



## Controlador de asa abierta para sevofluorano con flujos mínimos guiado por entropía

Dr. César Augusto Candia-Arana\*

\* Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena, España.

### UTILIZACIÓN DE FLUJOS BAJOS Y MÍNIMOS DE GAS FRESCO

A pesar que el 90% de los anestesiólogos emplean flujos de gas fresco (FGF) de 2-5 L/min, el uso de flujos bajos (0.5-1 L/min) y flujos mínimos (0.25-0.5 L/min) no se ha popularizado<sup>(1)</sup>. Desde la década de los 90 utilizamos agentes halogenados menos solubles y disponemos de estaciones de trabajo con sistemas de monitorización altamente confiables, que nos permiten conocer instantáneamente la concentración de gases en el circuito. Reducir el flujo de gas fresco a 0.5-1 L/min, tiene importantes ventajas; evita la necesidad del humidificador en el circuito, eleva la temperatura del gas inspirado, facilita la comprensión de la farmacocinética de los halogenados, produce menor contaminación ambiental y menor riesgo ocupacional y reduce en un 75-25% el costo de los inhalatorios empleados. La acumulación de pequeñas cantidades de metano, acetona y monóxido de carbono son de poco interés clínico<sup>(2)</sup>. Debemos evitar la anestesia con flujos bajos en pacientes con elevada producción de metano como en presencia de *obstrucción intestinal*, elevados niveles de acetona en *pacientes deshidratados o diabéticos descompensados* y pacientes con riesgo de acumulación de monóxido como los *fumadores crónicos*<sup>(3)</sup>.

Varias son las dificultades que impiden utilizar la reducción del FGF, en primer lugar aunque la clasificación de Baxter y Simionescu (Tabla I) es clara, precisa y asume las demandas metabólicas de oxígeno del paciente adulto, muchos anestesiólogos durante su práctica diaria consideran como bajo flujo el empleo de mezclas de gases con 2-3 L/min. Por otro lado al administrar flujos bajos con vaporizador, tropiezan con la poca concordancia entre la *concentración anestésica seleccionada en el vaporizador* ( $F_d$ ) y la *concentración inspirada* ( $C_{Insp}$ ) por el paciente, a esto se suma el incremento de la *constante de tiempo del circuito*,

por el empleo del flujo bajo o mínimo, que hace más difícil los cambios rápidos de concentración inspirada; esto se ha solucionado con el empleo de técnicas mixtas, por ejemplo para el sevofluorano iniciamos su administración con FGF de 4.5 litros y a medida que los órganos ricamente vascularizados se saturan y la diferencia entre la  $C_{Insp}$  y la Concentración espirada ( $C_{esp}$ ) deseada se estrecha a 0.2-0.3% V/V o el cociente  $C_{esp}/C_{Insp} = 0.8$ ; podemos entonces reducir el flujo a 0.5-1 L/min. Estos parámetros se corresponden con el equilibrio alcanzado en la curva  $F_A/F_i$  vs Tiempo, del sevofluorano.

Una forma de mantener un FGF bajo o mínimo desde el inicio de la anestesia es emplear la inyección del halogenado en el circuito, mediante la administración clásica de bolos guiados por el modelo de la raíz cuadrada<sup>(4)</sup>, o empleando la infusión continua con jeringa infusora en una de las ramas del circuito. Desde 1991<sup>(5)</sup> está descrita la inyección continua del isofluorano basada en el modelo de Lowe, utilizando la inyección manual, continua, escalonada a intervalos de tiempo, que evitaba la administración clásica con bolos y cronómetro, situación que producía picos y valles en las concentraciones medidas.

También la inyección de sevofluorano líquido se ha efectuado con el objetivo de determinar y evaluar los modelos

**Tabla I.** Clasificación de flujos de gas fresco.

Flujo metabólico	< 0.25	L/min
Flujos mínimos	0.25 – 0.5	L/min
Flujos bajos	0.5 - 1	L/min
Flujos medios	1 - 2	L/min
Flujos altos	2 - 4	L/min
Flujos muy altos	4 - 6	L/min

Baker AB. Anaesth Intensive Care 1994;22:341-2.

farmacocinéticos de captación en circuito cerrado<sup>(6,7)</sup>. En forma similar la inyección de sevofluorano se ha realizado con el dispositivo AnaConDa®, empleado para sedaciones en UCI, evitando el uso del vaporizador y con un ahorro del agente anestésico similar al empleo de una técnica de flujos medios (flujo de gas fresco, FGF < 1.5 L/min).<sup>(8)</sup>

### **EMPLEO DE CONTROLADORES PARA LA INYECCIÓN DEL HALOGENADO**

Con el advenimiento de los microprocesadores, se desarrollan los controladores. Un controlador es un dispositivo que compara y regula una variable, con la información proveniente de una señal, la variable controlada se mantiene entre los límites definidos, ya sea por retroalimentación manual realizada por el anestesiólogo (*controlador de asa abierta*) o en forma automática por el software (*controlador de asa cerrada*) como lo hacen las estaciones PHISIOFLEX y ZEUS; éstas utilizan la retroalimentación automática para mantener constante la *C esp programada*. Su alto costo y el desconocimiento de sus bondades no han incrementado su uso<sup>(9)</sup>.

Los controladores de asa abierta son ampliamente conocidos en nuestra práctica diaria, son los dispositivos TCI para propofol, remifentanilo y sufentanilo, basan su funcionamiento en aplicar modelos farmacocinéticos para alcanzar una concentración teórica en el plasma o en el sitio efecto, por el momento no disponemos en nuestro ejercicio clínico de mediciones de concentraciones plasmáticas. Por el contrario para la implementación de un *dispositivo TCI para halogenados* si poseemos analizadores de gases subutilizados que nos permiten con seguridad inyectar el anestésico en el circuito.

En el 2001 evaluamos un controlador de asa abierta para sevofluorano basado en el modelo de la raíz cuadrada sin administración de bolos, el software controla la jeringa en forma variable segundo a segundo. Derivando la velocidad de infusión de la ecuación de captación acumulada. Al determinar el *error predictivo* o de desempeño de este modelo, observamos una sobre predicción inicial del 10% (IC 4-17%) y a partir del minuto 40 al 60 una baja predicción del -5.6 al -15%, que nos obligaba incrementar la *C esp Calculada* o mantener constante la velocidad de infusión del líquido volátil, esto nos permitió simplificar la anestesia con flujos metabólicos al eliminar el uso del cronómetro y consideramos evaluar nuevos modelos de captación<sup>(10)</sup>.

### **ADMINISTRACIÓN GUIADA POR INDICADORES DE PROFUNDIDAD ANESTÉSICA**

Durante el uso de técnicas de flujos bajos-mínimos, empleamos la reinhalación y aportamos tan sólo la dosis suficiente

y necesaria para mantener el plano anestésico; las dosis administradas al circuito respiratorio por el vaporizador o mediante la inyección del halogenado, pueden llegar a niveles críticos; por lo tanto éstas serán más seguras si además de las consideraciones farmacocinéticas y la compensación de fugas, utilizamos un indicador del efecto cerebral como la ENTROPIA o el BIS, para guiar la administración del halogenado. Moller y Rampil<sup>(11)</sup> han encontrado en voluntarios sedados una buena correlación entre la *entropía de estado (SE)* y la *entropía de respuesta (RE)* del 0.85 y 0.96 tanto para el recuerdo de palabras y la respuesta motora al comando verbal, por lo tanto consideran que el uso de la monitorización de la profundidad anestésica puede evitar el recuerdo intraoperatorio. Aunque la *concentración inspirada de halogenado* se ha empleado como indicadora de la concentración necesaria para mantener una profundidad anestésica adecuada (MAC), esta presión parcial debe estar en equilibrio en los tejidos cerebrales. El retraso para alcanzar su efecto se ha estimado con un modelo farmacocinético-farmacodinámico (PKPD) que relaciona la concentración de sevofluorano y la entropía espectral del EEG. Al determinar con incrementos graduales de la concentración de sevofluorano el nivel de entropía y en forma descendente al bajar la concentración del halogenado, se puede completar la histéresis, obteniendo una constante proporcional de equilibrio de primer orden entre el alvéolo y el sitio efecto llamada  $K_{eo}$ ; de esta se infiere el valor de  $T_{1/2} Keo = 2.4 \pm 1.5 \text{ min}^{(12)}$ . Este valor es similar al valor de la *constante de tiempo para saturar un órgano*, llamada tau ( $\tau$ ), la cual es directamente proporcional al volumen del órgano, a la solubilidad de agente en el tejido, e inversamente proporcional a la irrigación del mismo:

$$\tau_{\text{tejido}} = (V_{\text{órgano}} * \lambda_{\text{tejido / sangre}}) / Q_{\text{tejido}}$$

Calculando la *constante de tiempo del sevofluorano necesaria para saturar el cerebro* en un adulto tenemos:

$$\tau_{\text{sevofluorano-cerebro}} = (1,470 \text{ mL} * 1.7) / 1,000 \text{ mL/min} = 2.5 \text{ minutos}$$

Esto quiere decir que en 2.5 minutos ( $1\tau$ ) saturamos el 63%, en 5.0 minutos ( $2\tau$ ) el 85% y en 7.5 minutos ( $3\tau$ ) saturamos el cerebro con el 95% de la presión parcial arterial circulante constante de sevofluorano<sup>(13)</sup>.

Empleando el BIS como medición farmacodinámica se ha estimado la  $T_{1/2} K_{eo}$  del sevofluorano, para diferentes edades a los 25, 50 y 75 años siendo respectivamente **1.69, 2.1 y 2.78 min**<sup>(14)</sup>. Estos hallazgos son consistentes con el descenso en la proporción del gasto cardíaco que va a los tejidos ricamente vascularizados y al incremento de la solubilidad de los halogenados en la sangre y tejidos producido por

la edad, explicando así la lenta eliminación del halogenado y su mayor efecto a mayor edad.

Aunque el ajuste de la MAC a la edad fue planteada por Mapleson<sup>(15)</sup>, Matsuura y col<sup>(16)</sup> han determinado la MAC necesaria para mantener el paciente con un nivel de BIS menor o igual a 50 **MAC (BIS50)**, en tres grupos de edad, el valor medio con un IC 95% fue de **1.28%** (1.24-1.32) para edad menor o igual a 40 años; **0.97%** (0.89-1.05) para edad media entre 41-69 años y **0.87%** (0.84-0.90) para edad mayor o igual a 70 años.

El estudio de Soehle y col<sup>(17)</sup> encuentra que el rango terapéutico de sevofluorano que mantiene un BIS entre 40 y 60 corresponde a una concentración de 0.75-1.63 Vol. Sandin y col<sup>(18)</sup> en su estudio con voluntarios, empleando como estímulo doloroso la estimulación tetánica y la sensibilidad al frío, encuentran que a una MAC de sevofluorano y sin estímulo, el valor del BIS es bajo (26-42), este valor se incrementa con la estimulación dolorosa. Con 1.5 MAC y estimulación dolorosa el valor del BIS no se altera, estos hallazgos nos recuerdan que el BIS mide el componente hipnótico de la anestesia, mientras que el MAC es una medida de la respuesta a un estímulo nocivo.

El impacto del uso del BIS y la entropía para guiar la administración de sevofluorano ha permitido reducir en un 29% el consumo de halogenado y de opioides<sup>(19)</sup>. El uso de la entropía también ha permitido reducir el consumo de sevoflurane

empleado como agente único en artroplastía de rodilla y también el uso de antihipertensivos como coadyuvantes<sup>(20)</sup>.

En una técnica combinada con inducción con Propofol y mantenimiento con halogenados, el empleo de *entropía de estado*, lograr reducir en un 37% la dosis inicial de Propofol y disminuye la frecuencia de alteraciones hemodinámicas<sup>(21)</sup>.

Se encuentran en evaluación nuevos algoritmos como la *entropía de permutación (PE)*<sup>(22)</sup> la cual permite el análisis de series complejas de electroencefalogramas y su interacción dosis-respuesta, mejorando la correlación entre el nivel de entropía y la concentración en el sitio efecto de sevofluorano.

## CONTROLADOR PARA SEVOFLUORANO GUIADO CON ENTROPIA DE ESTADO

Recientemente validamos una nueva versión del controlador para flujos mínimos en la estación de trabajo AVANCE/5(GE Healthcare), con un modelo derivado de la captación acumulada propuesta por Hendrickx<sup>(7)</sup>. Para este nuevo controlador guiamos la inyección del halogenado con una indicador de la profundidad anestésica, *ajustando la concentración inspirada programada en la necesaria para mantener una Entropía de Estado (SE) entre 40 y 60*<sup>(23)</sup> (Figura 1).

Hendrickx determinó la *captación acumulada* de sevofluorano en circuito cerrado y la comparó con los modelos

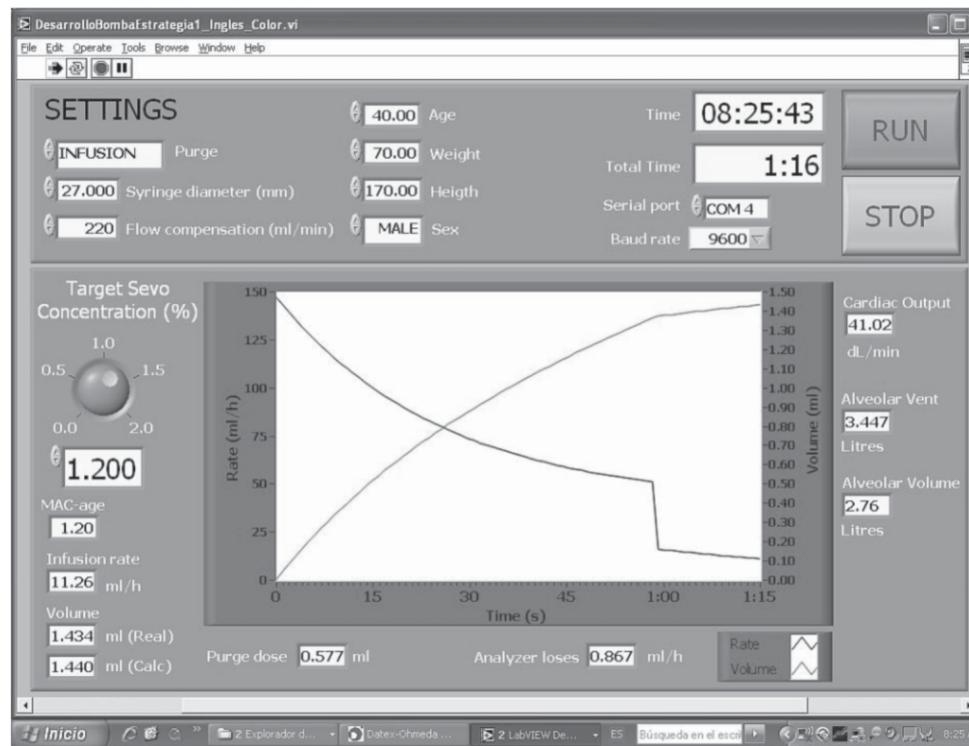


Figura 1. Pantalla del programa.

más conocidos como el de Lowe (modelo de la raíz cuadrada) y el compartimental de Yasuda (Cuatro compartimentos) en su estudio encuentra en la primera hora el mejor ajuste bi-exponencial con esta ecuación:

$$V_{sevo} = 1.62 \times (1 - e^{-2.3 \times t}) + 18.1 \times (1 - e^{-0.0089 \times t})$$

La dosis de purga del circuito y la CFR son incluidos en los cálculos de la ecuación. El algoritmo para la infusión de sevofluorano con flujos mínimos de gas fresco (FMGF) basado en este modelo, se obtuvo derivando y transformando la ecuación anterior, obteniendo así la *velocidad de infusión de sevofluorano necesaria para mantener 1.3 MAC en la población estudiada*.

La extracción de agente anestésico del gas alveolar no sólo depende de la cantidad removida por la sangre, además es disminuida por el gas disuelto en el tejido pulmonar; siguiendo recomendaciones de Lerou, Kennedy y Herfernan, es necesario el cálculo del *volumen efectivo pulmonar* el cual se compone de: *Volumen alveolar* que incluye la CFR más la mitad del *volumen corriente*; el *volumen de llenado del tejido pulmonar* y el *volumen de llenado arterial*; compartimentos que deben estar saturados tempranamente, con las correspondientes correcciones de ATPD a BTPS (de gases secos a temperatura ambiente; a gases saturados con vapor de agua y temperatura corporal).

Entre los componentes del *volumen del circuito* se incluyó todas las conexiones como el tubo oro traqueal y el humidificador de gases, de esta manera se determinó la constante de tiempo del circuito mediante la administración de óxido nitroso al 50% con flujos de gas fresco (FGF) de 1 litro, hasta alcanzar una concentración inspirada del 63% de la programada. En la AVANCE/5 con un volumen del circuito de 3 L, la *constante de tiempo* encontrada fue de 3 minutos

$$\text{Vol. Cir} = \text{FGF(L)} * \text{Constante de Tiempo.}$$

Después de la aprobación del protocolo, se realizó el estudio prospectivo en 10 pacientes, ASA I-III, programados para cirugía electiva no cardíaca, se excluyeron obesos mórbidos, fumadores crónicos y con antecedentes de consumo de psicotrópicos.

Todos los pacientes recibieron 2 mg de midazolam 30 minutos previos a la inducción, la pre-oxygenación se realizó durante 3 minutos a 8 L/min. La inducción se realizó con Propofol (2.5 mg/kg), remifentanilo bolo (1 µg/k) e infusión de 0.18 - .20 µg/kg/m y Rocuronio bolo de 0.6 mg/kg.

Luego de la intubación orotraqueal se redujo el flujo de gas fresco a 0.5 L/min de O<sub>2</sub>, se detuvo la infusión de propofol y se inicio la *infusión de sevoflurane por el controlador ajustando la concentración programada o target a la edad, superficie*

*corporal, volumen efectivo pulmonar del paciente y a las características de circuito respiratorio, para mantener una concentración inspirada de 0.55–0.66 MAC (1-1.2% v/v).*

Empleando un software de control en tiempo real, LABVIEW 6.1 (National Instruments) y un PC portátil (Windows XP) controlamos por el puerto serie la bomba infusora (Harvard Apparatus 22, South Natick Massachusetts), la cual infunde en forma continua y variable segundo a segundo, el sevoflurane líquido colocado en una jeringa IVAC de 50 mL, conectada con una extensión de nylon de 90 mL (Perfusor Braum) a un conector en T de bronce, colocado en la rama inspiratoria del circuito de la estación de trabajo Avance/5® (GE Healthcare). Las pérdidas del circuito por el analizador de gases fueron compensadas al adicionarlas al cálculo de la velocidad de infusión. El absorbador de CO<sub>2</sub> empleado fue soda lime parcialmente agotada y humedecida.

Para la adquisición de datos empleamos el software S-5 Collect versión 4.0 tomando registros cada 10 segundos de fracción inspirada y espirada de sevoflurane, entropía de estado (SE) y entropía de respuesta (RE) durante la primera hora de administración. Además se determinó el tiempo en alcanzar la concentración target, el tiempo para la extubación y el consumo de sevofluorano.

El análisis estadístico se realizó con WINKS (4.62 PE TexaSoft) y EXCEL (Microsoft) determinamos la normalidad de los datos expresando los resultados en *media (desviación estándar [rango])* para los normalmente distribuidos y mediana con rango intercuartil MD (25-75%IQR) para los no paramétricos.

El desempeño de controlador se evaluó con la metodología propuesta por Varvel y col<sup>(24)</sup>; determinando el *error predictivo % (PE) = [(C<sub>Medida</sub> - C<sub>Target</sub>) / C<sub>Target</sub>] x 100*, cada 10 segundos; el sesgo o signo del error con la *mediana de error predictivo % (MDPE)*; la inexactitud o magnitud del error con la *mediana del valor absoluto del error predictivo % (MDAPE)*; la *oscilación* o variabilidad individual del PE comparada con el MDPE y la *divergencia* para medir como la inexactitud del controlador variaba en el tiempo, expresada en porcentaje de divergencia por hora.

La duración de la anestesia fue de 74.9 min. (28.7 [33-120]); el controlador alcanzó la C<sub>target</sub> a los 3.0 min (2.4 a 5.4 IQR) de iniciada la infusión; la C<sub>Target</sub> empleada fue de **1.1% (0.1 [0.8-1.3])**, equivalente con una MAC de 0.6 (0.06 [0.44-0.72]), suficiente para mantener una adecuada profundidad anestésica, **SE 49(41 a 60 IQR)**.

El tiempo de extubación, desde el lavado del circuito con FGF de 8 litros fue de **6.6 min** (4.5 a 7.5 IQR) con una entropía de estado de 88 (67.5 a 88.3IQR) y el consumo de sevofluorano líquido fue de 5.4 mL (4.3 a 7.3 IQR) durante la primera hora.

El desempeño del controlador mostró un sesgo positivo o sobre predicción del 2.0% (-0.1 a 4.2% IQR) dado por el MDPE%.

La *inexactitud* o magnitud de error encontrada en el 50% de las mediciones por el MDAPE fue 8.3% (6.0 ~ 10.2% IQR). El 90% de las determinaciones del MDAPE fueron inferiores a 13.5% desde el minuto 8.

La *oscilación* o variabilidad total intra-individual del error predictivo fue del 6.9% (4.4 ~ 9.4% IQR).

La *divergencia* fue de -15.7% por hora, un valor negativo que revela que las concentraciones medidas convergen hacia los valores target o programados.

## CONCLUSIÓN

El desempeño del controlador fue aceptable con una inexactitud (MDAPE) menor del 15%; con un sesgo positivo bajo

del 2%; una oscilación menor del 10% y una divergencia negativa; permitió mantener la anestesia con flujos mínimos, desde el minuto 4, con adecuada profundidad anestésica facilitada por el sinergismo sevofluorano–remifentanilo que permitió usar una MAC similar a los estudios recientes mencionados de MAC (BIS50) de Matsuura<sup>(16)</sup>. La rápida educación se correlaciona con las tres constantes de tiempo necesarias para el lavado del sitio efecto. El consumo de halogenado fue bajo y muy similar al visto en la primera versión del controlador publicada en el 2001<sup>(10)</sup>, pero con las ventajas de utilizar una MAC más baja y con el doble de FGF al no emplear flujos metabólicos. Con estos resultados se recomienda su uso con la monitorización adecuada de gases y profundidad anestésica.

## REFERENCIAS

- Cravero J, Suida E, Manzi DJ, et al. Survey of low flow anesthesia use in the United States. Anesthesiology 1996;85:A995.
- Baxter AD. Low flows Anesthesia Review. Can J Anaesth 1997;44:643-653.
- Candia CA. Anestesia cuantitativa estado actual. Revisión de tema. Rev Col de Anest 2001;29:33-41.
- Lowe HJ, Ernst EA. The quantitative practice of anesthesia-use of closed circuit. Baltimore: Williams and Wilkins, 1981.
- El-Attar AM. Guided isoflurane injection in a totally closed circuit. Anaesthesia 1991;46:1059-63.
- Vagts DA, Lockwood GC. The uptake of sevoflurane during anaesthesia. Anaesthesia 1998;53:862-6.
- Hendrickx JFA, Van Zundert AAJ, De Wolf AM. Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output. Br J Anaesth 1998;81:495-501.
- Enlund M, Lambert H, Wilkins L. The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent-conserving device compared with a low flow circle system. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:506-511.
- Shober P, Loer SA. An innovative anaesthesia machine: the closed system. Current Opin Anest 2005;18:640-44.
- Candia CA, Acosta EAR. Anestesia cuantitativa continua asistida por computador evaluación de un controlador de asa abierta. Rev Col de Anest 2001;29:43-49.
- Moller DH, Rampil IJ. Spectral entropy predicts auditory recall in volunteers Anesth Analg 2008;106:873-9.
- McKay ID, Voss LJ, Sleigh JW. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling the hypnotic effect of sevoflurane using the spectral entropy of the electroencephalogram. Anesth Analg 2006;102:91-7.
- Candia CA. Farmacología de los halogenados en Pediatría. En: Jaramillo J, Reyes G, Gómez JM. Anestesiología pediátrica. ISBN:958-33-4518-0. Publicación Oficial de la Sociedad Colombiana de Anestesiología, SCARE 2003;36:367-382.
- Cortínez LI, Trocóniz IF, Fuentes R, et al. The influence of age on the dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations and bispectral index. Anesth Analg 2008;107:1567-1572.
- Mapleson WW. Effect of age on Mac in humans a meta-analysis. Br J Anaest 1996;76:179-185.
- Matsuura T, Oda Y, Tanaka K, et al. Advance of age decreases the minimum alveolar concentrations of isoflurane and sevoflurane for maintaining bispectral index below 50. Br J Anaesth 2009;102:331-335.
- Soehle M, Ellermann RK, Grube M, et al. Comparison between bispectral index and patient state index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. Anesthesiology 2008;109:799-805.
- Sandin M, Thorn SE, Dahlqvist A, et al. Effects of pain stimulation on bispectral index, heart rate and blood pressure at different minimal alveolar concentration values of sevoflurane. Acta Anaesthesiol Scand 2008;52:420-426.
- Aimé I, Verroust N, Masson-Lefoll C. Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? Anesth Analg 2006;103:1469-77.
- WT, Shih TH, Chang KA, Lin KC. Use of spectral entropy monitoring in reducing the quantity of sevoflurane as sole inhalational anesthetic and in decreasing the need for antihypertensive drugs in total knee replacement surgery. Acta Anaesthesiol Taiwan 2008;46:106-11.
- Riad W, Schreiber M, Saeed AB. Monitoring with EEG entropy decreases propofol requirement and maintains cardiovascular stability during induction of anaesthesia in elderly patients. Eur J Anaesthesiol 2007;24:684-8.
- Li X, Cui S, Voss LJ. Using permutation entropy to measure the electroencephalographic effects of sevoflurane. Anesthesiology 2008;109:448-56.
- Candia CA, Alvarez JA, Roca J, et al. Predictive performance of an open»loop controller for sevoflurane with minimal fresh gas flow. Eur J Anest 2008;3AP3"4.
- Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. Pharmaco-kinet Biopharm 1992;20:63-64.