

36 11224



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

*UTILIDAD DEL SEVOFLURANE PARA
SEDACION EN TERAPIA INTENSIVA*

P O R

DR. ROBERTO GUZMAN NUQUES

TESIS DE POSGRADO

PROPUESTA PARA OBTENER EL TITULO DE:
*ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO*

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ

ASESORES

DR. ELIAS HORTA BUSTILLOS
DR. EDUARDO ZINKER ESPINO



MEXICO, D. F.

FEBRERO, 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

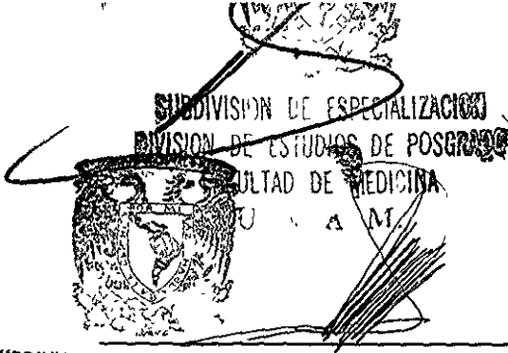


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ
 Jefe del Departamento de Medicina Crítica
 The ABC Medical Center
 U. N. A. M.
 Profesor Titular del Curso de Especialización
 en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
 División de Estudios de Postgrado
 Facultad de Medicina U. N. A. M.

DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ
 Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
 The ABC Medical Center
 Profesor Adjunto del Curso de Especialización
 en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
 División de Estudios de Postgrado
 Facultad de Medicina U. N. A. M.

DR. ELIAS HORTA BUSTILLOS
 Asesor de Tesis

DR. EDUARDO ZINKER ESPINO
 Asesor de Tesis



**UTILIDAD DEL SEVOFLURANE PARA SEDACION
EN TERAPIA INTENSIVA**

AGRADECIMIENTOS.

- Como siempre a Dios por ser mi Padre , compañero y amigo que has estado junto a mi todo el tiempo y que has sabido darme la energía para seguir adelante , la paciencia necesaria para escuchar y entender a los demás
- A mis padres Eduardo y Ieresa y mis hermanos Andy y Tery que aunque estén a la distancia nunca han dejado de apoyarme lo cual recordaré para siempre
- A mi esposa Isabel que ha sido mi fiel compañera en los buenos y malos momentos y que sin su apoyo y sobretodo paciencia no lo hubiera logrado Te quiero
- A mi ñaño Eduardo por su apoyo constante
- Al Dr Jesús Martínez Sánchez por cambiar totalmente mi visión que tenía de la medicina hace 3 años , por impulsarme a ser mas autocrítico con mi trabajo y por enseñarme que solo depende de nosotros si queremos alcanzar grandes metas
- Al Dr Juvenal franco Granillo que mas que un maestro ha sido un amigo , la enseñanza que usted sembró la sabré desarrollar
- A la Dra Janet Aguirre Sánchez por estar junto a mi desde hace 6 años involucrándose directa o indirectamente en mi formación como médico y como persona inculcando en mi la perseverancia lo cual recordaré con mucho cariño
- A los doctores Elías Horta , Eduardo Zinker y Gustavo Sánchez por creer e involucrarse directamente con éste proyecto por lo que el éxito alcanzado es también de ustedes
- A mis compañeros presentes y ausentes de ésta unidad que hicieron que los momentos difíciles de esta residencia hayan sido insignificantes y que éste momento solo es el inicio de una amistad que perdurará mucho tiempo
- Al personal de enfermería de la Unidad de Terapia Intensiva por su paciencia y amistad
- Finalmente a todos los pacientes de ésta unidad que directamente formaron parte de mis éxitos y fracasos pero que me ayudaron a creer en las cosas que estoy haciendo , solo tengo agradecimiento hacia ustedes y la promesa de dar siempre mi mejor esfuerzo

INDICE

Antecedentes	1
Efectos adversos del dolor y la ansiedad en el paciente crítico	2
Sedación en terapia intensiva	3
Anestésicos inhalatorios:Generalidades	4
-mecanismo de acción	7
-potencia anestésica	8
-utilidad en terapia intensiva	9
Sevoflurane	10
-efectos sobre sistemas	11
Justificación	14
Objetivos	15
Materiales y métodos	16
Resultados	18
Discusión	25
Conclusiones	27
Bibliografía	28

ANTECEDENTES.

La sedación puede ser definida como el proceso de establecer un estado de relajación o bienestar sin que necesariamente esté deprimido el estado de conciencia como a menudo se asume (1-3). Actualmente es un componente esencial en los cuidados del paciente en estado crítico ya que invariablemente estos se encuentran ansiosos, confusos, incómodos, con dolor y que sumado a un medio ambiente adverso como lo es la unidad de terapia intensiva condiciona un alto grado de tensión. Se ha descrito que hasta en un 90% de los pacientes presentan alteraciones de ansiedad, agitación en el 71% y del 30 al 70% refieren dolor catalogado desde moderado hasta insoportable siendo referido en ocasiones como el peor recuerdo durante su estancia en terapia intensiva. La ansiedad puede ser definida como “un sentimiento de presagio o predestinación aumentando más allá de lo que cabe esperar de las circunstancias externas”, es decir un proceso que está impulsado más por mecanismos internos que por sucesos externos. Las causas de ansiedad son multifactoriales y probablemente secundarias a la imposibilidad de comunicación en especial en aquellos pacientes intubados, el ruido continuo (alarmas, personal y equipos), la luz ambiental continua, excesiva estimulación como lo es la inadecuada analgesia, toma de signos vitales, cambios de posición frecuentes, inmovilidad, temperatura ambiental, catéteres y sondas (1).

En términos generales mediante la sedación es posible proveer analgesia, ansiolisis, hipnosis e inclusive amnesia, lo que condiciona una reducción en la tensión y una mejor tolerancia a los procedimientos rutinarios. Se ha comprobado además una disminución del consumo de oxígeno y requerimientos calóricos e inclusive reducción en la liberación de

mediadores inflamatorios , que en un paciente en estado crítico la falla o retraso en encontrar estos objetivos puede ocasionar efectos deletéreos (2-3)

EFFECTOS ADVERSOS DEL DOLOR Y LA ANSIEDAD EN EL PACIENTE CRITICO.

En lo que respecta a la función **cardiopulmonar** en aquellos pacientes bajo ventilación mecánica la ansiedad y el dolor se ven incrementadas por el tubo endotraqueal , las aspiraciones frecuentes , heridas quirurgicas , la propia ventilación mecánica los cuales ocasionan con frecuencia desadaptación o desincronización con el ventilador , alteraciones en la mecánica respiratoria con incremento de la presión intrapulmonar , incremento del PEEP intrínseco , hipoventilación , barotrauma ,etc Estos problemas pueden repercutir sobre la circulación general condicionando inestabilidad hemodinámica

La estimulación del sistema nervioso simpático observada en estas condiciones genera un incremento en la frecuencia cardiaca , elevación de la presión arterial , incremento en el consumo de oxígeno ,vasoespasmo coronario e inclusive formación de trombos intracoronarios secundario al estado de hipercoagulabilidad e hiperagregabilidad plaquetaria desencadenado por ésta respuesta

Metabólicamente hay liberación de diversos mediadores como cininas , leucotrienos prostaglandinas , cortisol ,catecolaminas ,vasopresina , hormona del crecimiento ,beta-endorfinas que condicionan un incremento en la resistencia a la insulina , hipermetabolismo retención de agua y sodio , cuya intensidad esta directamente relacionada con la magnitud del trauma pero que es modulada por el dolor y la ansiedad y en donde la sedación juega un papel importante para reducir ésta respuesta

mediadores inflamatorios , que en un paciente en estado crítico la falla o retraso en encontrar estos objetivos puede ocasionar efectos deletéreos (2-3)

EFFECTOS ADVERSOS DEL DOLOR Y LA ANSIEDAD EN EL PACIENTE CRITICO.

En lo que respecta a la función **cardiopulmonar** en aquellos pacientes bajo ventilación mecánica la ansiedad y el dolor se ven incrementadas por el tubo endotraqueal , las aspiraciones frecuentes , heridas quirurgicas , la propia ventilación mecánica los cuales ocasionan con frecuencia desadaptación o desincronización con el ventilador , alteraciones en la mecánica respiratoria con incremento de la presión intrapulmonar , incremento del PEEP intrínseco , hipoventilación , barotrauma ,etc Estos problemas pueden repercutir sobre la circulación general condicionando inestabilidad hemodinámica

La estimulación del sistema nervioso simpático observada en estas condiciones genera un incremento en la frecuencia cardiaca , elevación de la presión arterial , incremento en el consumo de oxígeno ,vasoespasmio coronario e inclusive formación de trombos intracoronarios secundario al estado de hipercoagulabilidad e hiperagregabilidad plaquetaria desencadenado por ésta respuesta

Metabólicamente hay liberación de diversos mediadores como cininas , leucotrienos prostaglandinas , cortisol ,catecolaminas ,vasopresina , hormona del crecimiento ,beta-endorfinas que condicionan un incremento en la resistencia a la insulina , hipermetabolismo retención de agua y sodio , cuya intensidad esta directamente relacionada con la magnitud del trauma pero que es modulada por el dolor y la ansiedad y en donde la sedación juega un papel importante para reducir ésta respuesta

En la parte psicológica además de la patología que condicionó su estancia en terapia intensiva hay otros factores que pueden incrementar la ansiedad de estos pacientes como el entorno que los rodea , la problemática familiar ,el contacto frío y distante con el personal de la unidad , la ventilación mecánica considerada como uno de los factores mas estresantes con una morbilidad de hasta el 50% , el temor de posibles fallos mecánicos del aparato o su desconexión , alteraciones en el ciclo sueño – vigilia , desorientación , desconocimiento de su futuro , generando que los pacientes recuerden esta experiencia en forma poco placentera , alucinaciones , pesadillas de muerte inminente frecuentes ,pánico ,delirio , reacciones psicóticas catalogándose como un **Desorden de Estrés Post Traumático (PTSD)** el cual ha sido identificado entre el 4 a 15 % de los sobrevivientes (2-18)

SEDACION EN TERAPIA INTENSIVA.

Existen diversas drogas que son utilizadas para proporcionar sedación en terapia intensiva sin embargo hasta el momento no hay ninguna que cumpla todos los requisitos para ser considerada la droga ideal como es el ser de fácil administración , rápida distribución , que produzca efectos casi inmediatos , fácil control , que no dependa de ningún órgano para su metabolismo , que su eliminación sea rápida , que no produzca efectos colaterales y que sea económica Las drogas mas utilizadas actualmente son las benzodiazepinas , opioides , propofol y recientemente los alfa 2 agonistas (3)

Las benzodiazepinas son un grupo de drogas que se caracterizan por producir ansiolisis , amnesia anterógrada , hipnosis y tener efectos anticonvulsivantes En este grupo cabe resaltar el diazepam , lorazepam y el midazolam siendo éste último el que a ganado gran importancia en los últimos años especialmente para sedaciones de corto y mediano plazo bajo infusión continua El midazolam es una droga lipofílica de relativa rápida acción que

En la parte psicológica además de la patología que condicionó su estancia en terapia intensiva hay otros factores que pueden incrementar la ansiedad de estos pacientes como el entorno que los rodea , la problemática familiar ,el contacto frío y distante con el personal de la unidad , la ventilación mecánica considerada como uno de los factores mas estresantes con una morbilidad de hasta el 50% , el temor de posibles fallos mecánicos del aparato o su desconexión , alteraciones en el ciclo sueño – vigilia , desorientación , desconocimiento de su futuro , generando que los pacientes recuerden esta experiencia en forma poco placentera , alucinaciones , pesadillas de muerte inminente frecuentes ,pánico ,delirio , reacciones psicóticas catalogándose como un **Desorden de Estrés Post Traumático (PTSD)** el cual ha sido identificado entre el 4 a 15 % de los sobrevivientes (2-18)

SEDACION EN TERAPIA INTENSIVA.

Existen diversas drogas que son utilizadas para proporcionar sedación en terapia intensiva sin embargo hasta el momento no hay ninguna que cumpla todos los requisitos para ser considerada la droga ideal como es el ser de fácil administración , rápida distribución , que produzca efectos casi inmediatos , fácil control , que no dependa de ningún órgano para su metabolismo , que su eliminación sea rápida , que no produzca efectos colaterales y que sea económica Las drogas mas utilizadas actualmente son las benzodiazepinas , opioides , propofol y recientemente los alfa 2 agonistas (3)

Las benzodiazepinas son un grupo de drogas que se caracterizan por producir ansiolisis , amnesia anterógrada , hipnosis y tener efectos anticonvulsivantes En este grupo cabe resaltar el diazepam , lorazepam y el midazolam siendo éste último el que a ganado gran importancia en los últimos años especialmente para sedaciones de corto y mediano plazo bajo infusión continua El midazolam es una droga lipofílica de relativa rápida acción que

además de los efectos previamente mencionados también puede producir dependiendo de las dosis depresión respiratoria , vasodilatación ,hipotensión e inclusive se ha descrito depresión miocárdica transitoria los cuales son de menor intensidad cuando se administra en forma de infusión continua Su mecanismo de acción es mediante la activación de los receptores del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma aminobutyrico (GABA) facilitando un flujo continuo de cloro al interior de la neurona hiperpolarizandola Se une a las proteínas plasmáticas en un 98% Su metabolismo se realiza en el hígado generándose un metabolito activo , el hydroxymidazolam que tiene un quinto de potencia en relación a la droga madre En aquellos pacientes en estado de choque o con historia de insuficiencia hepática es esperable una prolongación de su eliminación y de sus efectos La eliminación por vía renal es mínima Su depuración también se puede alterar cuando interactúa con medicamentos como calcio-antagonistas , antimicóticos , macrólidos y cimetidina Es importante mencionar que aunque es una droga que cumple con varios requisitos de droga ideal ,no es menos cierto que después de una infusión continua por más de 48 horas su acumulación puede llegar a ser importante condicionando retraso en el despertar de los pacientes, mayor tiempo de intubación y complicaciones asociadas , progresión ventilatoria prolongada y consecuentemente mayores costos

El propofol es un agente anestésico frecuentemente utilizado para sedación siendo autorizado su uso para terapia intensiva en 1993 por la FDA Farmacológicamente es un alquifeno que al igual que las benzodiazepinas activa el receptor GABA produciendo depresión del sistema nervioso central Es muy lipofílico con lo que la difusión hacia el encéfalo y otros tejidos es muy rápida comenzando su efecto entre 20 a 80 segundos después de su administración Se une a las proteínas en un 98% Su metabolismo es por glucorono-conjugación que se realiza a nivel hepático generando metabolitos inactivos que

se eliminan en forma rápida por vía renal, sin embargo no se descarta también un metabolismo extrahepático a nivel plasmático

El tiempo medio de contexto sensitivo que no es otra cosa que el tiempo que transcurre desde que se cierra una infusión hasta que los niveles plasmáticos de la droga se disminuyen en un 50% es de aproximadamente 25 minutos y esto se observa sin importar el tiempo que haya durado la infusión, lo que la hace una droga atractiva para los pacientes de terapia intensiva, sin embargo entre sus principales inconvenientes son la producción de vasodilatación, hipotensión arterial y dependiendo de las dosis se ha descrito depresión miocárdica con una disminución del gasto cardiaco mayor del 30% que en pacientes en estado crítico puede ser contraproducente

Cabe mencionar además que tanto el midazolam como el propofol por el hecho de tener gran unión con las proteínas plasmáticas es esperable observar un incremento de su efecto especialmente en pacientes hipoproteinélicos (3,4,5,6)

ANESTESICOS INHALATORIOS .

En un principio los anestésicos inhalatorios podrían tratarse de fármacos ideales para sedación en terapia intensiva debido a su vía de administración, rapidez de acción y eliminación sin embargo son pocas las referencias descritas y hoy en día su utilización es escasa

El descubrimiento de las propiedades anestésicas de los gases data desde el año de 1840 con la utilización del ether y el cloroformo sin embargo no es hasta 1950 cuando empieza el verdadero desarrollo de estos. A partir de ese año se han desarrollado diversos agentes anestésicos inhalatorios como el fluroxene, metoxyflurane, halothane, enflurane, isoflurane, siendo en los últimos años el desflurane y sevoflurane y que si bien es cierto

se eliminan en forma rápida por vía renal, sin embargo no se descarta también un metabolismo extrahepático a nivel plasmático

El tiempo medio de contexto sensitivo que no es otra cosa que el tiempo que transcurre desde que se cierra una infusión hasta que los niveles plasmáticos de la droga se disminuyen en un 50% es de aproximadamente 25 minutos y esto se observa sin importar el tiempo que haya durado la infusión, lo que la hace una droga atractiva para los pacientes de terapia intensiva, sin embargo entre sus principales inconvenientes son la producción de vasodilatación, hipotensión arterial y dependiendo de las dosis se ha descrito depresión miocárdica con una disminución del gasto cardiaco mayor del 30% que en pacientes en estado crítico puede ser contraproducente

Cabe mencionar además que tanto el midazolam como el propofol por el hecho de tener gran unión con las proteínas plasmáticas es esperable observar un incremento de su efecto especialmente en pacientes hipoproteinélicos (3,4,5,6)

ANESTESICOS INHALATORIOS .

En un principio los anestésicos inhalatorios podrían tratarse de fármacos ideales para sedación en terapia intensiva debido a su vía de administración, rapidez de acción y eliminación sin embargo son pocas las referencias descritas y hoy en día su utilización es escasa

El descubrimiento de las propiedades anestésicas de los gases data desde el año de 1840 con la utilización del ether y el cloroformo sin embargo no es hasta 1950 cuando empieza el verdadero desarrollo de estos. A partir de ese año se han desarrollado diversos agentes anestésicos inhalatorios como el fluroxene, metoxyflurane, halothane, enflurane, isoflurane, siendo en los últimos años el desflurane y sevoflurane y que si bien es cierto

se parecen unos con otros, son pequeñas modificaciones en su estructura química las que producen grandes cambios en lo que respecta a su velocidad de acción y eliminación, a su metabolismo y especialmente a sus efectos colaterales de los cuales dependiendo del anestésico inhalatorio, de las dosis y del tiempo de administración se han descrito hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, hipertermia maligna, sensibilidad a catecolaminas, incremento en la presión intracraneal, depresión miocárdica, alteraciones en la vasoconstricción pulmonar hipóxica, liberación de catecolaminas etc (16)

GENERALIDADES.

Como todo gas, los anestésicos inhalatorios están compuestos de millones de partículas que están chocando entre sí generando presión, temperatura y ocupando un volumen, igualmente el desplazamiento de un gas siempre será de un lugar de mayor concentración a otro de menor concentración y tienen la capacidad de disolverse en líquidos, aplicándose sobre ellos todas las leyes de los gases

La farmacocinética de los anestésicos inhalatorios halogenados incluye su desplazamiento desde los alveolos hasta la circulación capilar pulmonar, su distribución en los diversos tejidos, su metabolismo y finalmente su eliminación por vía pulmonar

El estado físico inicial es líquido siendo necesario colocarlos en una cámara conocida como vaporizador, que generalmente va conectado a la rama inspiratoria de una máquina de anestesia o ventilador mecánico y que su función es la de facilitar la transformación de la fase líquida a la fase gaseosa del anestésico. Al agregarse un flujo de gas fresco como aire u oxígeno que atraviese éste vaporizador va a empujar la mezcla (gas fresco + anestésico) por la rama inspiratoria hacia el paciente y mediante la ventilación mecánica se desplazará por el sistema respiratorio hasta llegar al alveolo (15,16)

Existen diversos factores que incrementan o reducen la capacidad del gas de atravesar las diversas membranas del organismo hasta llegar a su objetivo final que en éste caso es el encéfalo. Los factores son: La solubilidad, el gasto cardiaco y el gradiente de concentración entre uno y otro lado de una membrana. Específicamente hablando de la membrana alveolo-capilar, la solubilidad que tenga el anestésico para atravesar ésta membrana y disolverse en la sangre se llama coeficiente de partición o de solubilidad siendo la meta final alcanzar un equilibrio de presiones en ambos lados de la membrana. Cabe mencionar que esto también se aplica en la interfase sangre-tejido. A menor solubilidad del anestésico más rápido se alcanza este equilibrio y más rápida es su acción, a diferencia de los anestésicos que tienen gran solubilidad en donde el equilibrio entre las dos fases es lento y por ende sus efectos.

En lo que respecta a los otros dos factores, a mayor gasto cardiaco mayor será la distribución del anestésico y a mayor gradiente de concentración entre un lado y otro de la membrana mayor será la difusión del gas.

Una vez disuelto en la sangre el anestésico se distribuirá a todos los tejidos pero especialmente a los ricamente perfundidos como el encéfalo, corazón, riñón, hígado en quienes se alcanza un equilibrio entre 4 a 8 minutos después de haber iniciado su administración cuando se trata de anestésicos de baja solubilidad (10,16)

MECANISMO DE ACCION.

Hay diversas teorías que tratan de explicar el mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios sin embargo hasta la actualidad se desconoce con exactitud.

Se ha sugerido que interrumpen la actividad neuronal en regiones selectas del sistema nervioso central específicamente a nivel de la formación reticular del tallo cerebral la

cual está relacionada con el estado de alerta e inconciencia , sin embargo también se menciona su efecto a nivel de la corteza cerebral y el hipocampo Se ha descrito que los anestésicos inhalatorios prolongan el efecto del neurotransmisor inhibitorio Gammaminoibutyrico (GABA) Igualmente la transmisión tanto excitatoria como inhibitoria a nivel de la médula espinal está alterada Los anestésicos inhalatorios podrían alterar la transmisión sináptica neuronal evitando la liberación o recaptación de neurotransmisores como acetilcolina , catecolaminas , adenosina , serotonina ,Gaba (9,16)

POTENCIA ANESTESICA

En los años setentas Edmond Egner II realizó varios experimentos en donde anestesiaba a pacientes durante mas de 15 minutos con estos agentes con la finalidad de mantener una concentración alveolar constante Posteriormente eran estimulados con una incisión quirúrgica y observaba a que concentración de anestésico inhalatorio la mitad de los pacientes no se movía , lo cual lo describió como el CAM que se define como la **Concentración Alveolar Mínima** de gas anestésico necesaria para que el 50% de los pacientes no se mueva ante un estímulo doloroso como una incisión quirúrgica Este sistema de medición de la potencia de un anestésico inhalatorio a gozado de mucha aceptación desde su descripción inicial siendo vigente hasta la actualidad Posterior a esto se han descrito el CAM del despertar que es la concentración alveolar mínima de anestésico necesaria para que el 50% de los pacientes no responda a las ordenes verbales y el CAM de intubación que es la concentración alveolar mínima necesaria para que el 50% de los pacientes no responda ante las maniobras de intubación endotraqueal Egner a su vez describió factores que NO modifican el CAM como lo son las alteraciones acido-básicas, cambios en la oxigenación arterial o en la presión arterial Igualmente hay

factores que SI pueden influir en el incremento o reducción del CAM como la edad , temperatura , anestésicos endovenosos , electrolitos , alcoholismo , alfa 2 agonistas

Existe una relación directamente proporcional entre la temperatura y el CAM a menor temperatura menor CAM y viceversa , la edad tiene una relación inversamente proporcional al CAM es así que mayor edad menor CAM , en la hiponatremia el CAM disminuye , no se ha evidenciado que alteraciones en potasio o magnesio haya modificaciones en el CAM En lo que respecta al calcio aunque no se ha observado que incrementos o decrementos de éste electrolítico influya en el CAM , se ha observado que los pacientes que toman calcio antagonistas el CAM se reduce , el alcoholismo incrementa el CAM y las drogas anestésicas endovenosas lo reducen (14 ,16)

UTILIDAD EN TERAPIA INTENSIVA.

Hasta la actualidad son pocos los trabajos publicados acerca de la utilización de anestésicos inhalatorios para proporcionar sedación en pacientes de Terapia Intensiva

Después de un par de publicaciones a fines de los ochentas con relativo éxito , probablemente uno de los trabajos mas serios fue el descrito por Spenser Y Willats en 1992 quienes utilizaron isoflurane en pacientes intubados en terapia intensiva por mas de 24 horas describiendo efectos muy favorables para su utilización como un despertar rápido , estado de conciencia adecuado , estabilidad hemodinámica , sin evidenciar deterioro funcional de otros órganos En 1998 Meiser y Hugler publicaron la utilidad del desflurane en pacientes de terapia intensiva con resultados similares al estudio anterior sin embargo refinieron alteraciones hemodinámicas en 2 pacientes relacionadas a taquicardia e hipertensión arterial (7 , 8)

SEVOFLURANE .

El sevoflurane (SEVORANE) es un anestésico inhalatorio halogenado desarrollado por tecnología Japonesa en la década de los ochentas siendo utilizado en gran parte en Europa pero recientemente aceptado para su utilización en los EEUU sin embargo su utilidad en terapia intensiva no ha sido descrita

Químicamente es un ether metyl isoproyl fluorinado que tiene un peso molecular de 200 , un punto de ebullición de 58.5°C , la presión de vapor es de 170 a 20°C , olor etereal , con un coeficiente de partición de 0.69 y un CAM de 2%

FARMACOCINETICA .

Una vez en el alveolo debido a su coeficiente de partición pequeño lo convierte en una droga poco soluble en sangre , por lo que alcanzan un equilibrio entre el alveolo y el capilar muy rapidamente al igual que en la interfase sangre/ tejido ricamente vascularizado (ej encéfalo) en un lapso entre 4 a 8 minutos , con los tejidos medianamente profundos (ej musculos) éste equilibrio se alcanza entre 70 a 80 minutos y con los tejidos pobremente profundos como la grasa el equilibrio se alcanza en 30 horas Su metabolismo se realiza del 1 a 5 % a nivel hepático dando origen a fluoruros inorgánicos que son eliminados por el riñón y como todo gas anestésico la vía de eliminación principal es el pulmón (10 , 16)

EFFECTOS SOBRE SISTEMAS.

Sobre el **sistema nervioso central** el sevoflurane produce un pequeño o nulo incremento en el flujo sanguíneo cerebral a concentraciones de 1.5 CAM sin embargo hay que tomar en cuenta que este pequeño incremento en un paciente que tenga edema cerebral de cualquier etiología podría ser perjudicial. No se ha evidenciado que produzca actividad eléctrica convulsiva, disminuye el consumo de oxígeno cerebral y a 2 CAM se ha descrito electroencefalograma isoelectrico (16,17). En lo que respecta a la parte **Cardiovascular** produce en forma **dosis-dependiente** disminución del gasto cardiaco secundariamente a depresión de la contractilidad miocárdica y disminución en las resistencias vasculares que condicionaria una disminución del volumen latido entre un 15 a 30 %. La disminución de la contractilidad miocárdica es explicada por una inhibición transitoria del flujo de calcio trans-sarcolémico afectando los canales de calcio tipo L y tipo I, además se ha observado una depresión en la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y a su vez una disminución del calcio almacenado por éste. Recientemente se ha evidenciado una inhibición de la bomba Na-Ca reduciendo la concentración de calcio intracelular. A nivel de la conducción se ha descrito un enlentecimiento en la frecuencia de disparo del nodo sinoauricular, de la conducción del sistema His-Purkinje y la conducción ventricular sin embargo no se ha comprobado de que estos efectos produzcan bloqueos auriculo-ventriculares. Produce reducción en las resistencias vasculares sistémicas probablemente por sus efectos sobre el calcio ya mencionados y en lo que respecta al flujo coronario se ha observado vasodilatación especialmente en las arterias de 20 a 200µm, no se ha

observado robo coronario como con el Isoflurane y disminuye el consumo de oxígeno miocárdico (11-16)

En la parte **Respiratoria** el sevoflurane es el anestésico inhalatorio menos pungente por lo que no irrita la vía aérea y por ende no favorece a la producción de moco Produce depresión respiratoria secundaria a sus efectos sobre el centro respiratorio a nivel de la médula Produce broncodilatación importante por un efecto depresor directo disminuyendo el calcio intracelular del lecho muscular de la vía aérea siendo recomendado como una droga efectiva para el tratamiento de status asmáticos Se ha observado un efecto aditivo o sinérgico cuando se los asocia con beta 2 agonistas En lo que respecta a su efecto sobre la actividad ciliar hasta la actualidad no ha sido por completo dilucidado El sevoflurane puede disminuir la frecuencia de la depuración de moco debido a una depresión en la actividad ciliar hasta en un 30% sin embargo esto es dosis-dependiente Se ha observado que a 1.5 CAM no hay cambios en la velocidad del moco En lo que respecta a la resistencia vascular pulmonar ha habido resultados contradictorios Desde los estudios iniciales con Halotane que refieren una disminución de la vasoconstricción pulmonar hipóxica en un 50% a 0.6 CAM que sería perjudicial en pacientes que tengan alteraciones ventilación-perfusión Sin embargo posteriores estudios han descrito especialmente con los anestésicos inhalatorios recientes un mínimo o nulo efecto sobre la vasculatura pulmonar Benumof a fines de los ochentas estudió los efectos de los anestésicos inhalatorios en pacientes sometidos a toracotomía y que requirieron ventilación de un solo pulmón en donde se observó un mínimo deterioro en la oxigenación

demostrando convincentemente la seguridad de los anestésicos inhalatorios y los mínimos efectos sobre la vasoconstricción pulmonar hipóxica

Por otro lado en aquellos pacientes que tienen una alteración ventilación-perfusión establecida se ha observado una inducción anestésica lenta especialmente cuando se utilizan anestésicos de baja solubilidad como lo es el sevoflurane (12,16) En lo que respecta a la **función renal** , pese a que se ha descrito que sus metabolitos fluoruros inorgánicos se han relacionado con nefropatía no se ha podido demostrar que el sevoflurane deteriore la función renal Existen reportes aislados que refieren un deterioro en la capacidad del riñón para concentrar la orina sin embargo grandes series que inclusive incluyeron pacientes con cierto grado de deterioro renal no han podido demostrar que la administración del sevoflurane genere deterioro en la función renal En lo que respecta a la **función hepática** , estudios realizados en la década de los setentas habían demostrado que cuando el Halotane se metabolizaba en el hígado se producían metabolitos que actuaban como antígenos, por lo que el organismo generaba anticuerpos contra estos antígenos lesionando directamente las proteínas microsomales de los hepatocitos Este efectos también se ha observado pero en menor proporción con los otros gases anestésicos ,sin embargo con el sevoflurane se ha comprobado que no genera la producción de estos antígenos por lo que es improbable que produzca hepatotoxicidad (13,16)

JUSTIFICACIÓN.

Todo paciente que ingresa a terapia intensiva con asistencia mecánica ventilatoria requiere de sedación para poder interactuar adecuadamente con el ventilador. Durante los últimos años se han desarrollado varias drogas endovenosas para poder alcanzar este objetivo, lo cual se ha logrado con relativo éxito sin embargo no es menos cierto que un paciente en estado crítico con frecuencia presenta disfunción de uno o varios órganos además de estados nutricionales deplorables que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de estas drogas pudiendo ocasionar efectos poco predecibles e incluso contraproducentes.

El sevoflurane no cumple todos los requisitos de una droga ideal sin embargo el hecho de que prácticamente no necesita un órgano para su metabolismo, que se puede titular fácilmente, que su eliminación es muy rápida y que dependiendo de las dosis puede ofrecer estabilidad cardiopulmonar la convierten en una droga a tener en consideración en cuanto a sedación de pacientes de terapia intensiva se refiere.

OBJETIVOS .

La búsqueda incesante de nuevas alternativas farmacológicas que nos permita brindar sedación a nuestros pacientes de Terapia Intensiva especialmente en una forma segura aun continua

La droga ideal para sedación no existe sin embargo los anestésicos inhalatorios especialmente los de última generación se aproximan mucho a este concepto El sevoflurane ha sido utilizado ampliamente en anestesiología en forma exitosa para procedimientos diversos sin embargo su utilidad en terapia intensiva se desconoce

El objetivo de éste trabajo es poder comprobar la utilidad del sevoflurane en pacientes en estado crítico que se encuentran en terapia intensiva bajo ventilación mecánica que requieran sedación mayor de 24 horas

MATERIALES Y METODOS.

Se realizó estudio prospectivo longitudinal descriptivo entre los meses de enero y agosto del 2002 en la Unidad de Terapia Intensiva "Dr Mario Shapiro" del Hospital ABC de la Ciudad de México

Se incluyeron aquellos pacientes que requirieran apoyo mecánico ventilatorio durante mas de 24 horas Se excluyeron aquellos pacientes con patología intracraneal o que fallecieran durante las primeras 24 horas de su ingreso Todos los pacientes recibieron asistencia mecánica ventilatoria con ventilador Puritan-Bennett 7200 con parámetros para mantener intercambio gaseoso dentro de rangos fisiológicos dependiendo de la patología del paciente Se registró el motivo de ingreso a terapia intensiva , el grado de severidad de su cuadro mediante la Simplified acute physiology score (SAPS) y datos demográficos

En lo que respecta a la sedación ,a todos los pacientes se les administró una infusión de fentanil a 2ug/kg/h para control del dolor Se colocó un flujo colateral de 1 litro de oxígeno que pasaba a través del vaporizador de sevoflurane y posteriormente la mezcla era conducida hasta una válvula unidireccional que se colocaba en la rama inspiratoria del ventilador Se midió con un analizador de gases a nivel de la Y del circuito ventilatorio cual es la diferencia en la FIO₂ aportada por el ventilador y al agregársele el flujo de oxígeno colateral , además de observar que tanta modificación hubo en el volumen corriente inhalado / exhalado y en la presión pico antes y después de instalado éste sistema A nivel de la válvula de escape del ventilador se conectó un circuito que sale al medio ambiente para evitar la contaminación del anestésico residual espiratorio

Se mantuvo concentraciones de sevoflurane lo suficientemente adecuadas para tratar de mantener nivel de sedación optima. Estas concentraciones fueron corroboradas en la rama inspiratoria con monitor Datex-Ohmeda. Las concentraciones se registraron cada 8 horas. El nivel de sedación se valoró utilizando la escala de Ramsey-Hunt que consta de 6 niveles los cuales son nivel 1 paciente despierto agitado, ansioso, nivel 2 paciente despierto tranquilo, orientado y cooperador, nivel 3 somnoliento que solo responde a órdenes, nivel 4 paciente dormido que responde rápidamente a estímulos, nivel 5 paciente dormido que responde lentamente a estímulos, paciente dormido que no responde a estímulos. Los pacientes que se encuentran entre los niveles 2 a 4 se consideran grados de sedación adecuada, los que están entre los niveles 5 a 6 se considera grados de sedación excesiva. Se registró el tiempo desde el inicio de la sedación hasta su suspensión, se registró el tiempo de recuperación que se definió como el tiempo transcurrido desde que se cierra el gas anestésico hasta la apertura ocular y obedecer ordenes sencillas (apretón de mano). En lo que respecta al monitoreo cardiopulmonar se registró presión arterial media cada 8 horas y en aquellos pacientes que tuvieron monitoreo hemodinámico invasivo con cateter de flotación pulmonar se registraron los índices cardiaco y de resistencias vasculares sistémicas cada 8 horas, se registró cortocircuitos (QS/QT), saturación de oxígeno, relación PaO₂/FIO₂ cada 24 horas. En la parte bioquímica se registró BUN, creatinina, enzimas hepáticas antes y después de suspender el sevoflurane, se cuantificó volúmenes urinarios diarios.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes de los cuales 9 hombres (60%) y 6 mujeres (40%), edad 58 ± 19 años, peso 72 ± 18 Kg, SAPS 15.7 ± 3 . Los diagnósticos de ingreso en la tabla 1. El incremento de la FIO_2 con el flujo extra de 1 litro de oxígeno fue de 4% y las modificaciones tanto en los volúmenes como en la presión pico no fueron significativas (menos del 4%). El rango de la concentración de sevoflurane utilizada osciló entre 0.20 a 3% y la mediana de la escala de Ramsey-Hunt fue de 5 (gráfico 1). El tiempo transcurrido desde la suspensión de la sedación hasta la apertura ocular y respuesta sencilla fue de 15.4 ± 16 minutos y el tiempo de sedación fue de 3.2 ± 1 días (Tabla 2). No se observó mayor deterioro respiratorio después del inicio de sevoflurane corroborados por la disminución en los QS/QI e incremento en la relación PaO_2/FIO_2 . 24 horas después del inicio del anestésico sin mayor incremento en el PEEP. En la gráfica 3 se observa un incremento del PEEP al 5to día, pero esto representa un solo paciente (Tabla 4). No hubo deterioro hemodinámico importante posterior al inicio de sevoflurane (gráfica 2 / tabla 3). Los volúmenes urinarios no disminuyeron a excepción de un paciente que ingresó con franco deterioro renal y que finalmente se dializó. Se observó una disminución del BUN aunque sin significancia estadística cuando se comparó antes y después de sevoflurane (36.2 ± 23.9 vs 32.13 ± 30.04). La creatinina disminuyó de 1.74 a 1.08 con una $p = 0.072$, la que no tiene significancia estadística, pero sí muestra una clara tendencia a tenerla. Las enzimas hepáticas disminuyeron aunque sin significancia estadística antes y después del sevoflurane (tabla 5, gráfica 4).

	DIAGNOSTICO	EDAD	PESO	SAPS	SEXO
Paciente 1	Sepsis sec biopsia trans-rectal	62	70	17	M
Paciente 2	Neumonía	34	85	16	M
Paciente 3	STDA sec varices esofágicas	78	80	19	M
Paciente 4	Laparotomía / bridas	19	48	12	F
Paciente 5	IRA sec a cancer de pulmón	84	80	12	M
Paciente 6	STDA sec a varices	84	70	21	F
Paciente 7	Resección tumor retroperitoneal	57	100	22	M
Paciente 8	Sepsis abdominal	74	100	17	M
Paciente 9	IRA sec a EPOC descompensado	74	55	12	F
Paciente 10	Neumonía	85	80	15	M
Paciente 11	Laparotomía sec a cancer de colon	59	50	13	F
Paciente 12	Neumonía	50	60	13	M
Paciente 13	IRA sec a embolia grasa	52	52	11	F
Paciente 14	Herida por arma de fuego/maxilar	29	90	18	M
Paciente 15	Laparotomía / isquemia intestinal	64	60	16	F
Promedio		58	72	15.7	
DS		± 19	± 18	± 3	

Tabla 1

	Despertar	Días de sedación
Paciente 1	10 min	4 días
Paciente 2	10 min	3 días
Paciente 3	45 min	4 días
Paciente 4	5 min	2 Días
Paciente 5	3 min	2 Días
Paciente 6	20 min	3 Días
Paciente 7	10 min	3 Días
Paciente 8	15 min	6 Días
Paciente 9	10 min	2 Días
Paciente 10	60 min	4 Días
Paciente 11	5 min	2 Días
Paciente 12	20 min	3 Días
Paciente 13	3 min	4 Días
Paciente 14	5 min	3 Días
Paciente 15	10 min	3 Días
PROMEDIO ± DS	15.4 ±16	3.2 ±1

Tabla 2

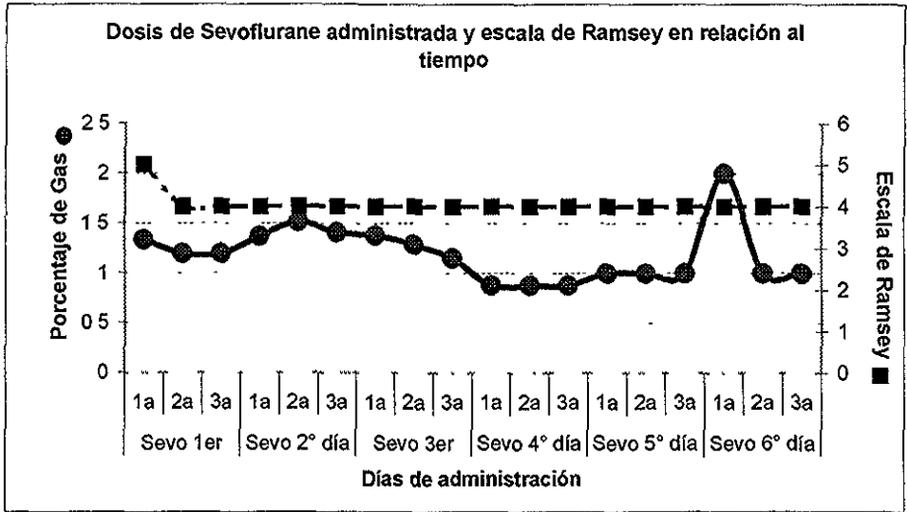


Gráfico 1.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	
TAM	80 ±3	83 ±2	82 ±2	81± 4	86± 6	81 ±2	P = NS
IC	3 7± 0 2	3 6± 0 2	3 7± 0 2	3 7± 0 3	3 7 ±0 5		P = NS
IRVS	1505± 147	1542± 126	1614 ±111	1542± 192	1426± 221		P = NS

Tabla 3 Relación tensión arterial media , índice cardiaco e índice de resistencias con tiempo, no se encontraron diferencias estocásticas comparando las cifras de inicio con las obtenidas en los días posteriores

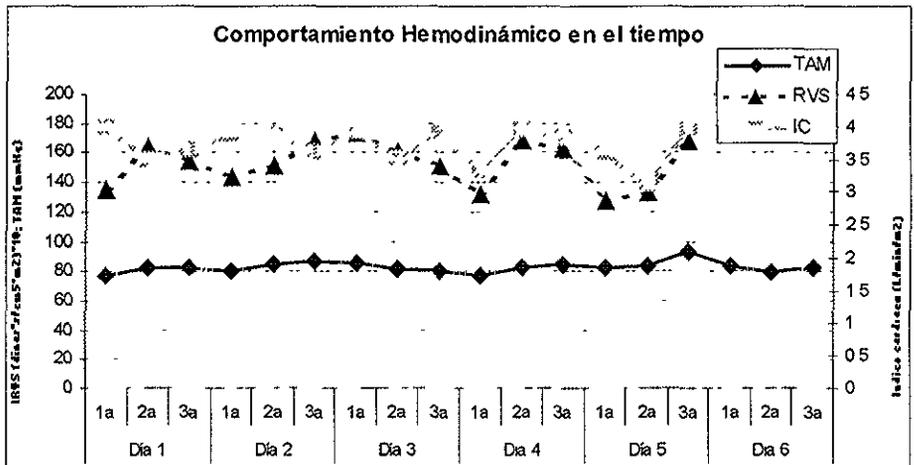


Gráfico 2.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
PaO₂/FIO₂	160± 75	224± 71	235± 36	242 ±54	240	249
QS/QT	27± 6	21± 8	20 ±5	18 ±6	20	18
PEEP	10± 5	9.8 ± 4	9.3± 4	10.2± 5	15	11

Tabla4 Relación PaO₂/FIO₂ ,QS/QT , PEEP con tiempo.

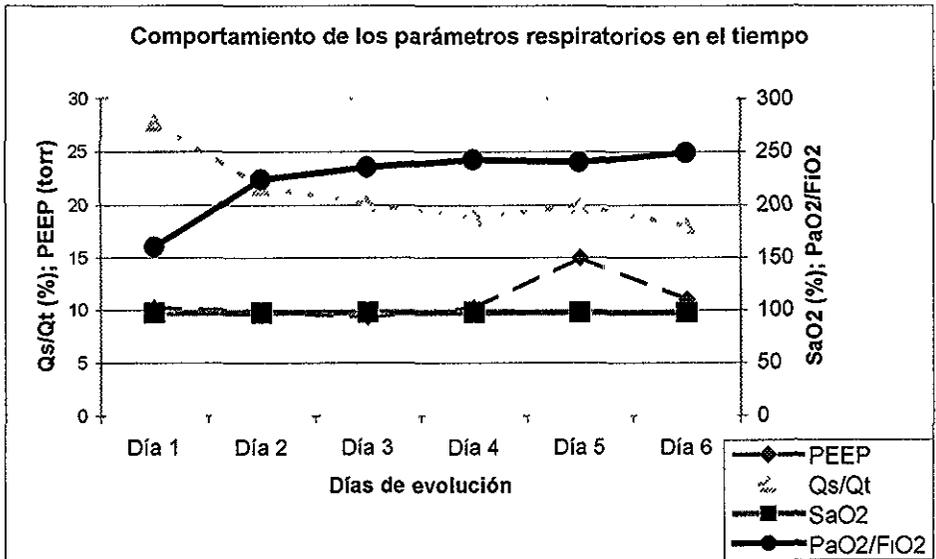


Gráfico 3.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Diuresis/ml	3538± 1885	3989± 1723	3810± 1533	4200 ±2048	4270 ±1000	4230± 1000

Tabla 5. Relación volumen urinario /días

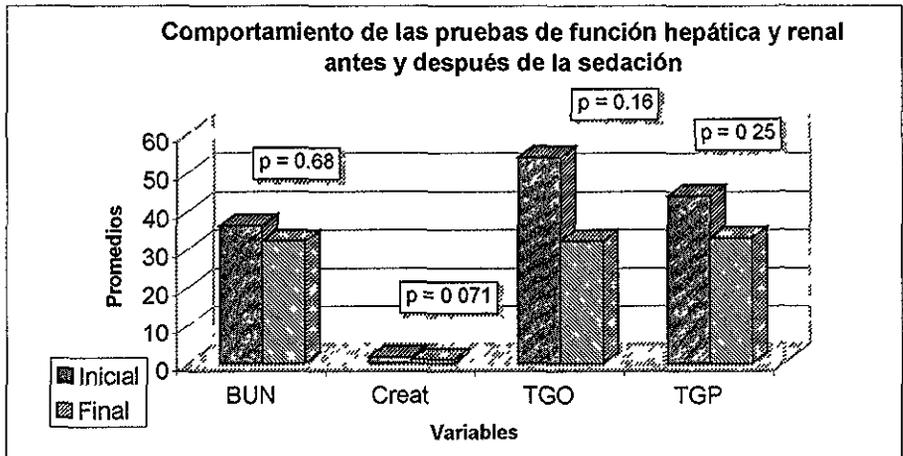


Gráfico 4

**TESIS CON
 'ILLA DE ORIGEN**

DISCUSIÓN.

El sevoflurane es un anestésico inhalatorio que tiene características muy atractivas para su utilización en sedación de mediano plazo (1 a 3 días) en terapia intensiva. Su fácil administración, rapidez de acción, mínimo metabolismo y rápida eliminación lo confirman. La tendencia actual va dirigida a mantener pacientes en escala de Ramsey-Hunt de 4, es decir pacientes que aunque están dormidos se despierten fácilmente ante un estímulo, de tal manera que la valoración clínica sea más objetiva. Esto es factible de realizar con una droga de fácil titulación que sin suspenderla totalmente permite mantener pacientes relativamente despiertos y obedeciendo ordenes pudiendo dormirlos nuevamente en una forma rápida cuando se requiera. El hecho de poder despertarlos en relativo corto tiempo también es favorable especialmente cuando se requiere progresarlos de la asistencia mecánica ventilatoria y deseamos que el paciente forme parte activa en éste proceso. El poder saber si el paciente está incomodo, si tiene dolor, sed, o inclusive poder explicarle a grandes rasgos su problema tratando de brindarle tranquilidad siempre será favorable mas aún cuando la ansiedad, alucinaciones y estrés postraumáticos cada vez son mas identificados en éste tipo de pacientes. El hecho de no tener profundamente dormido a un paciente permite que éste en ocasiones pueda movilizar sus extremidades lo cual es por demás positivo sobretodo cuando las posibilidades de atrofia muscular son altas en un paciente totalmente inmóvil.

Tampoco se puede negar que existen cuadros clínicos que requieran de sedaciones profundas para mantenerlo inmóvil ya que su patología de base lo exige o cuando se requiera gran apoyo ventilatorio mecánico en donde es necesaria una perfecta interacción paciente-ventilador, o por la necesidad de posiciones que puedan ser incómodas para el

paciente pero que son necesarias como por ejemplo la posición prono, por lo que la dosificación de esta droga deberá ser individualizada para cada paciente

El hecho de no haber deteriorado mas la función respiratoria, haber conservado estabilidad hemodinámica y adecuado funcionamiento tanto renal como hepático después de varios días de apoyo con sevoflurane habla de su utilidad en estos pacientes El tener la característica de producir broncodilatación importante puede ser de gran ventaja sobretodo en pacientes intubados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o inclusive en aquellos que por el hecho de estar intubados y la acumulación de secreciones ,puedan desencadenar mayor reactividad en la vía aérea condicionando mala interacción ventilatoria y consecuentemente desaturación Fue interasante observar la disminución en el BUN y especialmente de las cifras de creatinina al compararlas antes y después de la utilización del anestésico especialmente por el hecho de que hay opiniones acerca de que si existe un deterioro en la función renal al utilizar sevoflurane mas aun cuando se trata de varios días , lo cual no se observo en este estudio Hubieron cuatro pacientes cuyo despertar fue después de 20 minutos y esto puede ser explicado por varias razones entre los cuales el hecho de la administración de fentanil para manejo del dolor y que al administrarlo después de varios días su acumulación y lenta eliminación podría explicar este retraso, otra opción es el hecho de la acumulación del anestésico inhalatorio en el tejido graso después de mas de 24 horas de su utilización en donde su eliminación será igualmente lenta, sin embargo pese a ello todos los pacientes tenían apertura ocular, respondían a ordenes sencillas en el transcurso de la primera hora después de suspender la sedación, lo que no sucede con el uso de midazolam después de varios días de infusión como se ha descrito en estudios anteriores También se observaron pacientes que requirieron mayores dosis de gas anestésico y que igualmente puede ser explicado por diversos factores desde tabaquismo

intenso previo, alteraciones ventilación / perfusión como se observó en prácticamente todos los pacientes, hubo un paciente que tenía antecedentes de quimioterapia para Cáncer de pulmón en donde la actividad del citocromo P-450 a nivel hepático pudiese ser intensa con una mayor depuración del anestésico condicionando mayor requerimiento de este. Otro factor que puede haber condicionado mayor requerimiento anestésico es el incremento en la temperatura. Otro aspecto interesante es el hecho de que hubieron pacientes quienes necesitaron concentraciones de sevoflurane mayores de su CAM normal (2%) por varias horas probablemente por factores ya mencionados anteriormente sin observar efectos deletéreos posteriores. Finalmente el efecto del sevoflurane en pacientes de terapia intensiva pudo ser predecible en la gran mayoría de ocasiones con efectos más beneficiosos que perjudiciales.

CONCLUSIONES.

La búsqueda incesante de la droga ideal para sedación de pacientes en terapia intensiva que requieran ventilación mecánica aun continua, sin embargo por las características ya mencionadas del sevoflurane y los resultados obtenidos la convierte en una droga que se aproxima a éste concepto. El futuro de su utilización en estos pacientes va a depender de la realización de más estudios no solo ampliando su uso para pacientes que requieran sedación de largo plazo (mayor de 3 días) o con otras patologías sino también comparar sus efectos con fármacos endovenosos como midazolam o propofol que son ampliamente utilizados y aceptados por la FDA pero sobretodo aunque no menos importante valorar los costos de su utilización.

intenso previo, alteraciones ventilación / perfusión como se observó en prácticamente todos los pacientes, hubo un paciente que tenía antecedentes de quimioterapia para Cáncer de pulmón en donde la actividad del citocromo P-450 a nivel hepático pudiese ser intensa con una mayor depuración del anestésico condicionando mayor requerimiento de este. Otro factor que puede haber condicionado mayor requerimiento anestésico es el incremento en la temperatura. Otro aspecto interesante es el hecho de que hubieron pacientes quienes necesitaron concentraciones de sevoflurane mayores de su CAM normal (2%) por varias horas probablemente por factores ya mencionados anteriormente sin observar efectos deletéreos posteriores. Finalmente el efecto del sevoflurane en pacientes de terapia intensiva pudo ser predecible en la gran mayoría de ocasiones con efectos más beneficiosos que perjudiciales.

CONCLUSIONES.

La búsqueda incesante de la droga ideal para sedación de pacientes en terapia intensiva que requieran ventilación mecánica aun continua, sin embargo por las características ya mencionadas del sevoflurane y los resultados obtenidos la convierte en una droga que se aproxima a éste concepto. El futuro de su utilización en estos pacientes va a depender de la realización de más estudios no solo ampliando su uso para pacientes que requieran sedación de largo plazo (mayor de 3 días) o con otras patologías sino también comparar sus efectos con fármacos endovenosos como midazolam o propofol que son ampliamente utilizados y aceptados por la FDA pero sobretodo aunque no menos importante valorar los costos de su utilización.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Paul Marino Analgesia y sedación El libro de la UCI de Paul Marino ,2 ed Williams & Wilkins , 1998 , 127-148
- 2) Judith Jacobi , Gilles Fraser , Doglas Coursin Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult Critical Care Medicine 2002 vol 30 , n 1,119-141
- 3) Young Christopher ,Knudsen Nancy, Hilton Andrew Sedation in the intensive care unit Critical Care Medicine 2000 vol 28 , n 3 , 854-866
- 4) Rafael Barrientos , Carmen Morales ,Alicia Robas Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol Impact on weaning and costs Critical care Medicine 1997 vol 25 , n 1
- 5) Gomar Sancho Benzodicepinas y anestesia intravenosa En Anestesia Intravenosa de Ma Sol Carrasco Jiménez 1 era edición Editorial Auroch 2000 137-164
- 6) Fuentes Rodríguez Propofol en anestesia intravenosa En Anestesia Intravenosa de Ma Sol Carrasco Jiménez 1 era edición Editorial Auroch 2000 255-280
- 7) E M Spencer , S M Willatts Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit, efficacy and safety Intensive Care Medicine 1992 ,n 18 ,415-421
- 8) Andreas Meiser ,Peter Hugler,Clemens Sirtl Desflurane for sedation of ventilated patients Abstracts of scientific papers presented at the American Society of Critical Care Anesthesiologists September 1998
- 9) Donald Koblun Inhaled anesthetics and mechanisms of action En Anesthesia Miller, Chapter 3 fifth edition 2000 48 -73

- 10) Edmond Eger Uptake and distribution of inhaled anesthetics En Anesthesia Miller ,Chapter 4 Fifth edition 2000 74-95
- 11) Paul Pagel ,Neil Farber ,David Warltier Cardiovascular Pharmacology En Anesthesia Miller,Chapter 5 A Fifth edition 2000 96-124
- 12) Neil Farber ,Paul Pagel ,David Warltier Pulmonary Pharmacology En Anesthesia Miller ,Chapter 5 B Fifth edition 2000, 125-145
- 13) Jeffrey Baden ,Susan Rice Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics En Anesthesia Miller,Chapter 6 Fifth edition 2000, 147-173
- 14) Edmond Eger El CAM En Absorción y acción de los anestésicos Edmond Eger Capítulo 1 Salvat editores ,1974 , 1 -14
- 15) James Eisenkraft Anesthesia delivery system En Principles and Practice of Anesthesiology Longnecker, Chapter 48 Second edition 1998 , 1001-1064
- 16) Robert Stoelting Inhaled Anesthetics En Pharmacology and Physiology in anesthetic practice Stoelting,Chapter 2 Third edition 1999,36-76
- 17) Susan Black Cerebral blood flow and metabolism En Clinical Neuroanesthesia Cucchiara Chapter 1 Second edition 1998, 1-40
- 18) Martín Santos ,Río Gallegos Sedación y analgesia en el paciente con ventilación mecánica En avances en medicina intensiva Capítulo 7,1999,121-138

ESTO ES UN DOCUMENTO DE LA BIBLIOTECA DE LA UNIVERSIDAD DE VALPARAISO