-94.
39. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hugler P, Laubenthal HJ. Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2003;90:273-80
40. Anonymus: Protokoll einer Beatmung. Was ein Arzt als Intensivpatient erlebte. *Der Anaesthesist* 2003;52:814–817.
41. Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Polasek J, Meier M, Preuss U, Bullinger M, Schüffel W, Peter K. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651–659.
42. Alkire MT, Gruver R, Miller J, McReynolds JR, Hahn EL, Cahill L. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:1722-7.
43. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA & Fee JP. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Critical Care Medicine* 2003;31:2470–2477.

44. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB. Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest* 1994;106:1401–1406.
45. Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H. Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982;56:107-111
46. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Sellke FW. Epithelial dependence of the bronchodilatory effect of sevoflurane and desflurane in rat distal bronchi. *Anesthesia and Analgesia* 1998;86:646-651
47. Bierman MI, Brown M, Muren O. Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Critical Care Medicine* 1986;14:832–833.
48. Echeverria M, Gelb AW, Wexler HR, Ahmad D, Kenefick P. Enflurane and halothane in status asthmaticus. *Chest* 1986;89:152–154.
49. Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A. Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 1990;97 698–701.
50. Parnass SM, Feld JM, ChamberlinWH, Segil LJ. Status asthmaticus treated with isoflurane and enflurane. *Anesth Analg* 1987;66:193–195.
51. Revell S, Greenhalgh D, Absalom SR, Soni N. Isoflurane in the treatment of asthma. *Anaesthesia* 1988;43:477–479.
52. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its

administration. *Anesthesiology* 2004;101:299-310.

53. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004;101:9-20.

54. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Zandrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and Sevoflurane in Cardiac Surgery : A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2007;21 :502-511.

55. De Hert SG, Preckel B, Hollmann MW, Schlack WS. Drugs mediating myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:985-995.

56. Kehl F, Smul T, Lange M. Organprotektion durch volatile Anästhetika. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2004;11 :491-507.

57. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum* 2009;12:1-9.

58. Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E. Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth* 1999;83:415-21.

59. Werner C, Möllenberg O, Kochs E, Schulte J am Esch. Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth* 1995;75:756-60.

60. Kehl F, Payne RS, Roewer N, Schurr A. Sevoflurane-induced

preconditioning of rat brain in vitro and the role of KATP channels. *Brain Res* 2004;1021:76-81.

61. Berns M, Zacharias R, Seeberg L, Schmidt M, Kerner T. Effects of sevoflurane on primary neuronal cultures of embryonic rats. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:597-602.

62. Ebert TJ, Perez F, Uhrich TD, Deshur MA. Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading. *Anesthesiology* 1998;88:1227-1232.

63. Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;478:917-31.

64. Byhahn C, Lischke V, Westphal K. Arbeitsplatzbelastung im Krankenhaus mit Lachgas und den neuen Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1999;124:137-141.

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

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

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

68. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane

sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004;32:2241–46.

69. Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2005;33:585-590.

70. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational Anesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2005;19:523-38.

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

72. Nickel EA, Benken I, Bartels U, Voelckel WG, Quintel M. AnaConDa as last resort treatment. Case report of a chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesist* 2007;56:587-91.

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

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

75. Haddad WM, Bailey JM. Closed-loop control for intensive care sedation. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2009;23:95-114.

76. Lowe HJ, Ernst EA. *The quantitative practice of anesthesia*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981.

77. Heffernan PB, Gibbs JM, McKinnon AE. Teaching the uptake and

distribution of halothane. A computer simulation program. *Anaesthesia* 1982;37:9-17.

78. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992;20:63-94.

79. Veselis RA, Glass P, Dnistrian A, Reinsel R. Performance of computer-assisted continuous infusion at low concentrations of intravenous sedatives. *Anesth Analg* 1997;84:1049-57.

80. Kennedy RR, French RA, Spencer C. Predictive accuracy of a model of volatile anesthetic uptake. *Anesth Analg* 2002;95:1616-21.

81. Lerou JG, Booij LH. Model-based administration of inhalation anaesthesia. 1. Developing a systemmodel. *Br J Anaesth* 2001;86:12-28.

82. Lerou JG, Booij LH. Model-based administration of inhalation anaesthesia. 2. Exploring the system model. *Br J Anaesth* 2001;86:29-37.

83. Badenes R, García-Pérez ML, Maruenda A, Aguilar G, Belda FJ. Bispectral index monitoring in traumatic brain injury patients. *European J Anaesthesiol* 2007;24(S39):80.

84. Badenes R, García-Pérez ML, Maruenda A, Belda FJ, Tarrazona V. The Role of Bispectral Index Monitoring and Sedation Scales in Postoperative Thoracic Surgery Patients. *Chest* 2006;130(4):217S.

85. Badenes R, Maruenda A, García-Pérez ML, Chisbert V, Cortés O, Quilis V, Belda FJ. Bispectral index monitoring correlates with sedation scales in postoperative neurosurgical patients. *Intensive Care Med* 2006;32 (Suppl 1):S709.

86. Badenes R, Maruenda A, Martí FJ, García-Pérez ML, García de la Asunción J, Belda FJ. Correlation between bispectral index and Richmond Agitation-Sedation Scale in critical care patients. *Anesth Analg* 2005;100:S-127.
87. Mondello E, Siliotti R, Noto G, Cuzzocrea E, Scollo G, Trimarchi G, Venuti FS. Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput* 2002;17:271-7.
88. Heffernan PB, Gibbs JM, McKinnon AE. Teaching the uptake and distribution of halothane. A computer simulation program. *Anaesthesia* 1982;37:9-17.
89. Heffernan PB, Gibbs JM, McKinnon AE. Evaluation of a computer simulation program for teaching halothane uptake and distribution. *Anaesthesia* 1982;37:43-6.
90. Kennedy RR, Baker AB. The effect of cardiac output changes on end-expired volatile anaesthetic concentrations--a theoretical study. *Anaesthesia* 2001;56:1034-40.
91. Weir HM, Kennedy RR. Infusing liquid anaesthetics into a closed circuit. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:376-9
92. Hendrickx JF, Van Zundert AA, De Wolf AM. Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output. *Br J Anaesth* 1998;81:495-501.
93. Boller M, Moens Y, Kästner SB, Bettschart-Wolfensberger R. Closed system anaesthesia in dogs using liquid sevoflurane injection: evaluation of the square-root-of-time model and the influence of CO₂ absorbent. *Vet Anesth Analg* 2005;32:168-77.
94. Zhou JX, Liu J. The effect of temperature on solubility of volatile

- anesthetics in human tissues. *Anesth Analg* 2001;93:234-8.
95. Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 1990;72(5):793-6.
96. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:13-26.
97. Mapleson WW. Circulation-time models of the uptake of inhaled anaesthetics and data for quantifying them. *Br J Anaesth* 1973;45:319-34.
98. Targ AG, Yasuda N, Eger EI 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1989;69:218-25.
99. Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H and Sirtl C. Technical performance and reflection capacity of the anesthetic conserving device- a bench study with isoflurane and sevoflurane. *J Clin Monit Comput* 2009;23:11-19
100. Berton J, Sargentini C, Nguyen JL, Belii A, Beydon L. AnaConDa reflection filter: bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 2007;104:130-4.
101. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology* 2004;101:603-13.
102. Vermeulen PM, Kalkman CJ, Dirksen R, Knape JT, Moons KG, Borm GF. Predictive performance of a physiological model for enflurane closed-

circuit anaesthesia: effects of continuous cardiac output measurements and age-related solubility data. *Br J Anaesth* 2002;88:38-45.

103. Eger EI II. *Anesthetic Uptake and Action*. Baltimore/London: Williams and Wilkins, 1974.

104. Landon MJ, Matson AM, Royston BD, Hewlett AM, White DC, Nunn JF. Components of the inspiratory-arterial isoflurane partial pressure difference. *Br J Anaesth* 1993;70:605-611.

105. Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halotane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth* 1990;2:381-386.

106. Lockhart SH, Cohen Y, Yasuda N, Freire B, Taheri S, Litt L, Eger EI II. Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane, and halotane from rabbit brain: an in vivo NMR study. *Anesthesiology* 1991;74:575-580.

107. Yasuda N, Targ AG, Eger EI II. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesthesia and Analgesia* 1989;69:370-373.

108. Perl W, Rackow H, Salanitro E, Wolf GL, Epstein RM. Intertissue diffusion effect for inert fat-soluble gases. *J Applied Physiol* 1965;20:621-7.

109. Strum DP, Eger EI II, Unadkat JD, Johnson BH, Carpenter RL. Age affects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. *Anesth Analg* 1991;73:310-318.

110. Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J, Weiskopf RB. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;84:160-168.

111. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998;53:61-7.
112. Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:4-12.
113. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41-8.
114. Eger II EI. Anestésicos inhalatorios: captación y distribución. En: Miller Anestesia. 7ª Ed. Elsevier 2010. 305-326.
115. Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Buerki S, Schlauri R, Korhonen I, Takala J, Jakob SM. Auditory-event related potentials, bispectral index and entropy for the discrimination of different levels of sedation in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 2009;109:807-16.
116. Solanki A, Puri GD, Mathew PJ. Bispectral index-controlled postoperative sedation in cardiac surgery patients: a comparative trial between closed loop and manual administration of propofol. *Eur J Anesthesiol* 2010;27:708-13.
117. Henning JDR, Bateman R. Excess delivery of isoflurane liquid from a syringe driver. *Anaesthesia* 2004;59:1251.
118. Meiser A, Bellgardt M, Vogelsang H, Sirtl C, Weber T. Functioning of the anaesthetic conserving device: aspects to consider for use in inhalational sedation. *Anaesthesist*. 2010;59:1029-40.
119. Publicaciones del Ministerio de Sanidad, Comisión de Salud Pública,

Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Agentes anestésicos inhalatorios. 2001. ISBN: 84-7670-615-4.

120. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011;37:933-941.

121. Kalenka A, Gross B, Maurer MH, Thierse HJ, Feldmann RE. Isoflurane Anesthesia Elicits Protein Pattern Changes in Rat Hippocampus. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:144–154.

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

123. L´her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier JM, Lefevre M, Reanault A, Boles JM. Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. *Respir Care* 2008;53:1295-303.

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

125. Nadaud J, Landy C, Steiner T, Pernod G, Favier JC. Helium-sevoflurane association: a rescue treatment in case of acute severe asthma. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:82-5.

126. Migliari M, Bellani G, Rona R, Isgró S, Vergnano B, Mauri T, Patroniti N, Pesenti A, Foti G. Short-term evaluation of sedation with sevoflurane administered by the anesthetic Conserving device in critically patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1240-6.
127. Röhm KD, Mengistu A, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN. Renal integrity in sevoflurane sedation in the intensive care unit with the anesthetic-conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation. *Anesth Analg* 2009;108:1848-54.
128. Bourdeaux D, Sautou-Miranda V, Montagner A, Perbet S, Constantin JM, Bazin JE, Chopineau J. Simple assay of plasma sevoflurane and its metabolite hexafluoroisopropanol by headspace GC-MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878:45-50.
129. Sackey PV, Eriksson LI, Martling CR, Radell PJ. Case scenario: tailored sedation to the Individual needs of the intensive care unit patient. *Anesthesiology* 2010; 113:1439 – 46.
130. Payen JF. Toward tailored sedation with halogenated anesthetics in the intensive care unit? *Anesthesiology* 2010; 113:1268 –9.
131. Hellström J, Öwall A, Bergström J, Sackey PV. Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:460-7.
132. Bisbal M, Arnal JM, Passelac A, Salle´e M, Demory D, Donati SY, Granier I, Corno G, Durand-Gasselín J. Efficacy, safety and cost of sedation with sevoflurane in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011
[doi:10.1016/j.annfar.2011.01.019](https://doi.org/10.1016/j.annfar.2011.01.019)

133. Bracco D, Donatelli F. Volatile agents for ICU sedation? *Intensive Care Med* 2011;37:895-897.
134. Meyer JU, Kullik G, Wruck N, Kück K, Manigel J. Advanced technologies and devices for inhalational anesthetic drug dosing. *Handb Exp Pharmacol* 2008;182:451-70.
135. Kompart J, Schärfl K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Soukup J. Sedation concepts with volatile anaesthetics in intensive care: practical use and current experiences with the AnaConDa system. *Anaesthesist* 2008;57:1201-9.
136. Nishiyama T. Saving sevoflurane and hastening emergence from anaesthesia using an anaesthetic-conserving device. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:35-8.
137. Stureson LW, Johansson A, Bodelsson M, Malmkvist G. Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDa) in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2009;102:470-6.
138. Soro M, Badenes R, Garcia-Perez ML, Gallego-Ligorit L, Martí FJ, Aguilar G, Belda FJ. The accuracy of the anesthetic conserving device (AnaConDa®) as an alternative to the classical vaporizer in anesthesia. *Anesth Analg* 2010;111:1176-9.
139. Kushner AL, Cherian MN, Noel L, Spiegel DA, Groth S, Etienne C. Addressing the Millennium Development Goals from a surgical perspective: essential surgery and anesthesia in 8 low- and middle-income countries. *Arch Surg* 2010;145:154-9.
140. Bösenberg AT. Pediatric anesthesia in developing countries. *Current*

Opinion Anesthesiol 2007;20:204-210.

141. Schauvliege S, Bouchez S, Devisscher L, Reyns T, De Boever S, Gasthuys F. Influence of two different ventilation modes on the function of an anaesthetic conserving device in sevoflurane anaesthetized piglets. *Vet Anaesth Analg* 2009;36:230-8.

142. Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC, Schläpfer M, Booy C, Reyes L, Urner M, Schild J, Schimmer RC, Beck-Schimmer B. Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology* 2009;111:1238-48.

143. Kong KL, Bion JF . Sedating patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit--winds of change? *Br J Anaesth* 2003;90:267-9.

144. Peyró R, Soro M, Aldecoa C, Valía JC, Ramos F, Acosta F, Álvarez-Refojo F, Navarro J, Soria C, Belda FJ. Protocolo terapéutico asistencial para la sedación inhalatoria con sevoflurano a través del dispositivo AnaConDa® en pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos. Aprobado en la reunión de Madrid el 01/07/2010 por la Sección de Cuidados Críticos de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación.

145. Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schröder S, Schreiter D, Schüttler J, Schwarzmann G, Stingele R, Tonner P, Tränkle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas

C, Spies C. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc02.