



UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Producción de monóxido de carbono durante la anestesia

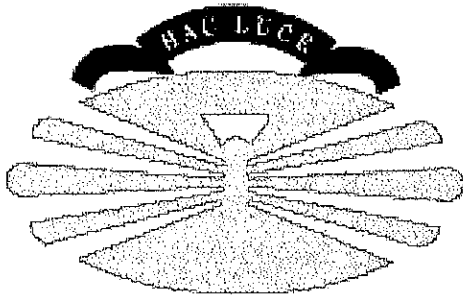
TESIS DOCTORAL

CESAR BONOME GONZALEZ

1.998

Dirección

Prof. D. JAVIER BELDA NACHER



UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA

D. Javier Belda Nacher, Doctor en Medicina y Cirugía

HAGO CONSTAR:

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. César Bonome González ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado

Producción de Monóxido de Carbono durante la Anestesia.

Para optar al grado de Doctor

Revisado el presente trabajo, quedo conforme para ser juzgado como Tesis Doctoral.

La Coruña 30 Mayo de 1998.

Fdo.Dr.: J. Belda.

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. Javier Belda Nacher, director de este trabajo, por su paciencia, comprensión y asesoramiento continuo, imprescindibles para la realización de esta Tesis Doctoral.

A las Dras. Felisa Alvarez Refojo y Marina Soro Domingo por ser parte integrante del equipo investigador y que sin su participación sería materialmente imposible realizar este proyecto.

A D. Alberto Centeno, responsable de la Unidad de Cirugía experimental, que gracias a su capacidad de trabajo, rigurosidad científica y valía personal impulsó la realización del proyecto.

Al Dr. Miguel Maestro y a los Servicios de Apoyo a la investigación de La Universidad de la Coruña por su ardua labor en la determinación de los niveles de monóxido de carbono en el circuito anestésico.

A la Dra. Pilar Pose Cambeiro, jefe actual del Servicio de Anestesia y Reanimación del Complejo Hospitalario Juan Canalejo y por extensión a todos mis compañeros y amigos del Servicio que, de forma desinteresada, han facilitado la investigación debido a su buena disposición para la realización de las tareas clínicas cotidianas.

A todo el personal de la Biblioteca, Informática y Laboratorio del Hospital Juan Canalejo por su ayuda en sus respectivos campos.

Indice

1. Introducción	6
1.1. Planteamiento del problema	
1.2. Hipótesis	
1.3. Importancia del estudio	
1.4. Abreviaturas	
2. Objetivos	13
3. Revisión de la bibliografía	14
3.1. Producción de monóxido de carbono por los agentes halogenados clorados	
3.2. Casos clínicos de intoxicación por monóxido de carbono	
3.3. Producción de monóxido de carbono por los agentes fluorocarbonados	
3.4. Monóxido de carbono en los circuitos circulares	
3.5. Intoxicación por monóxido de carbono en animales de experimentación	
3.6. Mecanismo de producción del monóxido de carbono	
3.7. Deseccación de la cal sodada	
3.8. Detección de monóxido de carbono en los circuitos circulares	
3.9. Absorbedores de CO ₂ : nuevas formulaciones	
3.10. Intoxicación por monóxido de carbono	
3.10.1. Epidemiología	
3.10.2. Fisiopatología	
3.10.3. Sintomatología	
3.10.4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial	
3.10.5. Tratamiento	
3.11. Resumen	

4. Material y métodos	55
4.1. Estudios “ <i>in vitro</i> ” de producción de monóxido de carbono	
4.1.1. Deseccación de la cal sodada	
4.1.2. Procedimiento experimental	
4.1.3. Condiciones de experimentación	
4.2. Estudios “ <i>in vivo</i> ” de producción de monóxido de carbono	
4.2.1. Procedimiento anestésico	
4.2.2. Protocolo experimental	
4.2.3. Secuencia experimental	
4.2.4. Condiciones experimentales	
4.2.5. Monitorización y determinaciones	
4.2.6. Obtención de la cal sodada desecada	
4.3. Variables a estudio y análisis estadístico	
4.3.1. Datos recogidos y registrados	
4.3.2. Variables a estudio	
4.3.3. Análisis estadístico	
5. Resultados	73
5.1. Experiencias “ <i>in vitro</i> ”	
5.1.1. Efecto del agente halogenado y la concentración	
5.1.2. Efecto del flujo de gas fresco	
5.1.3. Efecto de la cantidad de absorbedor de CO ₂	
5.2. Experiencias “ <i>in vivo</i> ”	
5.2.1. Efecto del agente anestésico y del flujo de gas fresco	
5.2.2. Efecto del volumen ventilatorio minuto	
5.2.3. Efecto de la concentración de agente halogenado	
5.2.4. Temperatura en el canister durante la anestesia	

6. <i>Discusión</i>	97
6.1. <i>Interpretación de los resultados.</i>	
6.1.1. Experiencias “in vitro”	
6.1.1.1. Efecto del flujo de gas fresco y del agente halogenado	
6.1.1.2. Efecto de la concentración y la cantidad de cal sodada	
6.1.2. Experiencias “in vivo”	
6.1.2.1. Efecto del agente halogenado y flujo de gas fresco	
6.1.2.2. Efecto del volumen minuto y concentración del agente halogenado	
6.1.3. Detección de la producción de monóxido de carbono durante la anestesia	
6.2. <i>Resumen</i>	
6.2.1. Efecto del agente halogenado	
6.2.2. Efecto de la concentración del agente halogenado	
6.2.3. Efecto del volumen minuto	
6.2.4. Efecto del flujo de gas fresco	
7. <i>Conclusiones</i>	120
8. <i>Bibliografía</i>	122
9. <i>Anexos: lista de figuras y tablas</i>	134

1. INTRODUCCION.

1.1. Planteamiento del problema.

Entre los años 1990 y 1995 se publican varios casos de intoxicación por monóxido de carbono (CO) durante el acto anestésico y se ha alertado sobre la posibilidad de que esto pueda suceder en la practica clínica habitual.^{1, 2, 3} Todos los casos publicados tienen en común la administración de anestésicos inhalatorios en un circuito circular.

En la actualidad este sistema de administración de agentes inhalatorios es el más difundido y utilizado en la mayoría de las máquinas de anestesia debido a que tiene una serie de ventajas en relación con los sistemas tradicionales abiertos (ahorro de gases anestésicos, protección ambiental, humidificación, calentamiento de los gases anestésicos y reducción la perdida de calor y humedad).⁴⁻²¹

Aunque se desconocía la etiología de la intoxicación por CO, los autores de estos casos publicados, sugieren la posibilidad de que la cal sodada (elemento indispensable en un circuito anestésico) sea la causante de la producción del CO.

La APSF (Anesthesia Patient Safety Foundation) durante 1994 - 1995 y, con relación a los casos clínicos de intoxicación por CO durante la anestesia, publica varios artículos que demuestran que todos los casos de intoxicación por CO suceden con aparatos de anestesia que no habían sido utilizados durante algunos días y relacionan la producción de CO con la degradación de los agentes halogenados por los absorbedores de CO₂ desecados.^{3, 22}

Un estudio experimental “in vitro” realizado en Julio de 1995 determina la etiología de la producción de CO en los circuitos anestésicos,²³ concluyendo:

1. El CO se produce por la degradación de los agentes anestésicos halogenados al reaccionar con los absorbedores de CO₂ desecados por un flujo continuo de gas fresco elevado durante un periodo de tiempo largo (p. ej. un fin de semana).
2. El fenómeno se produce con mayor intensidad con el desflurano y en orden decreciente con enflurano, isoflurano, halotane y sevoflurano.
3. La producción de CO está directamente relacionada con el grado de desecación de la cal sodada.
4. La producción de CO es un fenómeno autolimitado en el tiempo debido a que se agota la reacción de degradación del agente halogenado con los absorbedores de CO₂ desecados.

El 31 de Mayo de 1995, la Agencia de Control de Medicamentos del Ministerio de Sanidad del Reino Unido remite una circular de alerta a todos los Hospitales, describiendo la posibilidad de intoxicación por CO durante la anestesia. Según esta circular, se produce CO en grandes cantidades en el circuito de ventilación del paciente al reaccionar ciertos anestésicos inhalatorios halogenados con los absorbedores de CO₂ desecados (cal sodada y cal baritada) utilizados en el circuito circular.

La presente investigación pretende conocer la magnitud exacta del fenómeno de producción de monóxido de carbono en las diferentes circunstancias clínicas de utilización de un circuito circular y los factores que pueden ser determinantes del grado de producción o acumulación de CO en el circuito lo que, en definitiva, condicionaría la severidad de la intoxicación por monóxido de carbono.

1.2. Hipótesis.

Las hipótesis que se plantean en la presente investigación, que consiste en el estudio de la producción de monóxido de carbono por la degradación de los agentes halogenados (desflurano e isoflurano) al exponerse con cal sodada deshidratada (humedad = 1 %) durante la anestesia de animales de experimentación, son las siguientes:

1. La producción y acumulación de monóxido de carbono en un circuito anestésico, depende de la naturaleza del agente inhalatorio utilizado.
2. El aumento de la concentración del agente anestésico vaporizado produce mayor concentración de monóxido de carbono en el circuito anestésico y, por tanto, en el animal de experimentación se alcanzan unos niveles de carboxihemoglobina más elevados.
3. La concentración de monóxido de carbono, en el interior del circuito anestésico, y los niveles de carboxihemoglobina en sangre arterial son más elevados con la utilización de un flujo de gas fresco menor.
4. La disminución del volumen minuto ventilatorio, que se origina cuando se anestesian animales de peso reducido, produce un aumento en la concentración de monóxido de carbono y en los niveles de carboxihemoglobina .
5. La concentración de monóxido de carbono en el circuito anestésico determina los niveles de carboxihemoglobina en sangre arterial y su repercusión clínica.
6. La elevación de la temperatura en el interior del canister de cal sodada refleja la degradación del agente halogenado y, por tanto, la producción de monóxido de carbono.

1.3. Importancia del estudio.

La producción y la cuantificación de los niveles de monóxido de carbono en los circuitos anestésicos y sus efectos biológicos (aumento de la carboxihemoglobina) tienen interés por varios motivos:

1. La producción y la acumulación de monóxido de carbono, en un circuito circular durante la anestesia, es un fenómeno casual e inadvertido por los sistemas de monitorización de gases anestésicos y ventilatorios que actualmente son aconsejados durante el acto anestésico.
2. Los circuitos anestésicos, en los cuales la producción de monóxido de carbono puede suceder, son los de mayor difusión y utilización en la práctica anestésica moderna.
3. Las concentraciones de CO que pueden producirse no han sido determinadas en diferentes circunstancias clínicas ni en las variadas modalidades de utilización de un circuito circular. No se conocen los factores que pueden favorecer la producción y acumulación del CO en un circuito circular durante su utilización clínica.
4. La presencia de CO en los circuitos anestésicos no es inocua. El CO es un gas letal a elevadas concentraciones o, incluso a bajas, si el tiempo de exposición es prolongado. El efecto directo sobre el organismo de la inhalación de CO es el aumento de la concentración de la COHb y como consecuencia de este aumento se produce una isquemia tisular multiorgánica. Niveles elevados de carboxihemoglobina pueden producir lesiones cardíacas (isquémicas) o cerebrales permanentes.

5. Los sistemas de monitorización estándar de la oxigenación (pulsioxímetro, oximetría en sangre...) son insuficientes para detectar una intoxicación por CO durante la anestesia y, el motivo principal es por la incapacidad para diferenciar la carboxihemoglobina de la oxihemoglobina.

En resumen, este estudio tiene interés tanto en el ámbito médico como en el farmacéutico o en el de la industria biomédica.

1. En el campo médico, principalmente anestesiólogos:
 - a. En relación con la seguridad de la anestesia inhalatoria: la determinación y cuantificación, tanto del fenómeno de producción de CO por la degradación de los agentes halogenados con la cal sodada como de los factores determinantes de su acumulación en los circuitos anestésicos, nos permite establecer una serie de medidas preventivas de la intoxicación por CO durante la anestesia.
 - b. En la práctica docente: la acumulación de compuestos en el circuito ventilatorio, derivados del metabolismo del paciente o formados por la degradación de agentes anestésicos, depende de la modalidad de utilización del circuito circular. El conocimiento de las diversas modalidades de utilización de un circuito circular y de los factores que determinan la concentración de compuestos formados o acumulados en el interior del circuito es esencial para la administración de agentes anestésicos halogenados en las máquinas de anestesia que permiten la reinhalación de gases.
2. En el ámbito de la industria farmacéutica: algunos agentes anestésicos halogenados están implicados en la producción de CO como consecuencia de

su degradación al exponerse con la cal sodada desecada. Es necesario definir la capacidad y las características de la producción de CO para cada agente en relación con el grado de desecación de la cal sodada.

3. En la industria biomédica: resulta interesante y de gran utilidad práctica conocer el grado de producción y de acumulación del CO dentro del circuito ventilatorio para el diseño de sistemas que impidan, disminuyan o evidencien la producción de CO (modificaciones de la composición de los absorbedores de CO₂, nuevos circuitos anestésicos, nueva disposición de los elementos del circuito, sistemas de monitorización que alerten de la producción del fenómeno...).

1.4. Abreviaturas:

CO: monóxido de carbono.

CO₂: dióxido de carbono.

ppm: partes por millón.

Fi O₂: fracción inspirada de oxígeno.

SpO₂: saturación de oxígeno medida por pulsioximetría.

CAM: concentración alveolar mínima.

FGF: flujo de gas fresco.

VE: volumen minuto ventilatorio.

PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno.

PaCO₂: presión parcial arterial de anhídrido carbónico.

COHb: carboxihemoglobina.

Fiaa: fracción inspirada de agente halogenado.

Feaa: fracción espirada de agente halogenado.

DS: desviación estándar.

IV: intravenoso

TAS/D/M: tensión arterial sistólica, diastólica y media.

PAS/D/M: Presión en la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media.

EtCO₂: Concentración de CO₂ telespiratoria.

SvO₂: saturación venosa mixta.

FC: frecuencia cardíaca.

PVC: presión venosa central.

PCWP: presión pulmonar enclavada.

GC: gasto cardíaco.

ATM: atmósferas

N₂O: óxido nitroso

2. OBJETIVOS.

1. Identificar, al exponer ciertos anestésicos halogenados en un circuito anestésico que contiene un canister con cal sodada deshidratada, los factores que determinan la producción de CO y comparar la influencia de cada uno de ellos.
2. Determinar los niveles de monóxido de carbono en los circuitos anestésicos durante su uso en circunstancias clínicas, los niveles de carboxihemoglobina que producen y sus efectos orgánicos.
3. Evaluar la intensidad de la intoxicación por CO en las diferentes modalidades de utilización de un circuito circular.
4. Obtener las condiciones más adversas de utilización de un circuito circular, con relación a la producción de CO, e identificar que técnicas anestésicas son las más seguras.
5. Detectar que alteraciones clínicas o que monitorización nos puede alertar de la producción de CO durante la anestesia.
6. Contribuir, basándose en un conocimiento profundo de la producción de CO durante la anestesia, a prevenir la intoxicación por CO durante la utilización clínica de máquinas de anestesia dotadas de un circuito circular.

3. REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA: PRODUCCIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO EN LOS CIRCUITOS CIRCULARES

3.1. Producción de CO por anestésicos halogenados clorados.

A mediados de este siglo se realizan varios estudios en los que se demuestra que ciertos agentes anestésicos, cuando se exponen a bases fuertes, producen monóxido de carbono así, el cloroformo (CHCl_3) reacciona con el hidróxido sódico produciendo monóxido de carbono en cantidades elevadas.²⁴

En 1945 se descubre que un nuevo agente anestésico, el tricloroetileno (trilene: $\text{CHCl}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), en presencia de cal sodada, genera CO.²⁵ Se abandona el uso de este anestésico en la práctica clínica debido a su degradación en la cal sodada, sin embargo la retirada de este gas del arsenal del anesthesiólogo no se debe a su capacidad de producción de CO sino, por la producción asociada de fosfógeno al que se le atribuyen propiedades neurotóxicas de gran transcendencia clínica.

Una característica común de los agentes anestésicos, en los que se confirma que pueden producir monóxido de carbono al exponerse con la cal sodada, es la presencia de cloro en su composición química (halocarbonos clorados). Hay que comprobar, si los agentes anestésicos más modernos que tienen una composición química diferente (halocarbonos fluorados), tienen esta capacidad de generación de CO.

3.2. Casos clínicos de intoxicación por CO durante la anestesia.

Un artículo publicado en 1965 demuestra, en pacientes anestesiados con máquinas de anestesia con circuito circular y utilizando bajos flujos, la existencia de elevadas concentraciones de monóxido de carbono acumuladas en el circuito ventilatorio del paciente.²⁶ El autor de esta publicación concluye que la presencia de CO en el circuito es secundaria a la producción endógena (hemólisis, transfusión...) y que, en determinadas circunstancias (en particular FiO₂ elevada), puede desplazarse de la hemoglobina y eliminarse por el gas espirado; la utilización de bajos flujos facilita la acumulación de CO en el circuito ventilatorio del paciente, sin embargo no se produce ningún caso de intoxicación por CO debido, probablemente, a que no se determinaron los niveles de carboxihemoglobina.

En 1990, Moon *et al.* presentan tres casos de intoxicación por monóxido de carbono, que acontecen en el Duke University Medical Centre, detectados al analizar de forma sistemática los niveles de carboxihemoglobina a todos los pacientes anestesiados en su institución durante un periodo de tres meses.¹ Los tres casos tienen en común el agente inhalatorio utilizado (enflurano), el flujo de gas fresco empleado (superior a 2 litros) y el día en que sucedieron (el lunes por la mañana).

El primer caso se trata de una mujer de 76 años de edad, no fumadora, que fue anestesiada para la realización de una resección de tiroides. A los 25 minutos de haber comenzado la anestesia el nivel de carboxihemoglobina es de 9,1 % y a los 90 minutos del 29 %. En vista de lo que estaba sucediendo se ventila a la paciente con oxígeno al 100 % hasta que se objetiva una disminución de los niveles de carboxihemoglobina. En el postoperatorio, la paciente, únicamente presenta una cefalea que precisa tratamiento con oxígeno a elevada concentración. Una muestra de gas del circuito ventilatorio de la máquina de anestesia revela una concentración de CO de 3 - 4 ppm.

El segundo caso se trata de una mujer fumadora de 60 años de edad que se anestesia para el reemplazo de una prótesis de rodilla. A las dos horas del comienzo de la anestesia se realiza un análisis de la carboxihemoglobina donde se objetiva un nivel de 21,2 %, tres muestras sucesivas detectan un valor máximo de 24,3 %. Posteriormente se suspende la administración de agentes anestésicos y se ventila a la paciente con oxígeno al 100 % solucionando el problema sin consecuencias adversas. Una muestra del gas del circuito ventilatorio tiene 3 - 4 ppm de CO, sin embargo, el análisis de la cal sodada contiene niveles elevados de CO (409 ppm).

El tercer caso consiste en una intoxicación leve por monóxido en una paciente de 62 años de edad que se anestesia para la resección de un sarcoma. A los 20 minutos de iniciada la anestesia se detecta un nivel de carboxihemoglobina del 8,7 % y a los pocos minutos del 11,9 %. Se retira el óxido nitroso y se cambian los canister que contenían absorbedores de CO₂ por otros nuevos, los controles posteriores de las concentraciones de carboxihemoglobina son progresivamente menores.

Los autores que exponen estos casos concluyen que el aumento en el nivel de carboxihemoglobina es inexplicable por los mecanismos de producción de monóxido de carbono en los circuitos circulares que se conocen hasta ese momento (no se utilizan circuitos cerrados y tampoco se evidencia hemólisis en los pacientes) y se contempla la posibilidad de una reacción lenta de producción de CO dentro del ventilador o del circuito del paciente debido a la evidencia circunstancial de que todos los casos suceden el lunes por lo mañana.

Probablemente, estos investigadores, a juzgar por la actitud terapéutica que se decide en el tercer caso clínico, sospechan que la producción o la acumulación del CO está en los absorbedores de CO₂.

Los anestesiólogos del Duke Medical Centre, después de presenciar estos 3 casos clínicos, realizan controles analíticos sistemáticos de carboxihemoglobina durante la anestesia a todos sus pacientes y descubren 8 nuevos casos similares a los anteriores. Estos hallazgos motivan a que anestesiólogos de otros hospitales (Northwestern University Centre y Emory University School of Medicine) realicen controles analíticos de carboxihemoglobina durante la anestesia y se contabiliza un total de 28 casos de intoxicación por CO en un periodo de tiempo inferior a 1 año.

En los 28 casos clínicos de intoxicación por CO detectados, el absorbedor de CO₂ utilizado en el circuito circular es indistintamente cal sodada o cal baritada y el agente halogenado utilizado enflurano o isoflurano. En 11 casos de los 28 los niveles de carboxihemoglobina son superiores a 27 %. En este estudio multicéntrico se analiza el contenido de CO en 320 canister de cal sodada y se demuestra que, en el 1,9 % de los casos, la concentración de CO es superior a 1000 ppm (y mayor de 100 ppm en el 5 %). Además, se objetiva la presencia de formato dentro de los canister, este compuesto es un posible producto intermediario en la génesis del CO cuando el enflurano o el isoflurano están en contacto con bases fuertes (absorbedores de CO₂).²

Estos investigadores concluyen que la producción o la acumulación de CO ocurre en los canister absorbedores de CO₂ y elaboran una serie de normas preventivas para evitar la intoxicación por CO. Estas normas preventivas son: cambios frecuentes de los absorbedores de CO₂, realizar un purgado con un flujo elevado de oxígeno del absorbedor de CO₂ antes de cada acto anestésico y utilizar, durante la anestesia, un elevado flujo de gas fresco (> 5 L/min.). Con estas normas no se produjo ningún caso más en el Duke Medical Centre.³

Moon *et al.* formula e investiga varias hipótesis para resolver el misterio de la intoxicación por CO durante la anestesia, estas son:

1. Contaminación de los anestésicos volátiles: los análisis que se llevan a cabo en Duke Medical Centre del contenido del vaporizador de enflurano no revelan la presencia de compuestos contaminantes en el agente halogenado (p.ej. formato) y que podrían estar implicados en la producción de CO.
2. Producción endógena de CO: la eliminación de CO endógeno en el aire espirado se acumula progresivamente en los absorbedores de CO₂, y posteriormente, por un mecanismo desconocido estos podrían desprender CO en el circuito ventilatorio.
3. Contaminación de la cal sodada: los casos clínicos asociados con las intoxicaciones por CO muestran la presencia de formato dentro de los absorbedores de CO₂. La eliminación de formato en el aire espirado del paciente se puede acumular en la cal sodada y este producto se asocia como intermediario en la formación de CO.
Otra posibilidad es que la cal sodada actúe como un absorbedor inespecífico de CO y que de forma pasiva lo libere desde el interior de los gránulos lentamente lo que explica el fenómeno del lunes por la mañana.
4. Reacción de la cal sodada con los anestésicos inhalatorios: en los estudios que realiza este investigador, exponiendo cal sodada a fluoroforno, únicamente se obtienen 27 ppm de CO. Esta cantidad es insuficiente para producir una intoxicación dentro del circuito anestésico y, por tanto, no parece ser el agente etiológico en la producción de CO.²⁷

Moon concluye que si el fenómeno de producción de CO no puede ser reproducido en el laboratorio, la producción de CO depende de algún componente espirado por el paciente y que interacciona con la cal sodada.

Otros investigadores, después de analizar las concentraciones de CO en el circuito durante la anestesia en circuito cerrado, concluyen que la mayor fuente de producción es la endógena. Sin embargo, en estos estudios las concentraciones de CO no aumentan progresivamente y los niveles en el circuito son de 25 - 35 ppm.²⁸

En 1994, se produce un nuevo caso de intoxicación por CO, con la particularidad de que el agente anestésico administrado es el desflurano (el agente halogenado más moderno introducido en la práctica anestesiológica en ese momento).²⁹ Una mujer de 46 años de edad, fumadora de 20 cigarrillos día, se interviene bajo anestesia general para la realización de una septoplastia. Aproximadamente, a los 40 minutos de iniciada la intervención la SpO₂ de la paciente disminuye a 96 % y, a pesar de aumentar la F_iO₂ al 100 %, no se produce un aumento correlativo en la SpO₂. La gasometría arterial revela unos niveles de carboxihemoglobina superiores al 30 %. En vista de lo que está sucediendo se finaliza la intervención y se mantiene a la paciente en ventilación mecánica, con una F_iO₂ al 100 % durante varias horas en el postoperatorio, hasta que los niveles de carboxihemoglobina disminuyen a un nivel inferior del 5 %.

3.3. Producción de CO por agentes anestésicos fluorocarbonados.

En 1994 se descubre que la degradación, la absorción y la solubilidad de los anestésicos volátiles en la cal sodada dependen de su grado de hidratación. Strum y Eger desecan cal sodada, por medio de un flujo de nitrógeno y calor (60 - 80 °C), desde un 15 %, grado de hidratación basal, hasta el 0 % (desección máxima).³⁰ En frascos especiales, conteniendo cal sodada con diferentes grados de hidratación, administran agentes anestésicos en estado líquido (sevoflurano, isoflurano, halotano, enflurano y desflurano) y realizan muestreos repetidos de la concentración del vapor anestésico en el interior de estos recipientes durante 24 - 35 horas.

Se demuestra que todos los agentes a estudio sufren una degradación que es directamente proporcional al grado de desecación del absorbente y, además, esta degradación es 5 veces superior con la cal baritada en comparación con la cal sodada.

Paradójicamente, la administración de una concentración mayor de agente halogenado disminuye la tasa de degradación, los autores creen que este efecto sucede por una producción elevada de H₂O en la reacción inicial de degradación. En teoría, a mayor concentración de agente halogenado intensifica esta reacción y, por tanto, se forma mayor cantidad de H₂O.

Por otra parte, la tasa de degradación varía en función del agente. La clasificación de los distintos halogenados en orden descendente de degradación por absorbedores de CO₂ desecados es la siguiente: sevoflurano, halotane, enflurano, isoflurano y desflurano.

Eger observa que la reacción de degradación es exotérmica, y además, si se incrementa la temperatura externa la intensidad de la reacción aumenta linealmente.

Por el contrario, como se demuestra en otros estudios, la disminución de la temperatura atenúa la reacción.^{31, 32, 33}

Finalmente, en este estudio, se afirma que debido a la degradación del agente halogenado durante la inducción anestésica una parte del agente inhalatorio se pierde y esta fase se prolonga (este fenómeno ya ha sido descrito en la inducción inhalatoria de pacientes pediátricos los lunes por la mañana). Los investigadores sugieren que, para evitar esta inducción lenta, se utilicen concentraciones más elevadas, intentando compensar estas pérdidas.²²

A finales de 1994, Fang y Eger, publican los resultados iniciales de un estudio de laboratorio donde se descubre que la etiología de la intoxicación por monóxido de carbono durante la anestesia está en los absorbedores de CO.³⁴

En 1995, este estudio se publica en su totalidad, Fang y Eger examinan los factores que condicionan la producción de CO cuando la cal sodada o la baritada degradan a los anestésicos inhalatorios. Los factores a estudio en esta experiencia *in vitro* son: el absorbedor de CO₂ (cal sodada o baritada) y su grado de hidratación, el agente anestésico (desflurano, enflurano, isoflurano, halotane y sevoflurano), la concentración del agente vaporizado y, por último, la temperatura.²³

La cal sodada y la cal baritada se deseca por medio de un flujo de nitrógeno y calor (60 - 80 °C) hasta obtener absorbedores de CO₂ totalmente (grado de hidratación del 0 %) o parcialmente desecados (niveles de hidratación desde el 0 % hasta al 9,7 %). Los agentes anestésicos se suministran por medio de unas bombonas metálicas que contienen concentraciones conocidas y precisas de cada agente halogenado a un flujo de 12,5 mL/min.

La experimentación consiste administrar un flujo determinado de gas con una concentración conocida de agente halogenado a través de un canister de 25 gramos de absorbedor de CO₂ termostataado mediante un baño de agua a diferentes temperaturas y se analiza la composición del gas después de que éste atraviese el absorbedor de CO₂ durante 1440 minutos.

En este estudio se expone que el grado de hidratación de la cal es uno de los factores determinantes en la producción de CO así, a 45 °C, niveles de hidratación de la cal sodada superiores a 4,8 % o de cal baritada superiores al 9,7 % no producen CO. La cal con un grado de hidratación menor produce CO, en cantidades progresivamente crecientes y con un valor máximo cuando la hidratación del absorbedor es del 0 %. Por otra parte, el absorbedor de CO₂ utilizado es un factor condicionante de la producción de CO, así, la cal sodada produce una cantidad de CO menor que la cal baritada (Fig. 3.1. y Fig. 3.2.).

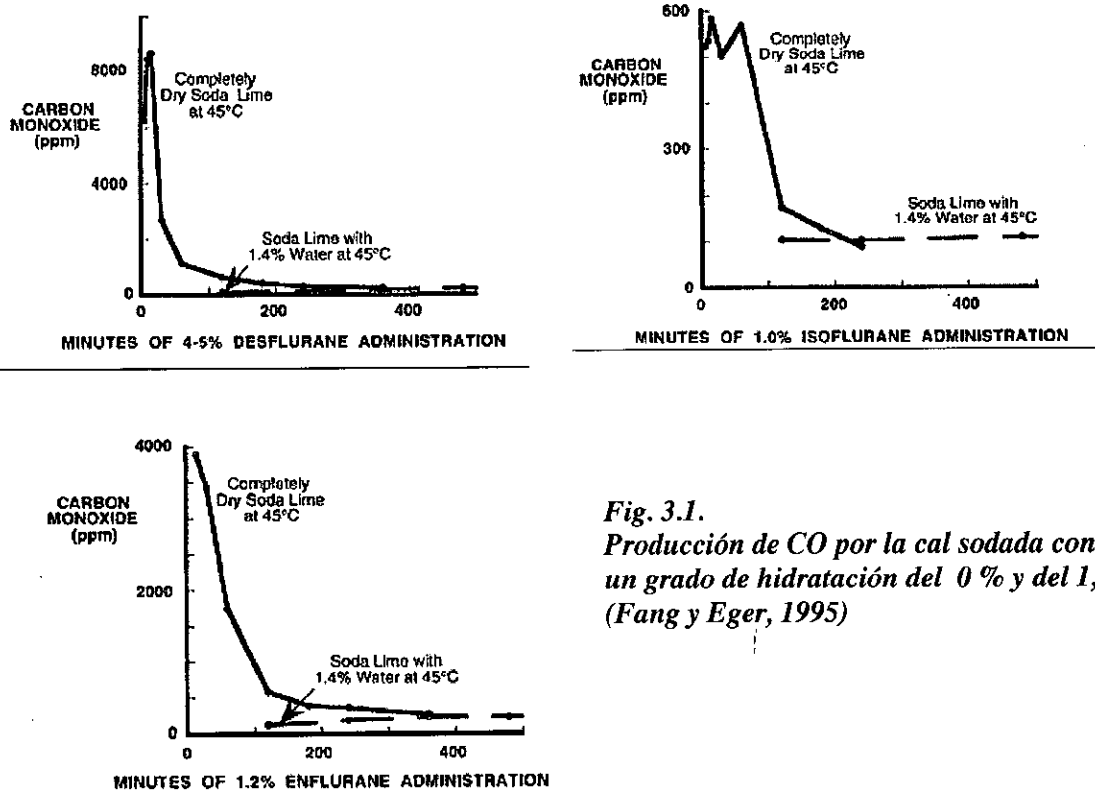


Fig. 3.1.
Producción de CO por la cal sodada con un grado de hidratación del 0 % y del 1,4 %.
 (Fang y Eger, 1995)

En la Figura 3.2. se representa la producción de CO con relación a los diferentes agentes halogenados y en función del grado de hidratación utilizando como absorbedor la cal baritada.

Otro factor específico es el agente halogenado y se observa que el agente que tiene mayor capacidad para producir CO es el desflurano y en orden descendente le sigue el enflurano y el isoflurano.

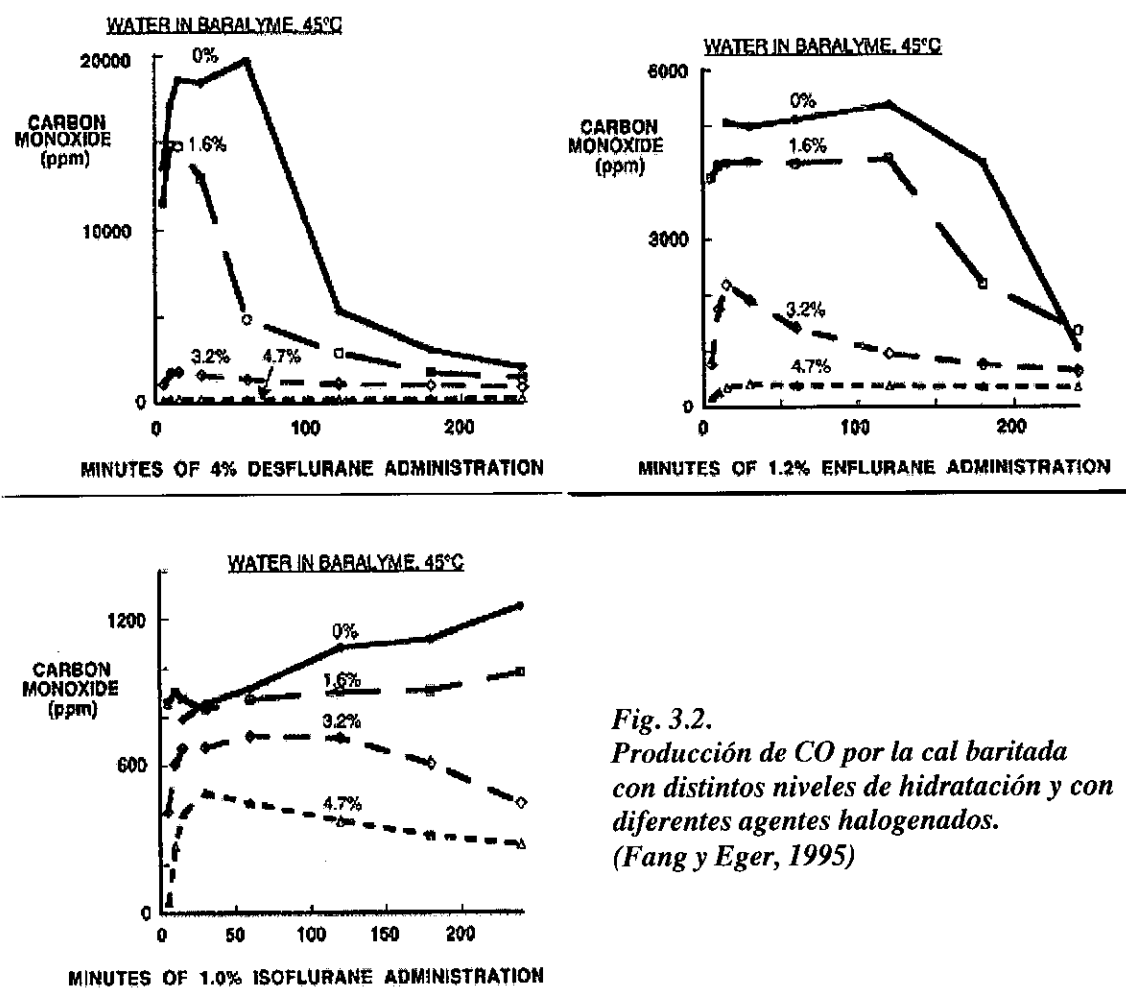


Fig. 3.2. Producción de CO por la cal baritada con distintos niveles de hidratación y con diferentes agentes halogenados. (Fang y Eger, 1995)

El sevoflurano y el halotano producen, en comparación con los otros agentes, mínimas cantidades de CO. La concentración del agente halogenado esta directamente relacionada con los valores pico de CO, sin embargo, a mayor concentración vaporizada de agente halogenado la reacción de producción de CO es menos sostenida y, por tanto, las cantidades absolutas de CO producido no se diferencian significativamente.

El último factor a estudio es la temperatura, se demuestra que la producción de CO es directamente proporcional a la temperatura del canister. (Fig. 3.3.)

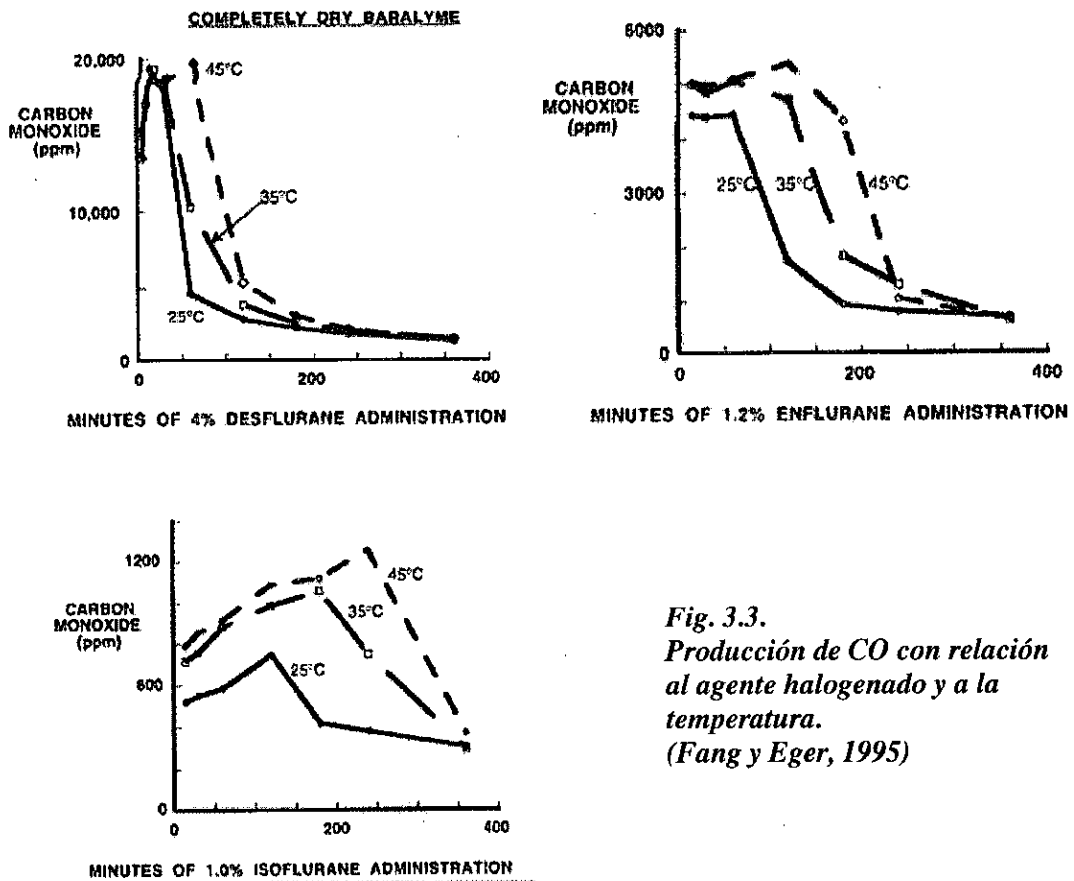


Fig. 3.3.
Producción de CO con relación
al agente halogenado y a la
temperatura.
(Fang y Eger, 1995)

Fang y Eger concluyen que los casos de intoxicación por CO durante la anestesia se pueden explicar por la desecación accidental, producida mediante un flujo continuo de oxígeno a través del canister durante un fin de semana, de los absorbedores de CO₂ y piensan en la posibilidad de desecación por otros mecanismos como puede ser el uso de flujos de gas fresco elevados en el circuito circular.

La diferente composición química de la cal baritada (20 % de hidróxido de bario y 80 % de hidróxido cálcico), con respecto a la cal sodada (1 % de hidróxido potásico, 5 % de hidróxido sódico y 94 % de hidróxido cálcico), hace que el hidróxido de bario vs. el hidróxido potásico o sódico sean los responsables de la diferente producción de CO.

Otra característica de la reacción de degradación de los agentes halogenados es que se agota en el tiempo, probablemente, por que algunos de los productos de degradación formados (incluida el H₂O) inactivan a la cal sodada. También se demuestra que los agentes que producen mayor cantidad de CO agotan esta reacción más tempranamente y esto mismo se consigue con otros halogenados, que tienen una capacidad de generar CO inferior, cuando se administran a mayor concentración. Por todo ello se recomienda la utilización de un flujo de gas fresco reducido para prevenir la desecación de la cal.

El factor más importante que influye en la producción de CO, según Fang y Eger, es el grado de desecación de la cal sodada y por ello recomiendan utilizar bajos flujos.³⁵ Esta opinión, que comparten otros investigadores, se opone a la de Moon que aconseja la utilización de flujos de gas fresco superiores a 5 L/min para impedir la acumulación de CO dentro de los absorbedores de CO₂.

Otro estudio de laboratorio confirma la degradación del halotano, enflurano e isoflurano por la cal sodada desecada.³⁶ En esta investigación, a un canister de cal sodada se le administra un flujo de oxígeno de 1 L/min durante 120 horas hasta que el peso

disminuye en un 17,1 % (deseccación máxima). Halotano, enflurano e isoflurano se administran posteriormente a esta cal desecada, a una concentración del 2 %, por medio de un flujo de oxígeno constante de 0,5 L/min y se recogen muestras del gas fresco que entra en el canister para comprobar la concentración del agente y muestras de gas después de haber atravesado el canister para determinar la concentración del agente halogenado y el CO generado. La temperatura en el interior del canister se monitoriza continuamente.

Los resultados de esta experimentación *in vitro* verifican que la reacción de degradación de los agentes halogenados es exotérmica con una elevación máxima de temperatura para estos agentes de 52,1 °C.

El agente que sufre mayor degradación es el halotano, prácticamente el gas que abandona la cal sodada durante la primera hora no lo contiene y solamente se detectó cuando la temperatura del canister comienza a disminuir. En el caso del enflurano y del isoflurano, la concentración del gas después de atravesar el canister, únicamente sufre una leve disminución.

El CO producido en la reacción de degradación es máximo para el isoflurano (niveles pico de 3800 ppm), enflurane (3500 ppm) y halotano (450 ppm). En este estudio (Strauss *et al.*, 1996), al contrario que el anterior (Fang y Eger, 1995), las condiciones de la experimentación son más aproximadas a la realidad (temperatura ambiente y oxígeno como gas transportador del agente halogenado).

3.4. CO en los circuitos circulares

Los investigadores que publican los casos clínicos de intoxicación por monóxido de carbono creen que la reinhalación (bajos flujos) es la causa principal de acumulación de CO dentro del circuito circular, no obstante los estudios de degradación de los agentes halogenados y de producción de monóxido por los absorbedores de CO₂ (Fang y Eger, 1995) consideran que el CO dentro del circuito circular es producido por los absorbedores de CO₂ desecados.

Baum, investigador que preconiza las ventajas de los bajos flujos (ventajas económicas y ecológicas), inicia un estudio en 1001 pacientes anestesiados, con máquinas de anestesia dotadas de un circuito circular, empleando la técnica de bajos flujos (flujo de gas fresco = 0,5 L/min).³⁷

Este estudio se realiza únicamente con cal sodada debido a que en Europa no se comercializa la cal baritada. La cal sodada, utilizada en la práctica anestésica diaria, permanece en el circuito anestésico hasta agotar su capacidad de eliminación del CO₂ y a los pacientes se le realizan análisis de la carboxihemoglobina a los 30 minutos de la disminución del flujo de gas fresco. No se registra ningún caso de intoxicación por CO y el nivel máximo de carboxihemoglobina fue del 7 %.

Baum, al no producirse niveles elevados de carboxihemoglobina en los pacientes estudiados, aconseja el uso juicioso de los bajos flujos debido a que aumentan la humedad de los gases y la hidratación de la cal sodada. También concluye que la aplicación de un flujo elevado de gas fresco reduce la cantidad de agua dentro de los absorbedores de CO₂ por dos mecanismos: la desecación directa del absorbente y por la disminución de la rehidratación (al disminuir la reinhalación se evita el contacto del CO₂ con los absorbedores no produciéndose H₂O adicional).

El 31 de Mayo de 1995, la agencia de control de medicamentos del departamento de salud del Reino Unido, publica una alerta sobre la posibilidad de intoxicación por CO durante la anestesia debido a la degradación de los agentes halogenados por los absorbedores de CO₂ desecados.³⁸

En esta alerta se recomienda que se extremen las precauciones para que no se desequen los absorbedores de CO₂ y también se informa de que ningún monitor, disponible en la practica anestésica habitual, detecta la presencia de CO. En el caso de que se sospeche la producción de CO se debe suspender la administración del agente halogenado, aumentar el flujo de gas fresco y la FiO₂ (100 %).

Después de esta información, el temor a la toxicidad del monóxido de carbono motiva a que muchos anestesiólogos analicen la seguridad de su práctica clínica habitual.

Un procedimiento habitual para comprobar el buen funcionamiento de la máquina de anestesia es la colocación de una bolsa reservorio conectada con la pieza en “y” del circuito y ventilar con un flujo de gas fresco variable, un volumen corriente y una frecuencia ventilatoria estándar durante un periodo de tiempo determinado. Esta práctica puede desecar el canister de cal sodada, aunque éste estuviese situado en la rama espiratoria.

La inocuidad de esta práctica se demuestra (Harrison *et al.*, 1996) ventilando a una bolsa reservorio con una máquina de anestesia (Narkomed 2B) durante más de 15 horas, posteriormente se administra, por medio del vaporizador incluido dentro del circuito anestésico, varios agentes halogenados a distintas concentraciones y no se detecta producción de CO. Los autores concluyen que esta práctica es segura, probablemente por que los elevados flujos intermitentes de gas proporcionados por el

ventilador, durante 15 horas, son insuficientes para desecar la cal sodada a un valor inferior al 4 %.³⁹

En este estudio se analizan las concentraciones de CO, en la rama espiratoria e inspiratoria del circuito anestésico, durante la anestesia de pacientes con flujos de gas fresco de 2 L/min, y se observa que la concentración de CO es superior en la rama espiradora (diferencia de 4 - 5 ppm). Se comprueba que la concentración de CO dentro del circuito anestésico depende principalmente del CO endógeno del paciente, principalmente en aquellos casos en donde el grado de hidratación de la cal sodada es normal.

La modalidad de uso de un circuito circular que produce mayor acumulación de productos tóxicos endógenos es la de flujos mínimos o metabólicos (circuito cerrado).⁴⁰ No obstante, esta práctica anestésica, no justifica los casos clínicos de intoxicación por CO publicados, así, Hendrickx J. *et al.* anestesian en un circuito cerrado a 41 pacientes con desflurano o isoflurano y le realizan mediciones continuadas de los niveles de carboxihemoglobina, evidenciando que la variación máxima de los niveles de carboxihemoglobina es del 0,5 %.⁴¹

3.5. Intoxicación por CO en animales de experimentación.

El primer estudio publicado de intoxicación por CO en animales de experimentación fue el realizado por Frink *et al.* en 1995. En este estudio se anestesian ocho cerdos con un circuito circular, el flujo de gas fresco empleado era de 1 L/min y, el absorbedor de CO₂, cal baritada con un grado de humedad que varía desde el 5 al 15 %.⁴² El agente halogenado que se administra es el desflurano a una concentración de 1,2 CAM, durante 4 horas y se extraen muestras de sangre para el análisis de la carboxihemoglobina. Los valores máximos de carboxihemoglobina se obtienen con la cal baritada cuyo grado de humedad es del 5 % (carboxihemoglobina del 90 %) y esta intoxicación severa provoca una gran inestabilidad hemodinámica con el resultado de muerte del animal. En las otras experiencias, con cal baritada que tiene un grado de humedad mayor, se obtienen niveles descendentes en las concentraciones de carboxihemoglobina desde la primera hora (concentraciones del 63,3 %) hasta la cuarta (28 %).

La cal baritada, en función de las distintas experiencias, se deseca por medio de un flujo de gas fresco de 2, 6 o 10 L/min durante 48 horas. El flujo de 2 L/min es insuficiente para generar una deshidratación de la cal que provoque un aumento en las concentraciones de carboxihemoglobina. No obstante, como se demuestra en este estudio, flujos mayores son susceptibles de desecar la cal a un nivel lo suficientemente reducido que, al administrar ciertos agentes halogenados, genere una elevada cantidad de CO. Con relación al mecanismo de desecación del absorbedor de CO₂ visto en esta experimentación se deduce que una circunstancia clínica similar puede suceder si el flujo de gas fresco, por descuido, permanece abierto durante un fin de semana en una máquina de anestesia que dispone de un canister situado después de la entrada de gases frescos. Desde el punto de vista de seguridad anestésica, los resultados letales de esta experimentación animal son alarmantes.

En 1997 se publica el estudio experimental más reciente de intoxicación por CO durante la anestesia.⁴³ En este trabajo se deseca cal sodada y cal baritada en una máquina de anestesia con un flujo de gas fresco de 5 y de 10 L/min durante 24 y 48 horas. Los resultados de la desecación de la cal se muestran para una exposición de 24 horas, debido a que la cal baritada desecada 48 horas (hidratación = 1 %) produce intoxicaciones letales por CO y se retira del estudio. El nivel de hidratación de la cal baritada que se emplea varía desde el 1 % hasta 4,8 % (el de la cal sodada es ligeramente superior).

Con esta cal se anestesian 8 animales de experimentación (cerdos), en un circuito circular, empleando un flujo de gas fresco de 1 L/min, constante desde el inicio de la experiencia. El desflurano es el agente anestésico inhalatorio que se utilizó en todas las experiencias y a una concentración teleespiratoria constante del 7 %. En la figura 3.4. se muestran las concentraciones de CO en el circuito anestésico y en la figura 3.5. los de carboxihemoglobina en sangre arterial con respecto al tiempo (pág. 32).

Frink, además, monitoriza la temperatura en la parte más superficial del canister, detectando una elevación térmica rápida durante los primeros 25 minutos. Los valores máximos de temperatura fueron, para la cal baritada de 60 °C y para la cal sodada de 50 °C .

La conclusión de este estudio es que, en presencia de desflurano con absorbedores de CO₂ desecados, la cal baritada produce más monóxido de carbono que la cal sodada y, en estas circunstancias, se puede producir una intoxicación severa por CO (niveles de carboxihemoglobina muy elevados).

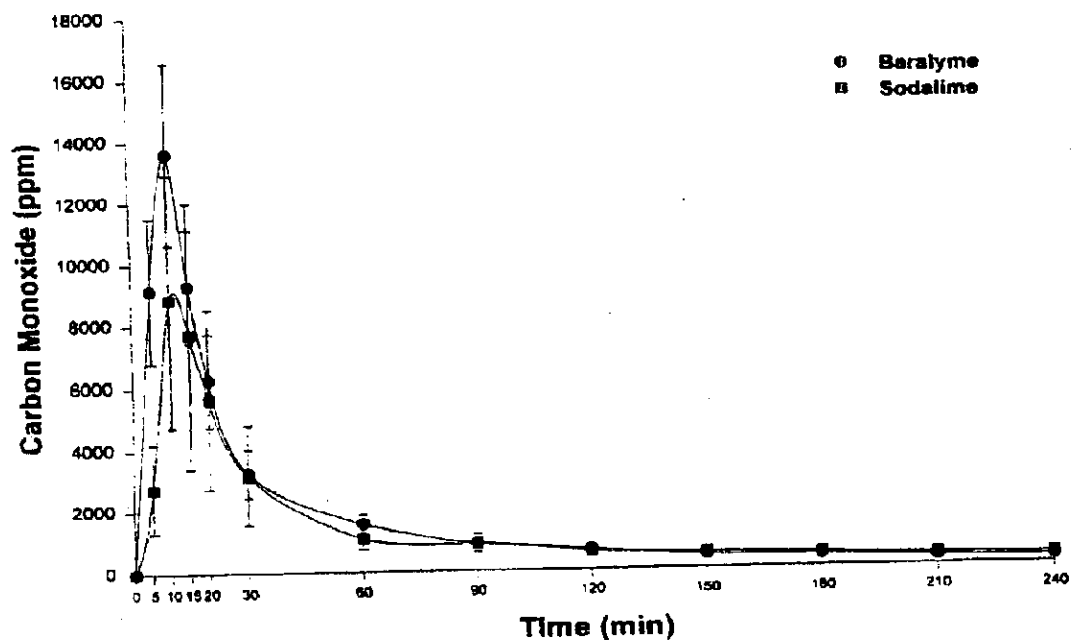


Fig. 3.4. Concentraciones de monóxido de carbono en el circuito de anestesia, utilizando como absorbedor cal sodada y baritada . (Frink et al. 1997)

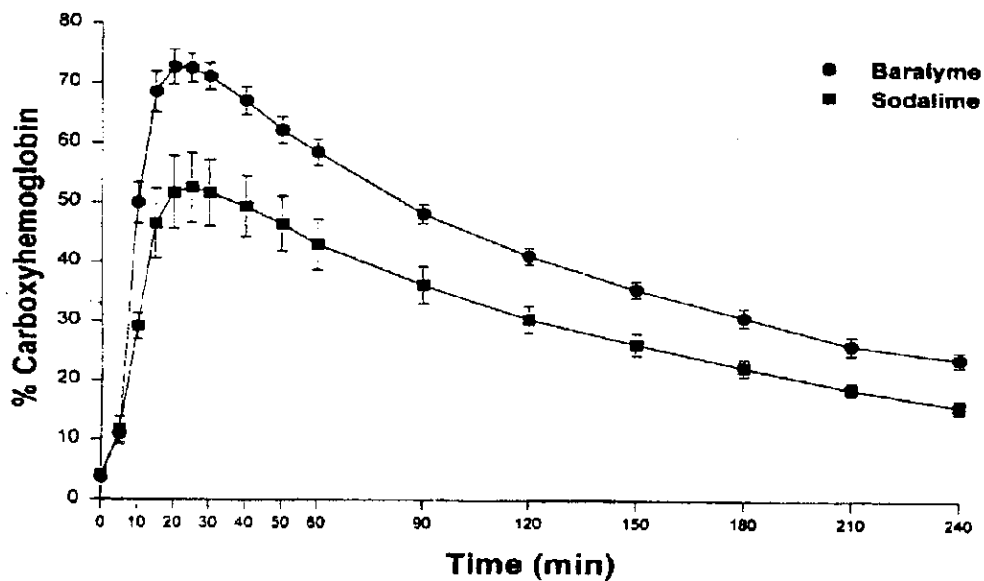


Fig. 3.5. Concentraciones de carboxihemoglobina en sangre arterial. La cal baritada produce una intoxicación más severa que la cal sodada (Frink et al. 1997).

Las limitaciones de este estudio, manifestadas por el propio autor, son que únicamente se utiliza un agente anestésico halogenado a una determinada concentración (desflurano 1 CAM); un flujo de gas fresco y un volumen minuto constante en todas las experiencias; una modalidad clínica de uso del circuito circular poco frecuente (flujos bajos desde el inicio de la anestesia) y un modelo experimental de pesos homogéneos, por tanto, no se puede conocer la influencia del peso y, por consiguiente, del volumen minuto en la producción y acumulación de CO en el circuito anestésico.

La investigación actual intenta resolver todas estas limitaciones desde un punto de vista práctico y funcional con relación a la utilización de las distintas modalidades de uso de un circuito circular.

3.6. Mecanismo de formación de CO.

Recientemente se ha descrito una posible reacción química de formación de CO a partir de los anestésicos volátiles al exponerse a la cal sodada deshidratada.⁴⁴ La hipótesis plantea que los anestésicos halogenados, debido a una serie de reacciones de sustitución nucleofila o ácido - base, generan como productos finales CO, CO₂ y H₂O y, el ácido trifluoracético (CF₃-COOH), como producto intermediario (Fig. 3.6).

El agente halogenado presenta un hidrógeno α (H_α) con carácter ácido, la base fuerte (OH⁻) presente en la superficie del agente absorbedor, al recibir un ataque en el H_α, lo abstrae y se produce una reorganización molecular perdiendo el radical -CF₂H. El compuesto formado (CF₃-COF) es inestable y susceptible de ser atacado en el carbono α por los grupos OH actuando como nucleófilos, generando el ácido trifluoracético (CF₃-COOH). En este compuesto dos moléculas de flúor son fácilmente sustituible por grupos -OH, obteniéndose un α-fluoroácidoetanoico que, por sucesivos ataques en el terminal -OH, produce H₂O, CO₂ y CO. La producción de H₂O y CO₂ son los mecanismos propuestos que podrían autolimitar la reacción de producción de CO.

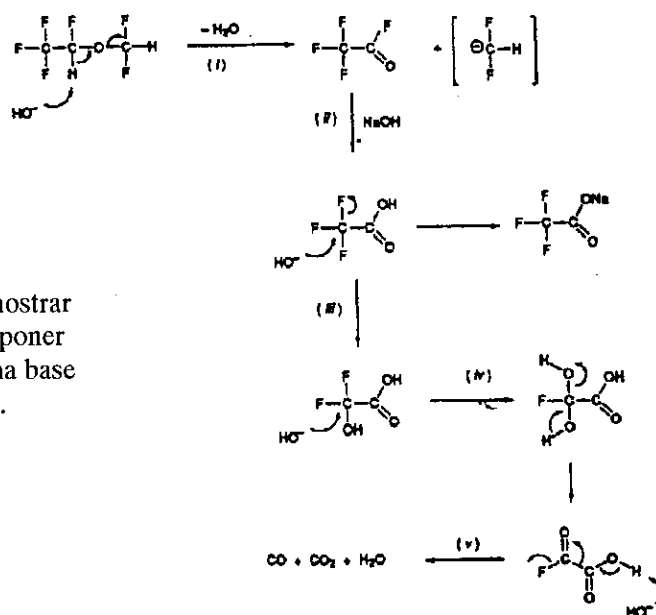


Fig. 3.6.
Teoría propuesta para demostrar la producción de CO al exponer un agente halogenado a una base fuerte (Hidróxido sódico).

3.7. Deseccación de la cal sodada.

La deshidratación de la cal sodada parece ser ella condición imprescindible para que se produzca CO en los absorbedores de CO₂. Fang y Eger (Anesth Analg., 1994), como ya se ha visto anteriormente, demuestran que los absorbedores de CO₂ deshidratados degradan a los agentes anestésicos halogenados.

Fang y Eger (Anesth Analg., 1995) realizan un estudio *in vitro* donde verifican que la producción de CO y su intensidad, al exponer agentes anestésicos a absorbedores de CO₂ desecados, dependen del grado de hidratación del absorbente. Sin embargo, niveles de desecación de cal sodada superiores a 4,8 % no producen CO y valores inferiores a 1,4 % producen una elevada cantidad. Sería conveniente definir un nivel más preciso de desecación del absorbedor de CO₂ en el que la producción de CO tenga una importancia clínica.

En todos los trabajos descritos se realizan experiencias sobre la degradación de los agentes halogenados y/o producción de CO con cal sodada desecada.^{23, 30, 35, 36, 42, 43} El mecanismo de desecación de la cal es, como ya se describió en otros apartados, por medio de un flujo de oxígeno desde 1 a 10 L/min y/o mediante calor desde 80 hasta 120 °C. No obstante, en todos estos estudios, el objetivo principal era obtener un nivel determinado de hidratación para cuantificar, en determinadas circunstancias, la degradación de agentes halogenados o la producción de CO.

La desecación de la cal sodada, en un circuito circular, se puede producir por medio de un flujo continuo de gas o, durante la utilización clínica, con un flujo de gas fresco elevado en aquellas máquinas de anestesia con el canister de cal sodada situado en la rama inspiratoria.³⁰

Soro *et al.* evidencian que la desecación de la cal sodada, con la utilización clínica de un circuito circular durante 7 días administrando flujos de gas fresco de 2 - 6 L/min (flujos altos), no alcanza valores de hidratación inferiores a 10 % (valores de hidratación muy superiores a los necesarios para que se produzca degradación y producción de CO por los agentes halogenados²³). No obstante, la desecación de la cal por un flujo continuo de O₂ a 8 L/min durante 17 horas deseca, únicamente, la capa inferior del canister de cal sodada a niveles próximos al 2 %. La capa media y superior del canister tienen unos niveles de hidratación próximos al 10 % y por tanto la posibilidad de producción de CO debe ser muy baja.⁴⁵

En este estudio se mantiene un flujo continuo durante 65 horas produciéndose la desecación de la cal sodada a un nivel inferior al 1 % en las tres capas del canister (superior, media e inferior). Estos grados de hidratación son extremadamente peligrosos ya que se demostró que producen CO en cantidad elevada.²³

Soro *et al.* consideran que es imposible la intoxicación por CO producida por desecación de la cal sodada durante el uso clínico de un circuito circular.⁴⁶

Por otra parte, un estudio realizado por estos autores, confirma que únicamente las máquinas de anestesia con canister inspiratorio pueden desecar la cal sodada.⁴⁷ Estas experiencias consisten en la utilización clínica de un circuito circular, con el canister situado en la rama inspiratoria, durante 14 días y con unos flujos de gas fresco de 6 L/min (próximos al volumen minuto ventilatorio empleado en la anestesia de un paciente adulto). La cal sodada utilizada era la Sodasorb[®] que se caracteriza por ser la que tiene un nivel de hidratación más bajo (11 %). En ningún caso se produjo desecación de las capas del canister a niveles de hidratación inferiores al 7 % (valor muy superior al necesario para producir CO) y, además, en las capas superiores los niveles de desecación de la cal sodada eran todavía más elevados. El análisis del grado de

hidratación de otras presentaciones comerciales de cal, después de los 14 días de su uso clínico era más elevado debido, principalmente, a un grado mayor de hidratación basal.

En esta investigación se realizan, adicionalmente, estudios de desecación de cal sodada. La cal se deseca por medio de un flujo continuo de oxígeno que durante 65 horas atraviesa el canister de cal sodada y se demuestra que se produce una desecación a valores inferiores al 1,7 % (1,3 % si el canister contenía Sodasorb[®]) en las tres capas del canister y, además, el grado de hidratación en la capa inferior era todavía menor.

Otra posibilidad, estudiada por Soro *et al.*, es la desecación de la cal por el uso clínico y adicionalmente, por descuido, se permite que un flujo de oxígeno atraviese el canister de cal sodada durante 17 horas (tiempo normal de cierre de un quirófano en nuestro país). En este caso, la desecación es combinada (uso clínico más flujo continuo). El grado de hidratación de la cal, por este mecanismo, puede alcanzar cifras inferiores al 0,5 % y con este grado de humedad se pueden generar elevadas cantidades de CO.⁴⁸

Frink *et al.* realizan estudios de desecación de cal baritada y sodada en un circuito circular en el que se mantiene un flujo de oxígeno de 5 y 10 L/min durante 24 horas y se analiza el grado de desecación producido en las capas superior, media e inferior del canister.⁴³ Un flujo de 10 L/min deshidratava la cal baritada desde un valor normal de hidratación (12,1 %) hasta el 4,8 %, 3,0 %, y 1,9 % (capas superior, media e inferior); en el caso de la cal sodada la hidratación era similar pero ligeramente superior.

La desecación con un flujo de 5 L/min produce un nivel de desecación de la cal baritada en la capa inferior del 6,2 %, este grado de hidratación es muy elevado y se verifica que no es posible que se produzca CO en cantidades significativas.

Frink demuestra que se alcanzan elevadas concentraciones de CO en el circuito anestésico, durante la anestesia, utilizando la cal baritada o sodada con un grado de

hidratación medio de casi el 3 %, sin embargo, en un estudio experimental *in vitro* se confirma que, con un grado de hidratación superior al 2,5 %, la cal sodada produce, al administrarle un flujo de O₂ de 8 L/min con una concentración de desflurano del 7 %, mínimas concentraciones de CO.⁴⁹

La diferencia en las concentraciones de CO obtenidas nos sugieren que habría que determinar el efecto del flujo del gas transportador en las concentraciones de CO resultantes.

Soro *et al.* estudian la desecación de la cal sodada, en función del tiempo de exposición a un flujo continuo de O₂ de 7 L/min, determinando cada 7 horas la hidratación en las capas superior, media e inferior.⁵⁰

Los resultados de estas experiencias se muestran en las Fig. 3.7. y 3.8. (pag. 39).

En este estudio se demuestra que para tener, en las 3 capas del canister, un nivel de desecación inferior al 2,5 % se precisa, durante 41 horas, un flujo de oxígeno de 7 L/min y, además, para disminuir la hidratación de la cal sodada a un valor inferior al 1 % es necesario un periodo de exposición muy prolongado o la utilización de flujos de gas fresco muy elevados.

La cal sodada comercializada, que tiene un grado de hidratación basal inferior al 15 %, es más susceptible, cuando se deseca por medio de un flujo de gas fresco de 7 L/min, de alcanzar niveles de hidratación menores al 2,5 % en un periodo de tiempo inferior a 41 horas. No obstante, el periodo de exposición necesario continua siendo muy prolongado para alcanzar el nivel de hidratación del 1 %.

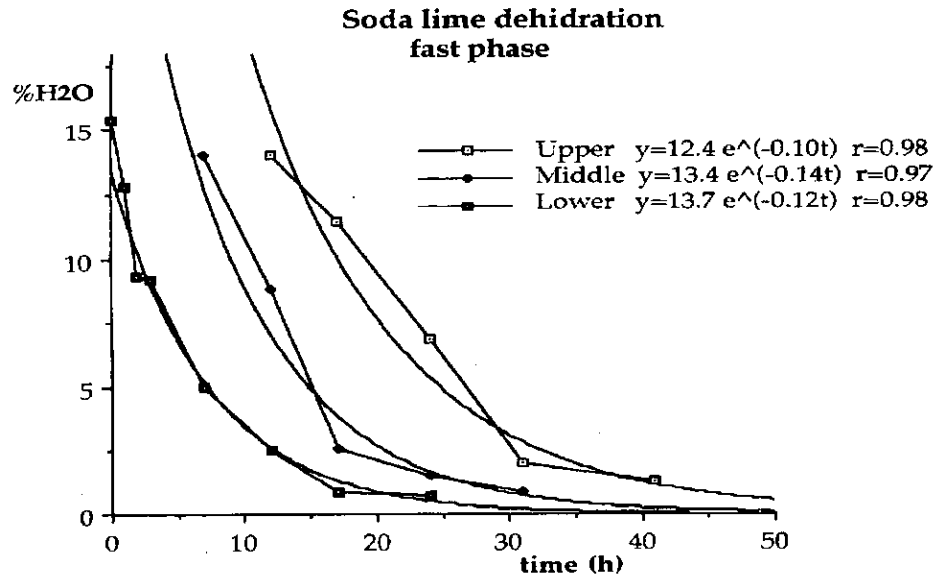


Fig. 3.7. Deseccación de la cal sodada, en las capas superior, media e inferior, en función del tiempo de exposición a un flujo continuo de O₂ de 7 L/min durante 50 horas.

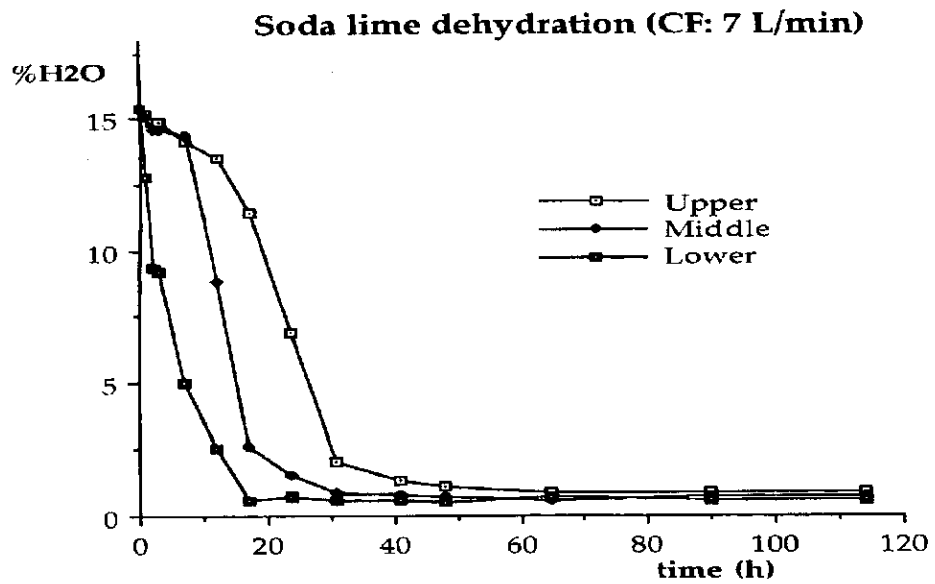


Fig. 3.8. Deseccación de la cal sodada, en las capas superior, media e inferior, en función del tiempo de exposición a un flujo continuo de O₂ de 7 L/min durante 120 horas.

3.8. Detección de CO en los circuitos circulares.

El CO es un gas altamente letal que se puede generar en los circuitos anestésicos, se ha descrito la producción endógena de CO (transfusión, hemólisis...) y su acumulación en el circuito circular al utilizarlo en la modalidad de circuito cerrado, sin embargo, en estas circunstancias los niveles de CO máximos alcanzados no tienen importancia clínica.^{28, 51}

La producción exógena de CO, tanto por la degradación de los agentes halogenados en cal sodada deshidratada o por la absorción transperitoneal del CO generado por electrocauterización, y su acumulación en el circuito va a depender de las condiciones y/o modalidad de utilización del circuito circular.⁵² Parece lógico que un gas tóxico altamente letal, principalmente cuando su producción es inadvertida, se detecte con los sistemas de seguridad de los circuitos circulares. Sin embargo, en la actualidad, ninguna máquina de anestesia incluye algún sistema de detección de productos conocidos que se generan y acumulan (metano, CO...) en el circuito circular.

Se ha demostrado que un 34 % de los accidentes anestésicos se relacionan con el sistema respiratorio y se calcula que un 93 % de éstos podrían haberse previsto con una adecuada monitorización. Las complicaciones respiratorias se deben principalmente a tres situaciones adversas: ventilación inadecuada (38 %), intubación esofágica (18 %) y dificultad de intubación (17 %).⁵³⁻⁵⁵ Con el fin de evitar tales accidentes se han propuesto una serie de recomendaciones para la vigilancia anestésica conocidos como “mínimos de monitorización”.⁵⁶

Desde 1986 la ASA considera como “mínimos de monitorización” a la medida de la concentración inspirada de oxígeno e incluye a la pulsioximetría como método cuantitativo para asegurar la oxigenación.⁵⁷ Posteriormente, se añadió la capnografía como estándar de la vigilancia anestésica.⁵⁸

Actualmente se disponen de sofisticados equipos de monitorización del agente anestésico cuya efectividad, en términos de seguridad para el paciente, no ha sido totalmente definida. No obstante tienen una gran utilidad clínica y de investigación.

La monitorización de los gases anestésicos no contempla la detección y cuantificación de productos generados por el metabolismo del paciente o generados en el circuito circular, sería deseable, por lo menos, disponer de sistemas de detección que nos alertasen inmediatamente de la producción de estos tóxicos.

La monitorización clínica recomendada, durante la anestesia, de los gases (inspirados o espirados) se realiza por medio de la tecnología de espectrofotometría de infrarrojos, de Raman, espectrometría de masas o métodos fotoacústicos. En todos los casos sería conveniente determinar la posibilidad de detección de CO por estos monitores.

En 1995, Woehlck *et al.* demuestran que la espectrometría de masas no alerta de la producción de CO en el circuito circular. La espectrometría de masas activa, e incluso fragmenta a los gases, identificando sus moléculas en función de la carga y masa.⁵⁹ El CO no puede ser identificado debido a que tiene el mismo peso molecular que el nitrógeno (peso molecular = 28), sin embargo la fragmentación del isoflurano por cal sodada desecada produce liberación del CF_3^+ (catión trifluorometilo). Este producto de fragmentación tiene una relación masa/carga igual a 69 y esta es la misma que la de los productos de fragmentación del enflurano.

Otro compuesto químico, que se puede liberar en la degradación del isoflurano, es el $\text{CF}_3\text{-CHCl}^+$ que, con una relación masa/carga de 117, el espectrómetro de masas lo identifica como halotano.

La identificación, por la espectrometría de masas de halotano o enflurano, durante la administración de isoflurano en el circuito circular nos alerta sobre la aparición de productos de degradación del agente y posiblemente de la formación de CO. Woehlck sugiere que se deben realizar estudios adicionales para ver si la degradación del desflurano o del enflurano, que son agentes anestésicos con una gran capacidad para producir CO, puede ser detectada por medio de la espectrometría de masas o por otras tecnologías (Raman, infrarrojos, fotoacústicos...).

En 1997, Woehlck define la utilidad de la espectrometría de masas para la detección del trifluorometano, producto que se genera por la degradación del isoflurano o desflurano.⁶⁰ Otros monitores como la espectrometría de Raman o de infrarrojos policromáticos son adecuados para detectar cantidades elevadas de trifluorometano, sin embargo, la degradación del isoflurano produce pequeñas cantidades y, por tanto, su detección se realizará en la fase terminal del proceso de producción de CO. Por otra parte, los monitores monocromáticos, debido a su incapacidad para identificar a los agentes anestésicos, no pueden detectar compuestos en el circuito.

La degradación del enflurano no es detectada por ninguno de los monitores anestésicos debido a que sus productos de fragmentación no se identifican como otro agente anestésico. Woehlck concluye que sería deseable tener un sistema de detección de CO en el circuito anestésico debido a que la intoxicación por CO puede causar una prolongada hipoxia tisular y lesiones neurológicas irreversibles.

El único monitor de gases anestésicos que tiene una cierta sensibilidad, para alertar de la producción de CO, son los espectrómetros de masas de alta resolución. Estos espectrómetros detectan mínimas cantidades de trifluorometano y, por tanto, identifican, en una fase inicial, la degradación del isoflurano o del desflurano.

En la actualidad existen monitores especiales que se emplean para la determinación del CO al final de la espiración. El análisis de las concentraciones de CO espirado refleja indirectamente el grado de hemólisis y de producción de bilirrubina. Un instrumento de características similares podría estar integrado en los circuitos circulares en los que los absorbedores de CO₂ pueden deshidratarse.^{61, 62}

La pulsioximetría es un método cuantitativo para asegurar la oxigenación y un estándar de vigilancia anestésica, sin embargo, a pesar de que el CO produce hipoxia tisular el pulsioxímetro no es un instrumento eficaz para detectarla.^{63, 64}

En presencia de carboxihemoglobina el pulsioxímetro sobrestima la saturación de hemoglobina arterial debido a que la absorbencia es medida en solo dos longitudes de onda y, por tanto, el pulsioxímetro no es capaz de distinguir tres o más clases de hemoglobinas (dishemoglobinemias). Una concentración de carboxihemoglobina del 70 % se corresponde con una SpO₂ del 90 %.⁶⁵

Un instrumento que refleja los aumentos de carboxihemoglobina es el utilizado para medir la PO₂ transcutánea debido a que el transporte periférico de oxígeno por la carboxihemoglobina es nulo.⁶⁶

En resumen, los instrumentos de monitorización que se utilizan habitualmente en la práctica de la anestesiología, son insuficientes para descubrir tanto la producción como la intoxicación por CO durante la anestesia. Probablemente éste es el motivo principal del escaso número de casos clínicos de intoxicación por CO detectados durante la anestesia.⁶⁷

3.9. Absorbedores de CO₂ : Nuevas formulaciones.

La interacción entre los absorbedores de CO₂ que contienen bases fuertes (hidróxido de sodio o de bario) y los anestésicos volátiles ha impulsado a los investigadores a la búsqueda de nuevas y seguras formulaciones.

Recientemente se evidencia que las bases fuertes no se precisan en los absorbedores de CO₂ y que la capacidad absorbedora está en relación al grado de desecación de la cal sodada.⁶⁸

Renfrew CW. *et al.* demuestran que el hidróxido sódico es el principal factor, presente en la cal sodada, implicado en la producción de CO cuando interacciona con ciertos anestésicos inhalatorios.^{69, 70}

El hidróxido sódico se relaciona también con la degradación de otros agentes halogenados, como es la del sevoflurano, que en contacto con la cal sodada desecada produce compuestos no deseables diferentes al CO. Este fenómeno de degradación del sevoflurano se incrementa cuando la cal sodada se deseca produciendo niveles elevados de metanol, formaldehído y compuesto denominado compuesto A.^{70, 71}

En 1997 se publican unos estudios de degradación del sevoflurano, este se expone a absorbedores de CO₂ deshidratados y se comprueba que la producción de compuesto A por la cal baritada es superior a la generada por la cal sodada.^{72,73} Sin embargo, recientemente, se demuestra que el absorbedor de CO₂ tiene capacidad para producir compuesto A cuando alcanza un grado de humedad inferior al que se precisa para que este absorba CO₂ (capacidad de absorción de CO₂ agotada).⁷⁴

Una solución al problema de la degradación de los agentes halogenados es la modificación de la composición actual de los absorbedores de CO₂, en estos momentos

se está experimentando con absorbedores de CO₂ sin hidróxido sódico y con una composición que consiste en una mezcla de hidróxido cálcico y cloruro cálcico hidratado al 10 %. La capacidad de absorción de CO₂ por esta nueva mezcla es adecuada y, por tanto, es una alternativa segura para utilizar, en un futuro, con los agentes halogenados degradables durante la anestesia.

3.10. Intoxicación por monóxido de carbono.

El monóxido de carbono es un gas tóxico, incoloro e inodoro que se produce, principalmente, por combustión incompleta de hidrocarburos u otras sustancias orgánicas. No obstante, hay fuentes endógenas de producción de CO así, la degradación del grupo hemo de la hemoglobina o de la mioglobina por la enzima hemo-oxidasa produce bilirrubina y CO.⁷⁵

El monóxido de carbono, además de ser un gas letal y un producto de desecho, actualmente, se le considera también un mensajero gaseoso neural, un importante modulador del tono vascular y un antiagregante plaquetario. Sin embargo, la administración exógena de CO produce siempre efectos indeseables secundarios a la hipoxia tisular.⁷⁵

3.10.1. Epidemiología:

El monóxido de carbono es la principal causa de muerte por intoxicación en E.E.U.U. y la principal causa de muerte en los accidentes incendiarios relacionados con el daño por inhalación.^{76,77}

La incidencia real de intoxicación por CO no es conocida debido a que muchas exposiciones subagudas no se contabilizan y, adicionalmente, un tercio de los casos no son diagnosticados.⁷⁸

En E.E.U.U. aproximadamente 10.000 personas al año son atendidas a causa de la intoxicación por CO. Las tasas de mortalidad secundarias a la intoxicación por CO son variables y así se han publicado tasas desde el 1 - 2 % hasta el 30 %.⁷⁹

Las fuentes de intoxicación más frecuentes se describen en la tabla 3.1.

Los vehículos a motor son los agentes que causan más muertes por CO (53 %) y en el 83 % de los casos se asocian a vehículos estacionados en garajes (con o sin puertas cerradas). La segunda fuente más importante es la inhalación de CO procedente de los incendios y los casos descritos de muertes inmediatas ocurren principalmente en los incendios de los edificios.⁸⁰

La mayor mortalidad por CO sucede durante los meses de invierno, principalmente cuando nieva, debido a que se utilizan fuentes de producción de calor por combustión y además la nieve obstruye los sistemas de evacuación de humos de los automóviles.⁸¹ El humo procedente de los automóviles es la principal fuente de intoxicación por CO y un porcentaje elevado son realizadas voluntariamente por el paciente (suicidio).

Tabla 3.1 Fuentes exógenas de CO
Humo de automóviles
Hornos
Estufas de gas o braseros
Calentadores de agua
Disolventes con diclorometano
Humos de otras etiologías.
Humo de tabaco

En el medio urbano el ambiente contiene elevadas concentraciones de CO produciendo en el hombre niveles de carboxihemoglobina de 1 - 2 %. El tabaco también es una fuente de producción de CO y los fumadores suelen tener unos niveles de carboxihemoglobina del 4 - 5 % e incluso hasta el 9 %. El cloruro de metileno, producto que poseen los disolventes de pinturas, también puede producir niveles elevados de carboxihemoglobina a causa de que los vapores (inhalados cuando se elimina con estos disolventes la pintura de paredes o suelos) son absorbidos por el pulmón y, posteriormente, a nivel hepático, se convierten en CO.

Se ha descrito el aumento de los niveles de carboxihemoglobina por la absorción transperitoneal de CO durante la utilización del termocauterío en la cirugía laparoscópica, sin embargo, este mecanismo tiene poca relevancia.⁵²

3.10.2. Fisiopatología

El monóxido de carbono se combina con la hemoglobina produciendo carboxihemoglobina (COHb), desplazando al oxígeno y reduciendo su contenido arterial

Datos clínicos y estudios experimentales sugieren que, además de la formación de carboxihemoglobina, el CO interacciona con la citocromo oxidasa y la mioglobina provocando efectos cardiotóxicos directos.⁸² Estudios histológicos realizados en víctimas de intoxicación por CO constatan la presencia de edema cerebral, hemorragias y petequias difusas.

Curiosamente, las alteraciones anatomopatológicas, encontradas en animales de experimentación intoxicados con CO, se correlacionan más con las alteraciones en la hemodinámica, que produce una elevada concentración de carboxihemoglobina, que con el grado de hipoxemia.⁸³

Una exposición prolongada a concentraciones bajas de CO produce concentraciones tóxicas de carboxihemoglobina y esto es debido a que el CO tiene una afinidad por la hemoglobina entre 200 - 300 veces superior a la del oxígeno.⁸⁴

Los mecanismos de toxicidad del CO incluyen la disminución de la capacidad de transporte del oxígeno por la sangre, las alteraciones en la disociación de la oxihemoglobina, la disminución en la oxigenación tisular a consecuencia de su unión

con el citocromo a_3 y la fijación a la mioglobina que provoca una disfunción en el músculo esquelético y miocárdico.

Probablemente, el mecanismo de toxicidad más importante se relaciona con la fijación del CO a uno de los grupos hemo de la hemoglobina. Esto provoca una modificación conformacional en el resto de los grupos aumentando, así, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y disminuye su capacidad de cesión a los tejidos (por el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda).

El tiempo de vida media de la carboxihemoglobina, ventilando con aire ambiente, varía desde 128 hasta 409 minutos (media de 320), sin embargo, cuando se utiliza oxígeno hiperbárico (presurizado a 3 atmosferas) la vida media es de 23,3 minutos. Se han descrito modelos matemáticos que predicen la producción, en función de las concentraciones de CO a que se exponen, y la eliminación de la carboxihemoglobina, en relación con el tiempo transcurrido tras la exposición.^{85, 86, 87}

La mioglobina, principalmente la cardíaca, y la hemoglobina fetal tienen más afinidad por el CO que la hemoglobina y por consiguiente una vida más prolongada.

Otro mecanismo importantes en el daño tisular, asociado a la intoxicación por CO, es el déficit de perfusión tisular secundario a la depresión miocárdica (bajo gasto cardíaco, arritmias...) y a la vasodilatación sistémica. La hipotensión puede ser el mecanismo principal de la lesión neurológica.⁸⁸

Otro mecanismo propuesto para explicar la lesión por CO es el daño por reperfusión, así, la génesis de radicales libres durante la reperfusión (secundario a hipoxia e hipotensión) se ha implicado como el mecanismo más importante de lesión cerebral postisquémico. Thorm *et al.* ha demostrado la peroxidación lipídica cerebral

después de la exposición al CO, pero no durante su administración, además, este investigador demuestra que el alopurinol previene la peroxidación lipídica después de una intoxicación con CO.⁸⁹ Este daño oxidativo se produce por el secuestro de leucocitos en la microvasculatura cerebral tras la exposición al CO.⁸⁸

3.10.3. Sintomatología

Una parte importante de las víctimas de intoxicación por CO mueren o sufren daños neurológicos severos (un 50 % de los que sobreviven no recuperan totalmente la conciencia o sufren alteraciones neuropsiquiátricas permanentes).⁹¹

La exposición crónica al CO con niveles de carboxihemoglobina bajos exacerba enfermedades cardiopulmonares como la angina, infarto, EPOC, arritmias... La disminución de los niveles de carboxihemoglobina mejora la clínica del paciente y, a menudo, esta intoxicación crónica no es diagnosticada.⁷⁷

Los síntomas de una intoxicación aguda por CO se muestran en la tabla 3.2. y tabla 3.3. (pag. 51). Niveles de carboxihemoglobina inferiores al 10 % no suelen dar síntomas, excepto en pacientes con enfermedades cardiopulmonares o de edad avanzada. Niveles superiores al 20 % producen confusión, náuseas, cefaleas y discinesias. Niveles superiores al 40 % ocasionan estados de coma y convulsiones asociadas a edema cerebral. Niveles superiores al 60 % se asocian con una elevada incidencia de muerte.^{92, 93}

Los síntomas psiquiátricos persistentes en los pacientes que han sufrido una intoxicación severa por CO son: parkinson, estados vegetativos persistentes, agnosia, mutismo aquinético, apraxia, alteraciones de la visión, psicosis, alteraciones en la memoria y de la personalidad...^{76, 94}

Niveles de carboxihemoglobina y sintomatología	
10 %	Asintomático o cefalea.
20 %	Discinesias, náusea, síncope.
30 %	Alteraciones visuales.
40 %	Confusión y síncope.
50 %	Convulsiones y coma.
60 %	Disfunción cardiopulmonar y muerte.

Tabla 3.2. Síntomas clínicos en relación con los niveles de carboxihemoglobina secundarios a la inhalación de CO en el hombre.

(U.S. Consumer Product Safety Commission.)

Exposición al CO y efectos clínicos	
[CO]	Síntomas
35	No efectos adversos si la exposición es inferior a 8 horas
200	Cefalea a las 2 horas.
400	Cefalea y náuseas después de 1 hora.
800	Cefalea, náusea y discinesias a los 45 minutos. A las 2 horas colapso.
1000	Perdida de conciencia en 1 hora.
1600	Cefalea, náusea, discinesia a los 20 minutos. Inconsciencia a los 30 m.
3200	Cefalea y náuseas en 5 minutos. Inconsciencia a los 30 minutos.
12000	Inconsciencia y muerte en 3 minutos.

Tabla 3.3. Sintomatología clínica dependiendo de la intensidad y del tiempo de exposición al CO. (U.S. Consumer Product Safety Commission.)

3.10.4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La historia clínica es el indicador más útil para sospechar una intoxicación por CO, y en todos los pacientes que tengan una historia de contacto con fuego o con posibles fuentes de producción de CO deben de ser evaluados los niveles de carboxihemoglobina (gasometría arterial).⁷⁶

La sospecha de una intoxicación por CO nos obliga a realizar un EKG (arritmias, isquemia...), y analíticas para la determinación de CPK (isquemia miocárdica), LDH y lactato (isquemia tisular).⁹⁵

El diagnóstico diferencial que se debe plantear, en ausencia de una historia de exposición al CO, es muy amplio, desde una enfermedad viral hasta el infarto agudo de miocardio, angor, ictus, arritmias...^{96,97}

3.10.5. Tratamiento

La terapéutica de la intoxicación por CO consiste en la oxigenoterapia, soporte ventilatorio y monitorización electrocardiográfica continua (arritmias).

En un paciente con ventilación espontánea adecuada se administrará oxígeno al 100 % para mejorar la fracción de O₂ presente en el plasma. Intoxicaciones más severas precisan ventilación controlada con una fracción inspirada de oxígeno del 100 % y soporte hemodinámico según la evolución de los diferentes parámetros hemodinámicos.⁹⁸

Otras modalidades de tratamiento de la intoxicación por CO son:

La hipotermia: este tratamiento, sin embargo, no demostró ser una medida eficaz dado que no mejoró la supervivencia.⁹⁹

Oxigenación hiperbárica (3 ATM): se ha demostrado que su utilización es controvertida, si bien, se ha comprobado experimentalmente que disminuye la peroxidación lipídica cerebral y que disminuye la vida media de la carboxihemoglobina, además de producir una rápida disociación del CO con el citocromo a₃, sin embargo, como aspecto negativo, se le atribuye que induce vasoconstricción cerebral.¹⁰⁰ Estudios clínicos realizados por Thorn y Ducassé recomiendan la utilización de oxigenación hiperbárica, administrando como mínimo 2,5 ATM, en el caso de que esta se pueda proporcionar antes de las 6 horas posteriores a la intoxicación.^{101, 102} Otros estudios no han podido demostrar que la oxigenación hiperbárica mejore la supervivencia.¹⁰³

La Sociedad de Medicina Hiperbárica recomienda la oxigenación hiperbárica en aquellos pacientes con signos de intoxicación severa (inconsciencia, alteraciones neurológicas, disfunción cardiovascular y acidosis severa).¹⁰⁴

Transfusión de concentrados de hematíes: en aquellos casos en los que se precise ventilación mecánica y no se disponga de oxigenación hiperbárica se puede ensayar administrar concentrados de hematíes para disminuir la concentración de carboxihemoglobina.

La actitud terapéutica y el ingreso del paciente viene condicionado por la sintomatología clínica y por los niveles de carboxihemoglobina, así, en pacientes sanos concentraciones superiores al 25 % no precisan ingreso hospitalario. Sin embargo, pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica o arritmias con niveles inferiores al 6 % pueden manifestar alteraciones electrocardiográficas.¹⁰⁵

3.10. Resumen

La producción de monóxido de carbono en los circuitos circulares se describe en 1945 al reaccionar el tricloroetileno con la cal sodada;¹ sin embargo, este fenómeno no preocupó a los anestesiólogos hasta 1993, momento en el que se publican, utilizando enflurano^{1,2,3} y desflurano,²¹ varios casos de intoxicación por monóxido de carbono durante la anestesia (los niveles de carboxihemoglobina son superiores al 30 %).

Fang *et al.* demuestran que la degradación de los agentes halogenados por los absorbedores de CO₂ desecados es el mecanismo de producción de CO y la concentración de CO generada depende de la naturaleza y concentración del agente halogenado, y además, de la naturaleza y del grado de hidratación del absorbedor.²⁷

Entre los años 1994 y 1995, la APSF (Anesthesia Patient Safety Foundation) y la Medicines Control Agency del Reino Unido recomiendan el uso clínico de los bajos flujos para evitar la desecación de la cal sodada.^{22, 38} Sin embargo, con el uso clínico, es prácticamente imposible desecar los absorbentes de CO₂ a un nivel crítico. Para que esto ocurra se precisa de un flujo continuo elevado de gas fresco que atraviese el canister de cal sodada durante un periodo prolongado de tiempo (p. ej.: un fin de semana).^{46, 47}

El primer estudio experimental de intoxicación por monóxido de carbono durante la anestesia se publica en 1997 y se demuestra que administrando desflurano en un circuito circular con diferentes absorbedores de CO₂ desecados se produce, en animales de experimentación (cerdos), intoxicación por CO con niveles de carboxihemoglobina del 70 %.⁴³ En la actualidad no existe estudios publicados que hayan estudiado la producción de CO y sus consecuencias durante el uso del circuito circular en diferentes modalidades clínicas. Sería deseable, con relación a la seguridad anestésica, conocer las circunstancias más adversas de producción y acumulación de CO en el circuito anestésico y su repercusión biológica.

4. MATERIAL Y METODOS

La presente investigación, debido al desconocimiento inicial de las características de la producción de CO por la degradación de los agentes halogenados, se realiza en dos fases.

En una primera fase se realiza un estudio *in vitro* para conocer la producción de CO al reaccionar la cal sodada, con un grado de humedad igual al 1 %, el desflurano y el isoflurano y se analizan las variaciones de la temperatura en la cal sodada en diferentes circunstancias experimentales.

En una segunda fase se realiza un estudio experimental *in vivo* para determinar durante la utilización clínica de un circuito circular la concentración de CO, secundaria a la degradación del agente halogenado, en el circuito anestésico y sus efectos biológicos.

4.1. Estudios “in vitro” de producción de CO.

4.1.1. Deseccación de la cal sodada.

La cal sodada se deshidrata en una mesa de anestesia Dräger Sulla 800, dotada de circuito Tiberius (Dräger, Alemania) (Fig. 4.1.).

Este circuito incluye un canister de 900 gr de capacidad en la rama inspiratoria situado después de la entrada del FGF. El canister se llenó con cal sodada Drägersorb® (Dräger, Alemania) con un grado de hidratación basal del 16 %.

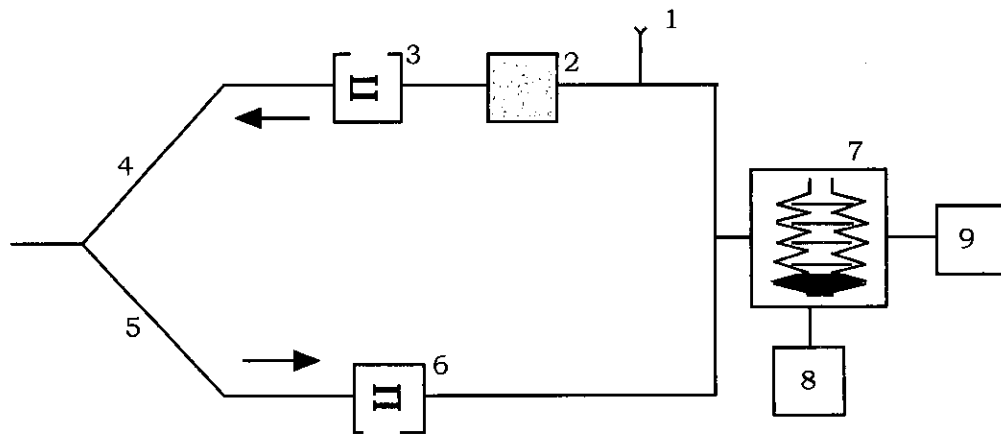


Fig. 4.1. Circuito anestésico utilizado para la desecación de la cal sodada. Dräger Sull 800 con circuito Tiberius (Dräger, Alemania.)

1. Entrada del flujo de gas fresco; 2. Canister de cal sodada; 3. Válvula inspiratoria; 4. Rama inspiratoria del circuito; 5. Rama espiratoria del circuito; 6. Válvula espiratoria; 7. Ventilador; 8. Válvula de sobreflujo; 9. Válvula de PEEP.

En esta mesa se simulan las condiciones en las que se puede producir, por descuido, la desecación de los absorbedores de CO₂ durante el uso clínico:

1. El aparato se deja con el selector en posición de ventilación espontánea, la válvula APL abierta y un flujo de 8 L/min de O₂ atravesando el canister. Estas condiciones de utilización simulan el final de un procedimiento anestésico.
2. El caudalímetro de O₂ se mantiene abierto durante 65 horas, equivalentes al tiempo de cierre de quirófano durante el fin de semana. Para la desecación, el canister se rellena con cal sodada fresca Drägersorb (Dräger, Alemania). Un estudio previo concluye que, de este modo, el grado de deshidratación que se logra es constante ($1,0 \pm 0,1$ %) y homogéneo en todo el contenido del canister no encontrando diferencias de hidratación entre las distintas capas.⁹ No obstante,

se analiza el contenido de agua en muestras de 50 g obtenidas de todos los recipientes desecados.

La cal obtenida se almacena en recipientes herméticos. Antes de rellenar los canister del estudio se homogeniza, mediante agitación del recipiente, la cal sodada almacenada dentro del recipiente.

La mesa Dräger-Sulla, por su elevado volumen interno, no se utiliza posteriormente durante la experimentación animal, debido a la dificultad de ajuste del volumen corriente (VT) en los animales pequeños y de los caudalímetros en el rango de los flujos bajos utilizados en la experiencia.

4.1.2. Procedimiento experimental.

Se realizan 22 experiencias que consisten en el análisis de la concentración de CO en el gas que ha pasado a través de un canister con cal sodada y la monitorización continua de la temperatura con un termómetro digital (Fischer Scientific, Tustin, California, E.E.U.U.) en la parte media y central del canister, tras administrar un agente halogenado (isoflurano o desflurano) por medio de un flujo continuo de oxígeno y N₂O en diferentes circunstancias experimentales.

Se utiliza un circuito circular (Tiberius, Dräger, Lübeck, Alemania) con un canister de 900 gr de capacidad de cal sodada, situado en la rama inspiratoria después de la entrada del flujo de gas fresco, y adaptado a una máquina de anestesia Dräger Sulla 800.

Los rotámetros y el vaporizador de la máquina de anestesia proporcionan, respectivamente, un flujo continuo de gas fresco (oxígeno / N₂O = 0,5) con un caudal definido para cada experiencia y el agente halogenado elegido.

En el circuito circular, la parte terminal, conocida como pieza en “y” se sella por la parte que se une con la rama espiratoria. El muestreo se realiza por aspiración con jeringuillas Luer-Lock conectada a una llave de tres pasos y que, por medio de una conexión especial, se adapta a la pieza en “y”.

El registro de la temperatura y de las muestras de los gases (jeringas especiales herméticas), que abandonan el canister de cal sodada, se realiza a los 0, 5, 15, 20, 30, 40, 50, y 60 minutos de la apertura del vaporizador del agente halogenado.

El análisis de la concentración de CO se determina por un cromatógrafo de gases (Hewlett Packard 5890 Series II (Palo Alto, California, E.E.U.U.) con un detector de conductibilidad térmica. La columna utilizada es Molesieve 5 Å de 2 metros de longitud y 0,5 mm de diámetro interno. El horno es isoterma a 90 °C y el volumen inyectado de 2 mL.

Al inicio y al final de cada experiencia se analiza el grado de hidratación de la cal sodada en la parte superior del canister (muestra de 25 gr).

4.1.3. Condiciones de experimentación

Cada experimentación se realiza por duplicado y se clasifica en grupos y subgrupos en función del flujo de gas fresco y la concentración de agente halogenado suministrada, de la cantidad de cal y del grado de hidratación empleado. Las experiencias realizadas se muestran en la página 59.

1. Grupo I: FGF = 8 L/min, canister de 900 gr, hidratación = 1 %.

- Isoflurano 1,5 % 2 experiencias.
- Isoflurano 0,75 %..... 2 experiencias.
- Desflurano 7 %..... 2 experiencias.
- Desflurano 3,5 %..... 2 experiencias.

2. Grupo II: isoflurano o desflurano, canister de 900 gr, hidratación = 1 %.

- Isoflurano 1,5 %:
 - FGF: 8 L/min.(Grupo I).
 - FGF: 2 L/min.....2 experiencias
 - FGF: 1 L/min.....2 experiencias.
- Desflurano 7 %:
 - FGF: 8 L/min..... (Grupo I).
 - FGF: 4 L/min.....2 experiencias

3. Grupo III: FGF = 8 L/min, hidratación=1 %.

- Isoflurano 1,5 %
 - Cal sodada = 900 gr(Grupo I)
 - Cal sodada = 450 gr..... 2 experiencias.
- Desflurano 7 %.
 - Cal sodada = 900 gr(Grupo I).
 - Cal sodada = 450 gr 2 experiencias.

4. Grupo IV: FGF = 8 L/min y canister de 900 gr.

- Isoflurano 1,5 %:
 - Cal 1 %: (Grupo I)
 - Cal 15 %..... 2 experiencias
- Desflurano 7 %.
 - Cal 1 %..... (Grupo I)
 - Cal 15 %.....2 experiencias

4.2. Estudios *in vivo* de producción de monóxido de carbono durante la anestesia.

4.2.1. Procedimiento anestésico.

Se anestesian veinticuatro cerdos de la raza Large-White, 12 con un peso entre 30 - 40 Kg (38 ± 3), ocho entre 10 a 20 Kg (17 ± 3) y cuatro de 80 ± 5 Kg

La anestesia se induce con metomidate intraperitoneal y azaperona intramuscular (4 mg/Kg). Tras la inducción se canula la vena marginal de la oreja por la que se administra fentanilo 3 μ g/Kg (para la analgesia) y atracurio 1 mg/Kg (para la intubación endotraqueal) y se instaura la ventilación mecánica con una frecuencia ventilatoria de 15/min y un volumen corriente de 12 - 14 mL/Kg de peso (para mantener una PaCO₂ entre 37 y 43 mmHg).

La anestesia se mantiene con una mezcla de O₂/ N₂O al 50 %, con un FGF inicial de 8 L/min, sin administrar agentes inhalatorios. Se monitoriza el ECG y la SpO₂ y se procede a la canulación de la vena yugular derecha con un catéter de Swan-Ganz con fibra óptica para medidas hemodinámicas y SvO₂. También se canaliza la arteria carótida del mismo lado para la medida continua de la presión arterial y la extracción de muestras de sangre. Asimismo se monitoriza la temperatura por medio de una sonda rectal.

Para la ventilación se dispone de un aparato de anestesia Elsa (Gambro-Engstrom, Bromma, Suecia) con un circuito circular, el cual contiene un canister de 900 ml de capacidad para el absorbedor de CO₂, que está situado en la rama inspiratoria por después de la entrada de los gases frescos al circuito (Fig. 4.2.). Durante la fase inicial de la anestesia (monitorización del animal), el canister se rellena con cal sodada fresca Drägersorb (Dräger, Lübek, Alemania) con una humedad del 15 %.

Durante toda la experiencia se mantiene una perfusión de Ringer Lactato de 3 - 5 mL/Kg h y atracurio 1 mg/Kg h, adicionalmente se administran dosis suplementarias de fentanilo en bolos.

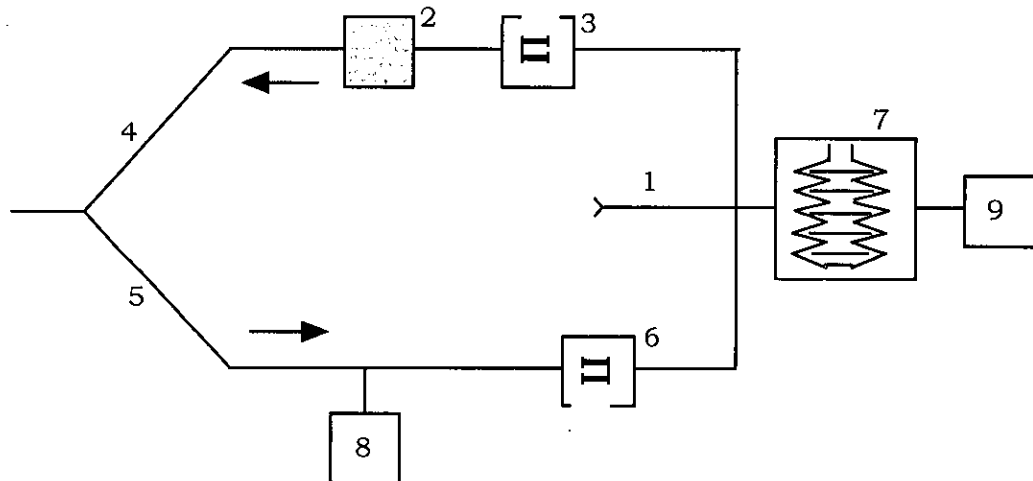


Fig. 4.2. Estructura del circuito circular del aparato de anestesia Elsa (Gambro-Engstrom, Bromma, Suecia). El flujo de gas fresco esta situado proximal al canister de cal sodada. 1. Entrada del flujo de gas fresco; 2. Canister de cal sodada; 3. Válvula inspiratoria; 4. Rama inspiratoria del circuito; 5. Rama espiratoria del circuito; 6. Válvula espiratoria; 7. Ventilador; 8. Válvula de sobreflujo; 9. Válvula de PEEP.

4.2.2. Protocolo experimental.

Tras la monitorización se espera de 10 a 15 minutos para lograr la estabilización hemodinámica y respiratoria del animal. En ese momento se cambia el canister con cal sodada estándar por otro que contiene cal sodada deshidratada con un grado de hidratación de $1,0 \pm 0,1 \%$.

A continuación se procede a la administración del agente halogenado, desflurano (12 cerdos) e isoflurano (12 cerdos) y se ajusta en el vaporizador la concentración alveolar deseada.

Con el fin de reproducir las circunstancias clínicas de la anestesia con circuito circular se ajusta, durante los 15 primeros minutos, un FGF de 8 L/min ($\text{FGF} > \text{VE}$) hasta equilibrar la fracción inspirada (FI_{Iaa}) con la fracción telespiratoria (FE_{Iaa}) del agente halogenado.

Posteriormente se inicia la fase de reinhalación y se reduce el FGF a la décima parte del volumen minuto ($\text{VE}/10$). Durante esta fase y hasta el final de la experiencia, se mantiene el mismo FGF y se reajusta la concentración de anestésico en el vaporizador para mantener constante la FI_{Iaa} deseada.

4.2.3. Secuencia experimental

Fase de preparación:

Inducción anestésica del animal:

1. Metomidato intraperitoneal y azaperona.
2. Canalización de la vena marginal de la oreja.
3. Intubación endotraqueal.
4. Atracurio 0,5 mg/Kg y fentanilo 4µg/Kg administrado en bolus IV.
5. Ventilación mecánica con los siguientes parámetros
 - Volumen corriente: 12 mL/Kg
 - Frecuencia respiratoria: 15/min, para obtener una EtCO₂ de 25 a 30 mmHg.
 - Flujo de gas fresco superior al VE (50 % O₂, 50 % N₂O).
 - Cal sodada estándar.

Monitorización :

1. ECG (monitor).
2. Pulsioximetría.
3. Capnografía y concentraciones inspiradas y espiradas de los gases anestésicos.
4. Canulación de la Arteria Pulmonar con sonda de Swan-Ganz con oximetría para la medida de la PAP, PCP, PVC, GC, SvO₂ y temperatura central.
5. Canulación de la Arteria Carótida para la medida de la tensión arterial y toma de muestras.
6. Sonda en canister para medida de la temperatura de la cal.

Estabilización del modelo

1. Mantenimiento anestésico

- Ringer Lactato 3 - 5 ml/Kg h.
- Atracurio 1 mg/Kg h.

2. Normalización de constantes

- Hemodinámicas: TA ,FC y GC.
- Respiratorias: PaCO₂, PaO₂, ETCO₂.

Fase de estudio:

1. Determinaciones basales.
2. Cambio del canister de cal sodada normal por el de cal deshidratada.
3. Apertura del vaporizador: a los tres minutos del cambio del canister, entre 10 y 15 minutos se obtiene la CAM deseada y una concentración inspirada igual a la espirada.
4. Toma de muestras en sangre arterial y en el circuito anestésico (gases inspirados y espirados), en los siguientes tiempos: 0 (corresponde con la apertura del vaporizador), 5, 15, 30, 60, 90 y 120 min.
5. Reducción del flujo de gas fresco (a bajo o mínimo), cuando la concentración espirada e inspirada de agente halogenado se iguale. Estos flujos se mantienen invariables hasta la toma de la última muestra

Fin del procedimiento: después de la recogida de la última muestra de sangre y de gas, se extrae una muestra de cal del canister para analizar su estado de hidratación.

4.2.4. Condiciones experimentales

Para definir el efecto del agente anestésico sobre la producción de CO y COHb, se anestesian, inicialmente, dos grupos de 4 cerdos. En todos los casos se ajusta en el vaporizador, desde el inicio y durante toda la experiencia, una concentración constante que equivale a 1 CAM de anestésico.

En el primer grupo (peso medio = 38 ± 3 Kg) se administra desflurano al 7 % (1 CAM) y en el segundo (peso medio = 37 ± 4 Kg) isoflurano al 1,5 % (1 CAM). En todos los casos el flujo de gas fresco es de 8 L/min y se reduce a los 15 minutos a una décima parte del volumen minuto ($VE/FGF = 10$).

Para conocer el efecto del FGF se anestesian 2 cerdos (peso promedio de 36 ± 4 Kg) con desflurano 7 % y otros dos (peso promedio de 36 ± 4 Kg) con isoflurano 1,5 % y se ajusta, desde el minuto 15 (equilibrio de las concentraciones inspirada y telespirada de anestésico), un FGF a 1,2 L/min ($VE/5 = 1,2$ L/min). Este flujo es el doble del que se suministra en el resto de las experiencias.

Para determinar el efecto del volumen minuto ventilatorio se anestesian cuatro animales pequeños: dos cerdos de $18 \pm 0,7$ Kg de peso ($VE = 3,5$ L/min) anestesiados con desflurano 7 %, y otros dos de 17 ± 2 Kg ($VE: 3,5$ L/min) con isoflurano 1,5 %. En este grupo el VE es aproximadamente la mitad que el del grupo de animales de 40 Kg. A consecuencia de los elevados niveles de carboxihemoglobina que se obtienen en los animales de bajo peso se anestesian, adicionalmente, cuatro animales con un peso de 80 ± 5 Kg ($VE = 13,5$ L/min), dos con isoflurano 1,5 % y los otros dos con desflurano al 7%

Finalmente, para concretar el efecto de la concentración del agente, se anestesian cuatro cerdos: dos con desflurano al 3,5 % (peso medio = 19 ± 2) y dos con isoflurano al 0,75 % (peso medio = 21 ± 1 Kg). Los cuatro cerdos de peso similar de la experiencia anterior nos sirven de grupo de comparación.

4.2.5. Monitorización y determinaciones

La toma de muestras y el registro de parámetros se realiza antes de comenzar la administración del agente inhalatorio (control) y a los 5, 15 (antes de la reducción del FGF), 30, 60, 90 y 120 minutos (las últimas cuatro medidas bajo anestesia con bajos flujos).

Los parámetros hemodinámicos (FC, PAS, PVC, PAP, PCWP, GC) y la saturación venosa mixta (SvO₂) se obtienen con un monitor Dräger VM3.1 (Dräger, Lübeck, Alemania) y con un monitor Oximetrix (Abbot, Ill, E.E.U.U.).

La fracción inspirada y espirada de isoflurano, desflurano, N₂O, O₂ y CO₂, así como la SpO₂, se miden con un monitor de gases anestésicos monocromático Artema MM207 (AB, Suecia).

Los gases y los niveles de carboxihemoglobina, en las muestras de sangre arterial, se analizan con un analizador de gases en sangre dotadas de un co-oxímetro (Ciba-Corning 865, Suiza). Las muestras de los gases inspirados y espirados, para el análisis de la concentración de CO, se extraen de la rama inspiratoria y espiratoria del circuito anestésico por medio de una jeringa Luer-Lock de 30 mL. Estas muestras se procesan con el cromatógrafo de gases de alta resolución, Hewlett Packard 5890 Series II (Palo Alto, California, E.E.U.U.).

La concentración media de CO producido durante un cierto intervalo de tiempo se evalúa, mediante la medida del área bajo la curva en la representación gráfica de los niveles de CO en el circuito en relación con el tiempo.

Durante todo el procedimiento se registra la temperatura del canister con un sensor de termistancia (Fisher Scientific, Tustin, California) introducido en el interior del canister de cal sodada (parte media y central del canister).

Por último, la hidratación de la cal sodada se mide al comienzo y al final de cada experiencia en dos muestras de 50 gr recogidas de la parte superior del canister. El grado de hidratación se determina con una balanza de humedades mediante infrarrojos, Ohaus MB200 (New Jersey, E.E.U.U.).

4.2.6 Desecación de la cal.

La preparación de la cal sodada (desecación), en la experimentación animal, es igual que en la experimentación *in vitro*.

4.3. Variables a estudio y análisis estadístico:

4.3.1. Datos registrados

Los parámetros que se registran durante la experimentación *in vitro* son:

1. Datos de monitorización continua:
 - Temperatura en la capa media de la cal sodada del canister.
2. Análisis de las muestras de gases en el circuito anestésico:
 - Concentración de CO en el gas del circuito (post-canister)
3. Análisis de la hidratación de la cal sodada:

Los datos recogidos durante la experimentación animal son:

1. Datos de monitorización:
 - ECG: FC, arritmias y análisis del ST.
 - Cánula arterial: TA
 - Swan-Ganz: PAP, PCP, PVC, GC, SvO₂ y temperatura central.
 - Pulsioxímetro: SpO₂
 - Capnógrafo: EtCO₂
 - Monitor de gases anestésicos: concentraciones inspiradas y espiradas del agente halogenado y del N₂O.
 - Sonda de temperatura dentro del canister: temperatura de la cal.
2. Análisis de sangre arterial, se determinan los siguientes parámetros:
 - PaO₂, PCO₂, pH, CO₃H, EB, oxihemoglobina, hematocrito, carboxihemoglobina y hemoglobina.

3. Análisis de las muestras de gases inspirados y espirados: CO inspirado y espirado.

4.3.2. Variables a estudio:

En la cal sodada :

1. Nivel de hidratación de la cal.
2. Temperatura de la cal sodada.

En el circuito anestésico:

1. Concentración de CO en los gases inspirados y espirados.

En el animal de experimentación:

1. Niveles de carboxihemoglobina en sangre arterial
2. Efectos clínicos:
 - Cardiocirculatorios: TA, FC, arritmias y análisis del ST, PAP, PCP, PVC, GC y SvO₂.
 - Respiratorios: PaO₂, PCO₂, SpO₂ y EtCO₂.
 - Metabólicos: pH, CO₃H y lactato.

4.3.3. Análisis estadístico:

a) Estudios *in vitro*:

El análisis estadístico consta de los siguientes apartados:

- Análisis del efecto del agente halogenado, de la concentración y de la cantidad de cal sodada: para determinar los distintos efectos se realiza el análisis de las concentraciones de CO en el circuito por medio de una comparación de medias y la aplicación de la prueba t para muestras independientes en los grupos definidos con relación al efecto que se pretende estudiar. Los resultados se muestran como media y desviación estándar (DS) y el nivel de significación estadística se fija para $p < 0,05$.
- Análisis del efecto del FGF: para valorar este efecto se estudia, de forma aislada, el efecto del FGF en el grupo de experiencias del isoflurano 1,5 % (8, 2 y 1L/min) y del desflurano 7 % (8 y 4 L/min) por medio del análisis de la varianza de un factor (one-way ANOVA) y un test post-hoc de Tukey (en el grupo isoflurano).

El análisis de la temperatura máxima alcanzada en el interior del canister se realiza, con relación a los distintos efectos estudiados, aplicando el mismo test estadístico.

b) Estudios in vivo

El análisis estadístico consta de los siguientes apartados:

- Análisis del efecto del agente halogenado y del flujo de gas fresco: el nivel de carboxihemoglobina en sangre arterial se compara con un análisis multivariable de la varianza (two-way ANOVA). El agente anestésico (desflurano *versus* isoflurano) y el FGF (600 - 1200 ml) son los factores (variables independientes) que definen los grupos de casos. El mismo test se aplica para comparar las concentraciones de CO obtenidas en el circuito anestésico y, así, definir el efecto del agente anestésico y del FGF.
- Estudio del efecto volumen minuto: el estudio comparativo de los niveles de carboxihemoglobina entre los 3 grupos de animales que se ventilan con diferentes volumen minuto se realiza por medio del análisis de la varianza de un factor (one-way ANOVA) y un test post-hoc de Tukey. Este mismo test se aplica para el estudio comparativo entre las concentraciones de CO en el circuito anestésico.
- Análisis del efecto de la concentración del agente halogenado: en el grupo de animales definido para el estudio de este efecto se realiza una comparación de medias y la aplicación de la prueba de la prueba t para muestras independientes entre los niveles de carboxihemoglobina en los animales anestesiados con desflurano al 7 % *versus* 3,5 %. Este test también se aplica para comparar los niveles de carboxihemoglobina de los animales anestesiados con isoflurano al 1,5 % *versus* 0,75 %.

Los test estadísticos se realizaron con el programa SPSS para Windows ver. 7.5 (SPSS, E.E.U.U.) utilizando un ordenador personal estándar

Todos resultados se muestran como media y desviación estándar (DS). El nivel de significación estadística se fijó para $p < 0,05$.

El presente estudio fue desarrollado según las normas Europeas de protección de los animales de experimentación publicadas el 24 de diciembre 1986 y ratificadas en España en el 90 (BOE, 25 de noviembre de 1990) y posteriormente el 1 de Enero de 1996.

La experimentación fue aprobada por la comisión de investigación del Complejo Hospitalario Juan Canalejo y ha sido financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria (código: 97/0330).

5. RESULTADOS

Los resultados de esta investigación se muestran según las experiencias se hayan realizado *in vitro* o en animales de experimentación, también se subdividen con relación a los diferentes parámetros que se pueden modificar en un circuito anestésico.

En primer lugar se describen los resultados de las experiencias *in vitro* en función del agente halogenado y concentración administrada, del flujo de gas fresco y de la cantidad de cal utilizada. Posteriormente, se exponen los resultados de los experimentos realizados con animales y con relación a los factores anteriormente descritos y, además, se le añade el efecto del volumen minuto ventilatorio.

5.1. Experiencias “*in vitro*”:

La administración de un agente halogenado (desflurano 7 % o isoflurano 1,5 %), por medio de un flujo de 8 L/min ($O_2/N_2O = 50\%$), a un canister lleno de cal sodada con un nivel de hidratación estándar (15 %) durante 60 minutos, origina una disminución de la temperatura en el interior del canister de $5,2 \pm 2,3$ °C. El análisis de las muestras de gas recogidas descartan la producción de CO.

En cuanto a los resultados de las experiencias *in vitro*, utilizando cal sodada con un grado de hidratación del 1 %, se clasifican las en grupos según se analice el efecto del agente halogenado, del flujo de gas fresco, de la concentración administrada o de la cantidad de cal utilizada.

5.1.1. Efecto del agente halogenado y la concentración administrada.

La reacción del desflurano o isoflurano con la cal sodada deshidratada (1 %), inmediatamente después de su administración, provoca una elevación de la temperatura en la capa media del canister y, además, los valores máximos de la temperatura varían en función de la naturaleza del agente anestésico y de su concentración. Así, cuando el agente anestésico administrado es el isoflurano se produce una elevación progresiva de la temperatura con el valor pico en el minuto 15. La administración de una concentración de isoflurano de 1,5 % aumenta la temperatura del canister hasta $85,2 \pm 7,2$ °C y una concentración del 0,75 % a $61,5 \pm 3,5$ °C (Fig. 5.1.). Cabe reseñar que, a pesar de que el aumento de temperatura es mayor con relación a la concentración de isoflurano administrada, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,07$).

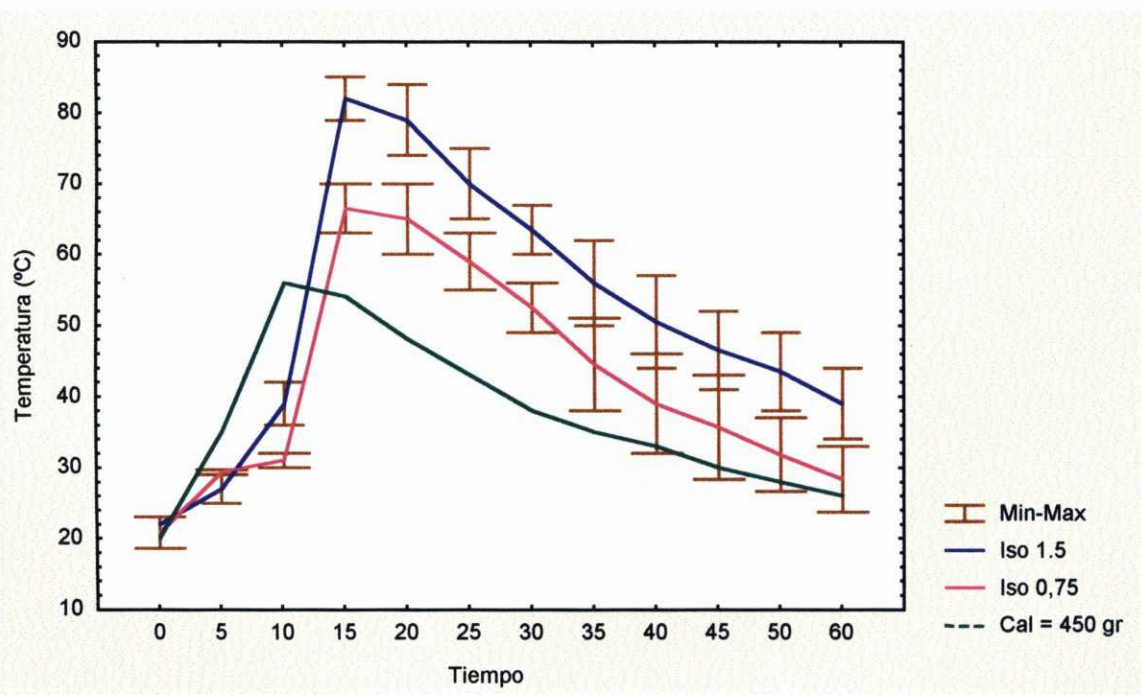


Fig. 5.1. Temperatura en el interior del canister de cal sodada (900 gr) durante la administración de isoflurano 1,5 % y 0,75 %. Se muestran adicionalmente las variaciones de la temperatura durante la administración de isoflurano 1,5 % a un canister con 450 gr de cal sodada.

Con la utilización de isoflurane al 1,5 %, la concentración de CO máxima se obtiene a los 5 minutos de la apertura del vaporizador y esta tiene un valor de 885 ± 148 ppm. La administración de isoflurano a una concentración inferior (0,75 %) provoca que se alcance el pico de CO a los 10 minutos y con un valor de 711 ± 67 ppm. La diferencia entre los valores máximos no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

La administración de desflurano a un canister con cal desecada al 1 % ocasiona variaciones térmicas en el interior del canister y el valor pico de temperatura varía en función de la concentración administrada (7 % vs 3,5 %).

El valor máximo de temperatura se registra a los 20 minutos del inicio de la administración de desflurano al 7 % ($71,5 \pm 5$ °C). Sin embargo, cuando se utiliza desflurano al 3,5 %, la temperatura del canister sufre una elevación lenta y progresiva de la temperatura, alcanzándose un valor pico a los 40 minutos (41 °C). El fenómeno térmico resulta de menor intensidad cuando la concentración del agente anestésico es menor (Fig. 5.2., pag. 76). Las diferencias entre la temperatura de la cal, para las concentraciones de desflurano 3,5 % y 7 %, desde el minuto 5 hasta el minuto 40, resultan ser estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Por otra parte, el análisis del gas obtenido después de administrar desflurane al 7 % muestra unas concentraciones de CO de 868 ± 196 ppm y cuando se administra a una concentración del 3,5 % de 648 ± 92 ppm, estos valores se consiguieron en el minuto 10 y 30 respectivamente. Las diferencias entre los valores máximos no son estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

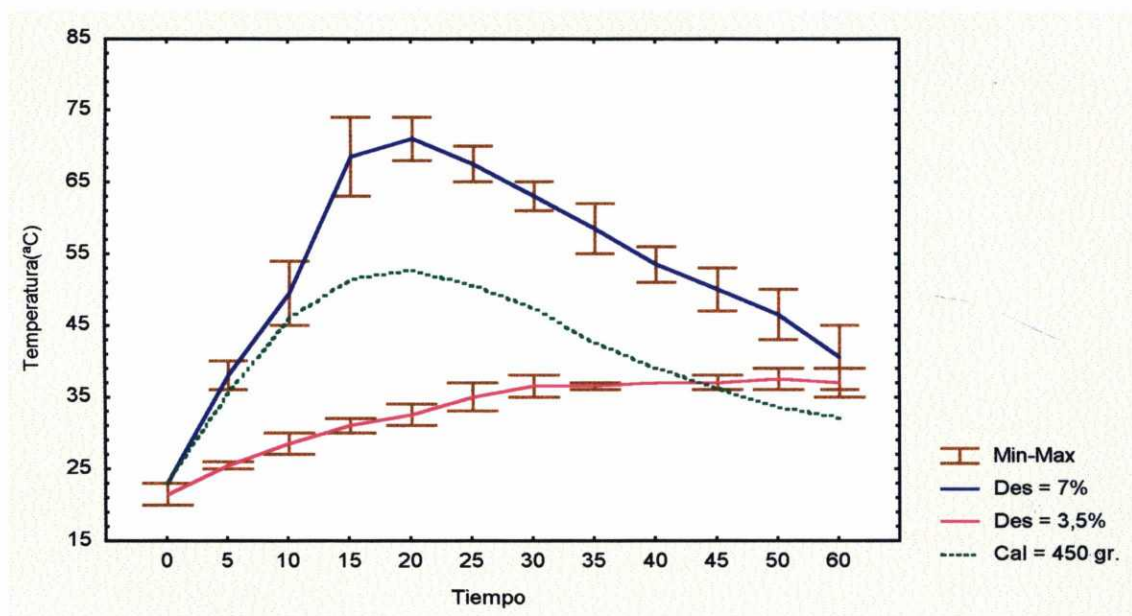


Fig. 5.2. Temperatura (valores medios, máximos y mínimos) en el interior del canister de cal sodada (900 gr) durante la administración de desflurano 7 % y 3,5 %. Se representan adicionalmente las variaciones de la temperatura durante la administración de desflurano 7 % a un canister con 450 gr de cal sodada.

5.1.2. Efecto del flujo de gas fresco.

De acuerdo con el protocolo descrito en el capítulo de material y métodos, los resultados de las experiencias realizadas con isoflurano a flujos de 8, 4 y 1 L/min y con desflurano, utilizando flujos de gas fresco de 8 y 4 L/min, revelan que la reducción del FGF provoca una disminución en el valor máximo de la temperatura y, además las variaciones térmicas tienen un ascenso lento y prolongado. La variación del flujo de 8 L/min a 4 L/min produce, si el agente administrado es el isoflurano, una disminución del pico de temperatura de $85,2 \pm 7,2$ °C a $55 \pm 1,1$ °C. Esta diferencia estadísticamente significativa $P = 0,013$ (Fig. 5.3., pag. 78). La disminución del flujo de gas fresco a 1L/min ocasiona un aumento lento y prolongado de la temperatura, alcanzandose en el minuto 60 una temperatura de $51 \pm 4,5$ °C (Fig. 5.3., pag. 78).

Cuando, al administrar isoflurano al 1,5 % por medio de un flujo de 8 L/min, se analiza la concentración de CO, se comprueba que los valores máximos se alcanzan en el minuto 5 y son de 885 ± 148 ppm (Fig. 5.4., pag. 78). La reducción del FGF a 4 o a un 1 L/min causa, con relación al flujo de 8 L/min, un incremento de la concentración de CO en la práctica totalidad de los muestreos, con un valor máximo de 863 ± 111 y 1577 ± 230 ppm, respectivamente (Fig. 5.4., pag. 78).

El análisis de la temperatura, cuando se administra desflurano por medio de un flujo de gas fresco de 8 L/min o de 4 L/min, nos muestra que la administración de un flujo menor prolonga el ascenso térmico, hasta el valor máximo, en 30 min y, además, la diferencia en el nivel pico es significativamente inferior ($71,5 \pm 5$ °C vs $42,5 \pm 3,5$ °C) (Fig. 5.5., pag. 79). La reducción del flujo de gas fresco de 8 L/min a 4 L/min incrementa los niveles de CO, con un valor máximo de 1246 ± 356 ppm. La diferencia entre el valor máximo de CO producido con el flujo de 8 L/min es estadísticamente significativo (Fig. 5.6., pag. 79).

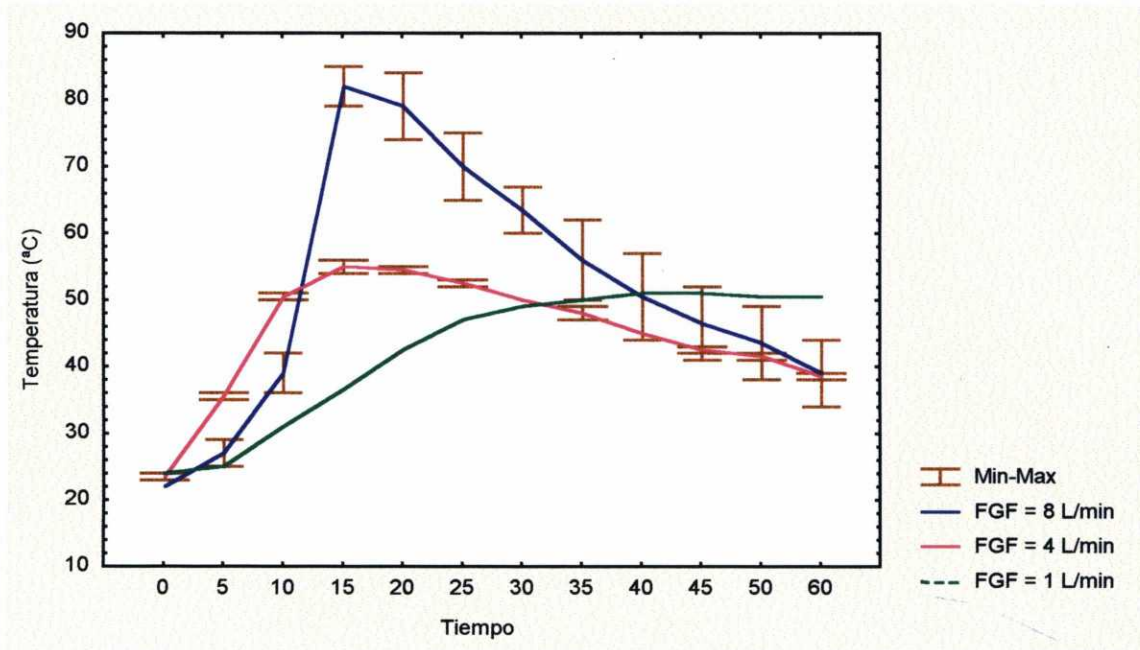


Fig. 5.3. Temperatura en el interior del canister de cal sodada (900 gr) durante la administración de isoflurano 1 % con diferentes FGF (8, 4 y 1 L/min).

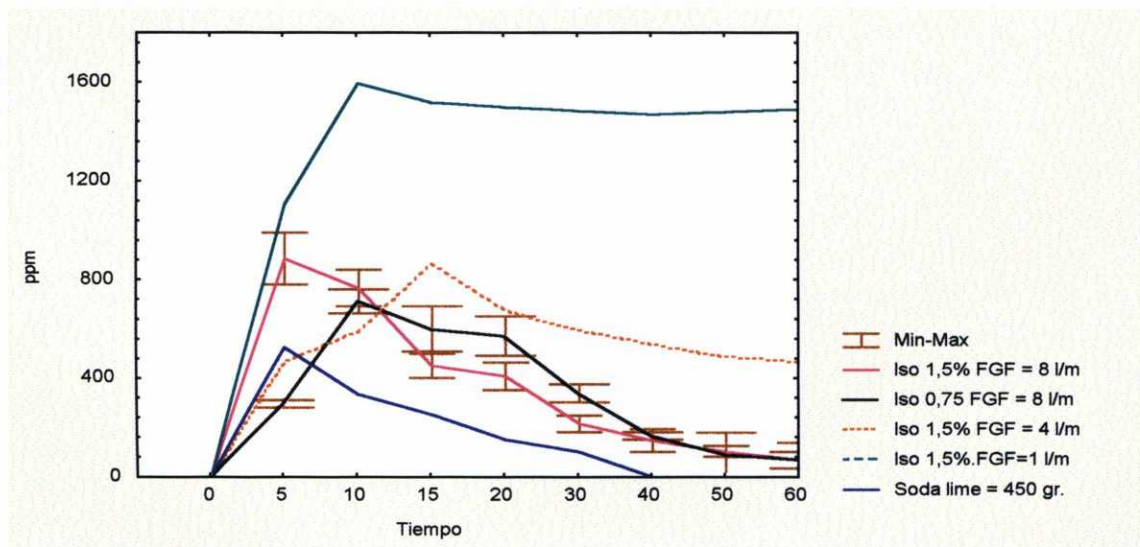


Fig. 5.4. Concentración de CO en circuito anestésico durante la administración de isoflurano 1 % con diferentes FGF (8, 4 y 1 L/min) y durante la administración de isoflurano 0,75 % a un canister de cal sodada (900 gr). Se superponen los valores de CO en el circuito durante la administración de isoflurano 1,5 % a un canister con 450 gr de cal sodada.

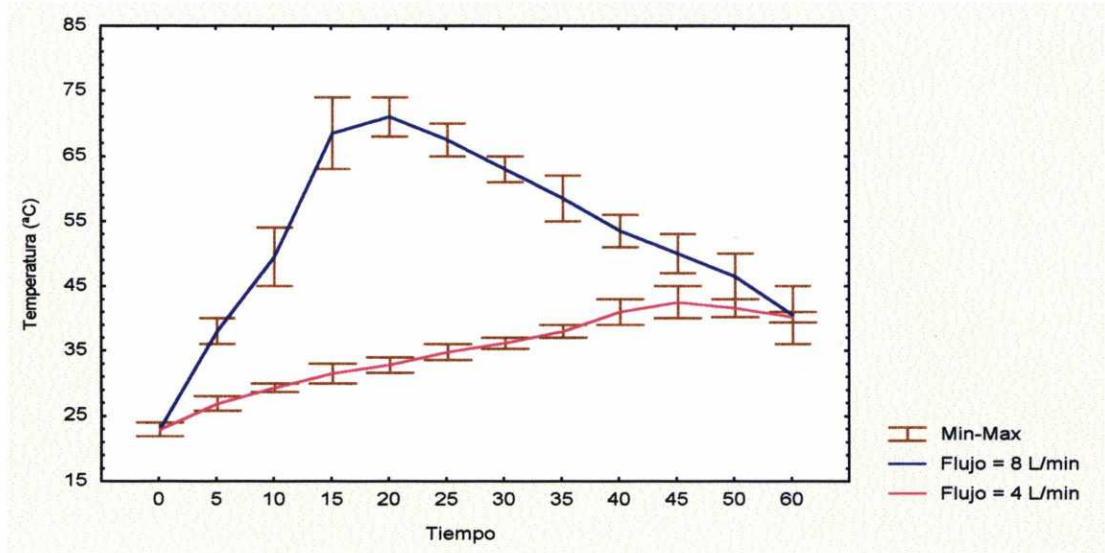


Fig. 5.5: Temperatura (valores medios, máximos y mínimos) en el interior de un canister que contiene 900 gr de cal sodada durante la administración de desflurano 7 % con diferentes FGF (8 y 4 L/min).

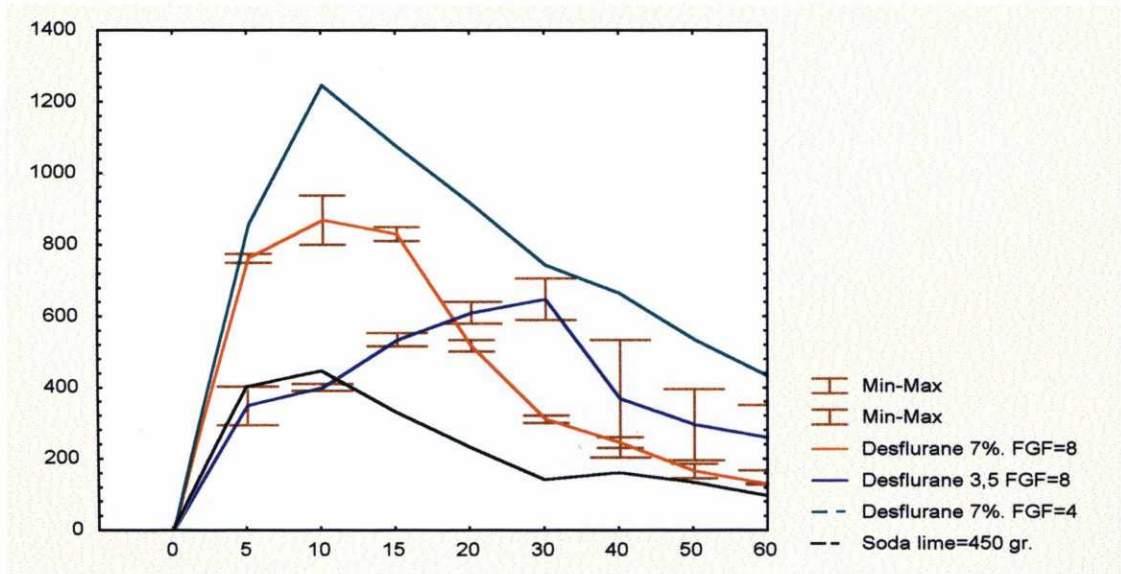


Fig. 5.6. Concentración de CO (valores medios, máximos y mínimos) en circuito anestésico durante la administración de desflurano 7 % con diferentes FGF (8, 4 L/m.) y durante la administración de desflurano 3,5 % a un canister de cal sodada (900 gr). También se superponen los valores de CO en el circuito durante la administración de desflurano 7 % a un canister con 450 gr de cal sodada.

5.1.3. Efecto de la cantidad del absorbedor de CO₂

La reducción de la cantidad del absorbente a la mitad (450 gr) modifica, tanto durante la administración del isoflurano como del desflurano, la representación gráfica de la temperatura con relación al tiempo, provocando un ascenso y descenso más abrupto (Fig. 5.1., pag. 74 y 5.2., pag. 76). El valor máximo de temperatura es, en ambos casos, significativamente inferior; así, para el desflurano, la temperatura máxima se alcanza a los 20 min y disminuye de $71,5 \pm 5$ °C a $52,5 \pm 2,1$ °C ($p = 0,031$) y para el isoflurano, que alcanza la temperatura máxima antes (a los 10 min), desciende de $85,2 \pm 7,2$ °C a $55,3 \pm 3,2$ °C. Este descenso es, en ambos casos, estadísticamente significativo ($p = 0,01$).

Durante la utilización del canister que contiene 450 gr de cal sodada, la concentración de monóxido de carbono en todos los muestreos realizados, es significativamente inferior a la obtenida con el canister lleno. El valor máximo alcanzado con el isoflurano fue de 507 ± 125 ppm y con el desflurano de 446 ± 75 ppm (Fig. 5.4., pag. 78 y 5.6., pag. 79).

Al finalizar estas experiencias, la determinación de la humedad presente en la cal sodada revela que en los experimentos, donde se usa cal sodada con un grado de hidratación estándar, se produce una ligera desecación de la cal ($\pm 0,5\%$). Sin embargo, cuando se analiza la cal sodada desecada se obtiene una leve hidratación, así, la hidratación de la cal, tras administrar isoflurano a concentraciones de 1,5 % y 0,75 % es de $1,18 \pm 0,18$ % y, en el caso del desflurano al 7 % y 3,5 %, de $1,2 \pm 0,1$ %.

5.2. Experiencias *in vivo*.

Los resultados de las variables hemodinámicas se exponen en la tabla 5.1. (pag. 83) y en las figuras 5.7., 5.8. y 5.9. (pag. 82) y 5.10. (pag. 83).

Las constantes hemodinámicas se mantienen con pocas alteraciones durante todas las experiencias. No obstante, en los animales que presentan concentraciones más elevadas de COHb, se precisan expansores y catecolaminas para mantener las presiones de llenado, la presión arterial y el gasto cardíaco. No se produce la muerte en ningún animal, durante las experiencias, a pesar de registrarse picos de COHb superior al 50 %.

Los resultados de las variables gasométricas se muestran en la tabla 5.2. (pag. 87) La SpO₂ es siempre superior al 95 % independientemente del nivel de COHb alcanzado.

El grado de hidratación medio de la cal utilizada para la experimentación es del $1 \pm 0,1$ % y el estudio de su humedad al final de la experimentación es de $2,38 \pm 0,7$ %.

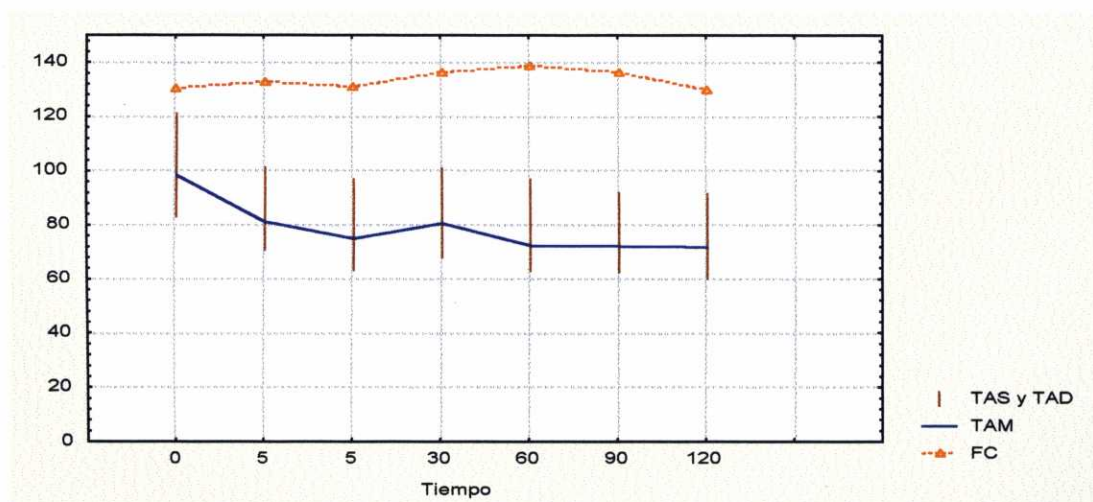


Fig. 5.7. Valores medios de presiones en arteria carótida (TAM) y sistólica - diastólica (TAS -TAD). Valores medios de la frecuencia cardíaca en los animales anestesiados.

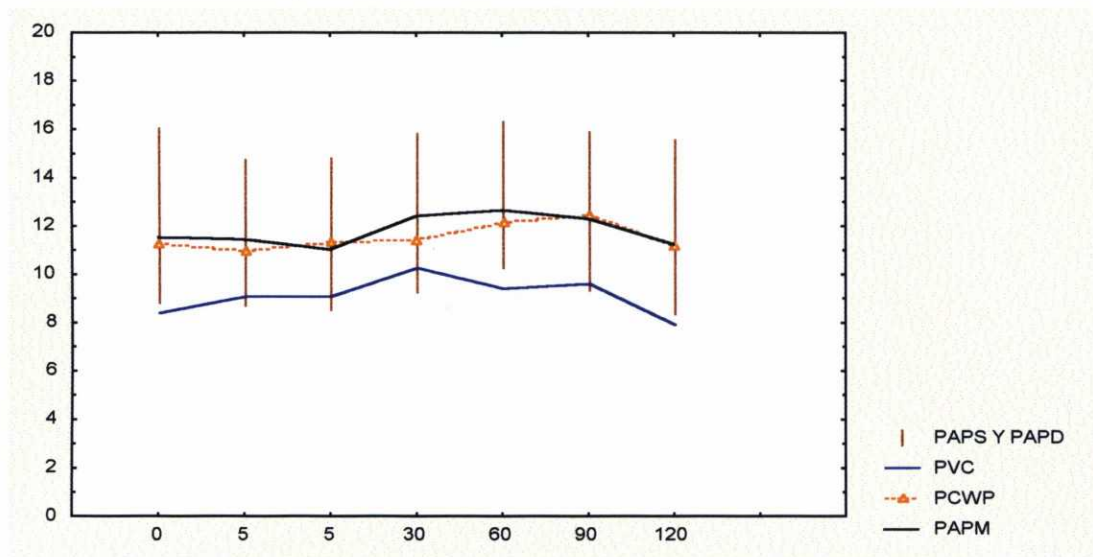


Fig. 5.8. Valores medios de presiones en arteria pulmonar media (PAPM) y sistólica - diastólica (PAPS - PAPD). Valores medios de la presión venosa central (PVC) y presión pulmonar enclavada (PCWP) durante la experimentación.

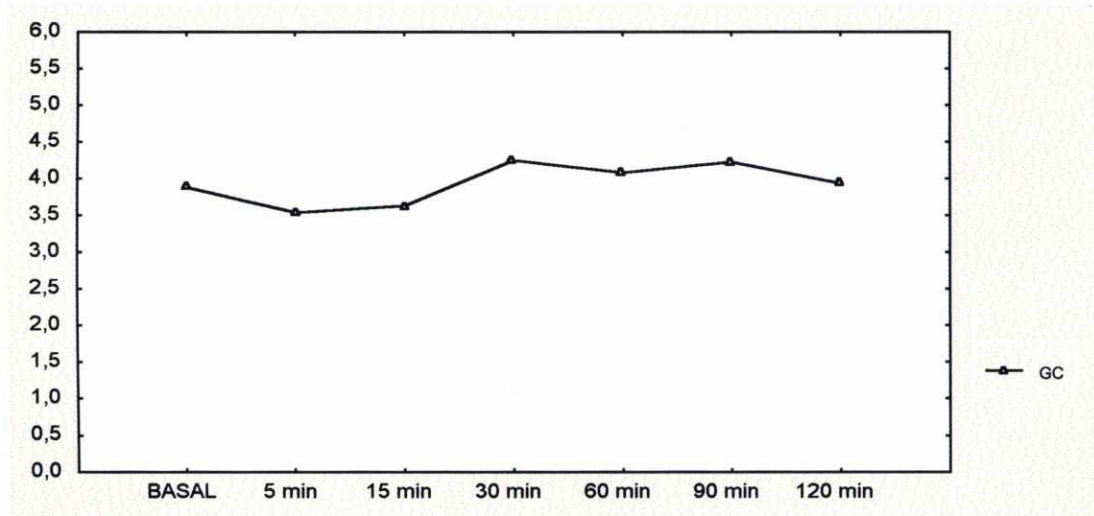


Fig. 5.9. Valores medios del gasto cardíaco (GC) durante la anestesia.

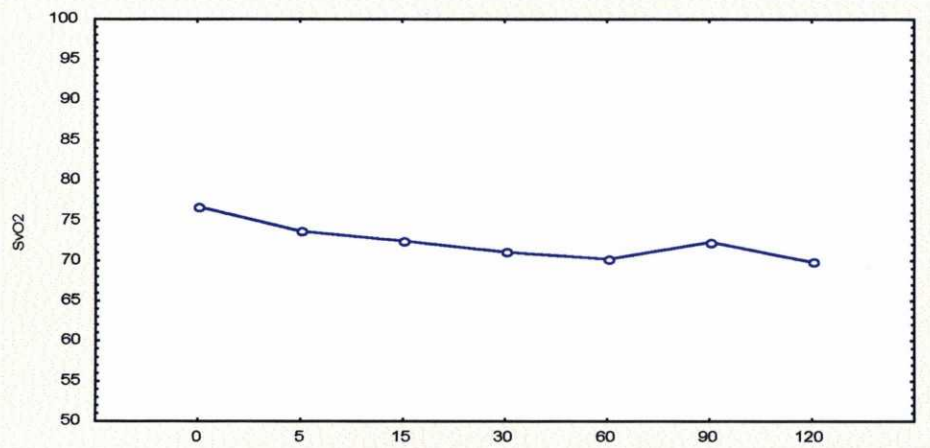


Fig. 5.10. Valores medios de la saturación venosa mixta (SvO2) en los animales anestesiados.

Tabla 5.1. Valores medios y desviación standard de los parámetros hemodinámicos.

	SvO2 %	TAM (mmHg)	PCWP(mmHg)	CO(L/min)	MPAP(mmHg)	CVP(mmHg)	CF(Lat/min)
Basal	70 ± 10	98 ± 28	11 ± 3	3,8 ± 1,7	16 ± 5	8, ± 4	130 ± 33
5 min	73 ± 8	81 ± 23	11 ± 3	3,5 ± 2,1	16 ± 4	9 ± 4	133 ± 33
15 min	72 ± 10	74 ± 21	11 ± 4	3,6 ± 1,9	17 ± 5	9 ± 4	130 ± 30
30 min	71 ± 11	80 ± 21	11 ± 5	4,2 ± 1,8	19 ± 4	10 ± 5	136 ± 34
60 min	70 ± 12	72 ± 19	12 ± 5	4,0 ± 1,9	18 ± 5	9 ± 5	138 ± 40
90 min	72 ± 11	72 ± 23	12 ± 6	4,2 ± 2,1	18 ± 5	9 ± 5	136 ± 40
120 min	69 ± 15	71 ± 27	11 ± 4	3,9 ± 1,9	18 ± 6	7 ± 3	129 ± 42

	Basal	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
PaO₂	266 ± 40	209 ± 30	198 ± 35	187 ± 20	201 ± 50	188 ± 38	183 ± 35
Sa O₂	98 ± 1	99 ± 0,1	99 ± 0,1	99 ± 0,1	99 ± 0,1	99 ± 0,2	98 ± 1,4
PaCO₂	33 ± 2	34 ± 3,5	32 ± 3	36 ± 3	35 ± 3	36 ± 4,3	34 ± 3
COHB	0,7 ± 0,8	5,7 ± 8,28	11,6 ± 9,5	24,8 ± 14,7	26,8 ± 17,9	23,5 ± 16,3	21,1 ± 13,2
CO₃H	26 ± 4	27 ± 4,6	26 ± 4,8	27 ± 5,1	25,5 ± 4,7	24,6 ± 5,1	24 ± 4
PH	7,5 ± 0,1	7,5 ± 0,11	7,5 ± 0,1	7,46 ± 0,1	7,46 ± 0,1	7,43 ± 0,1	7,46 ± 0,1
MetHb	3 ± 0,2	3 ± 0,3	3 ± 0,1	3 ± 0,2	3 ± 0,3	3 ± 0,2	3 ± 0,2

Los resultados de las experiencias *in vivo* se muestran en función del agente halogenado, del FGF, del volumen minuto ventilatorio y de la concentración administrada.

5.2.1. Efecto del agente anestésico y del flujo de gas fresco.

Las figuras 5.11. y 5.12. (pag. 87) muestran la evolución de los niveles de COHb y de CO en la rama inspiratoria del circuito, respectivamente, en el grupo de animales de 40 Kg de peso (volumen minuto de 6500 mL) cuando se utiliza un FGF = 600 mL/min, durante la anestesia con desflurano 7 % e isoflurano 1,5 %. También se muestran los valores correspondientes, obtenidos en otros grupos de dos animales del mismo peso, que se anestesian mediante un FGF = 1200 mL/min (doble).

En los 15 primeros minutos de anestesia (FGF alto) se producen ascensos significativos en los niveles de COHb, sin alcanzar niveles que produzcan alteraciones hemodinámicas (inferiores al 15 %). Durante esta fase no se observan diferencias significativas en los niveles de COHb originados por ambos agentes. Sin embargo, al reducir el FGF a una décima parte del VE, se logra un marcado ascenso de la COHb con desflurano 7 %, con el pico máximo a los 60 min ($50,7 \pm 1,13$ %) y sólo un ligero ascenso con el isoflurano 1,5 %, con el pico máximo a los 30 min ($12,5 \pm 2,33$ %).

Por otra parte, cuando el flujo de gas fresco se aumenta a 1200 mL/min después de 15 minutos de anestesia con desflurano al 7 % o con isoflurano al 1,5 %, se consiguen niveles de COHb en sangre inferiores a los alcanzados con un flujo de gas fresco menor, con un nivel pico de carboxihemoglobina de $40,1 \pm 2,3$ % (desflurano 7 %) y $9 \pm 1,34$ % (isoflurano 1,5 %).

Desde el minuto 5 al 120, los niveles de carboxihemoglobina, son superiores en los animales anestesiados con desflurano con relación a los anestesiados con isoflurano y la diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

La representación gráfica de las concentraciones de COHb en sangre arterial con respecto al tiempo tiene, para cada agente anestésico, una forma similar que

independiente del FGF utilizado. Sin embargo, el efecto FGF produce diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los niveles de carboxihemoglobina para cada agente anestésico desde el minuto 60 hasta el 120.

Las concentraciones de CO inspiradas durante la anestesia con desflurano al 7 % varían de forma similar a las de carboxihemoglobina en sangre arterial, aunque el valor máximo se alcanza más rápidamente (la concentración máxima de CO es de 3882 ± 400 ppm y se consigue a los 30 minutos y la concentración máxima de COHb a los 60 min).

La reducción del FGF, cuando el agente anestésico administrado es el isoflurano, no aumenta la concentración de CO en el circuito tan claramente como ocurre con el desflurano.

El estudio del efecto del agente halogenado, en las concentraciones inspiradas de CO, demuestra que durante la utilización del desflurano, en comparación con el isoflurano, las concentraciones de CO en el circuito anestésico son más elevadas desde el minuto 15 hasta el final de la experimentación y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Por otra parte, tanto en el caso del isoflurano como del desflurano, la reducción del FGF de 1200 a 600 mL/min produce un aumento en las concentraciones de CO inspirado. La diferencia entre las concentraciones de CO para cada FGF es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) desde el minuto 30 hasta el 120.

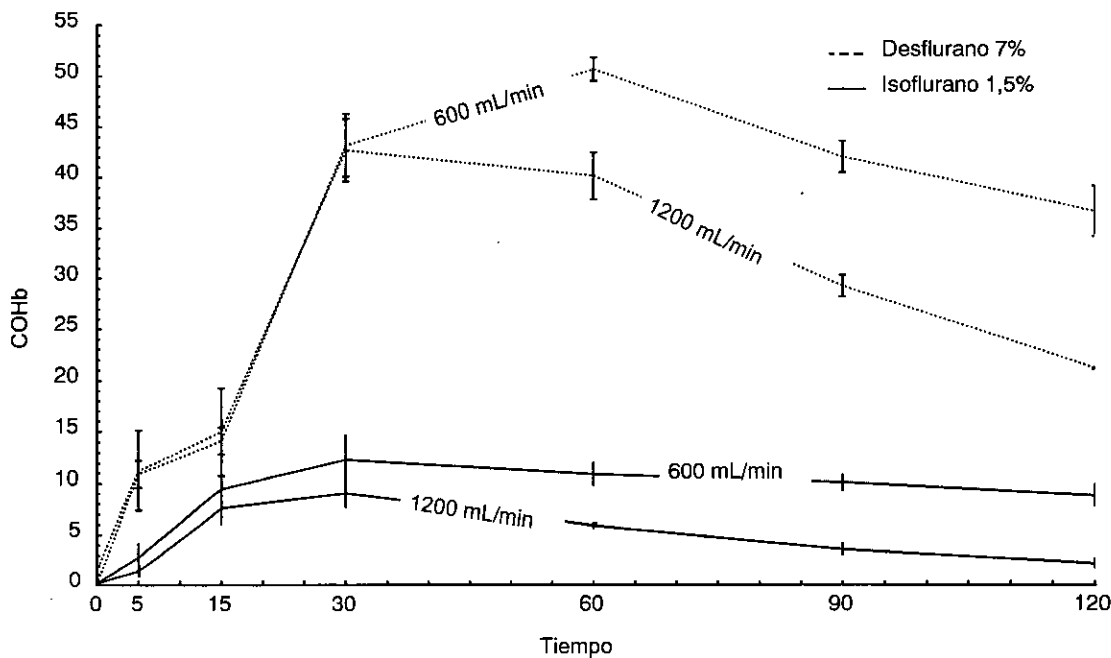


Fig. 5.11. Concentraciones de carboxihemoglobina (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano 7 % e isoflurano 1,5 %. El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a 1200 o 600 mL/min.

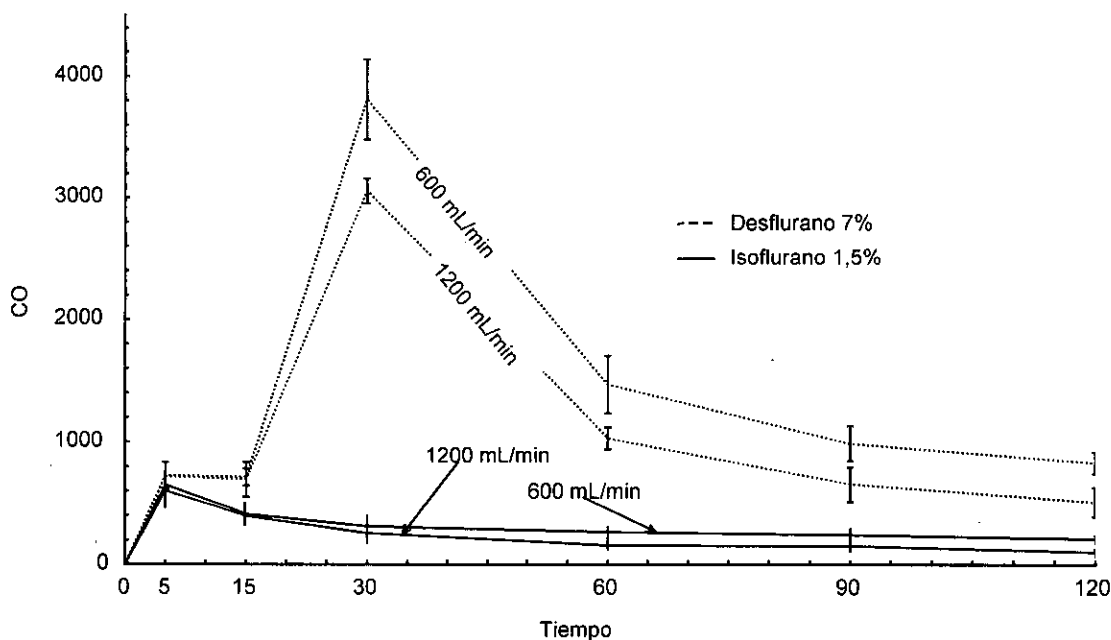


Fig. 5.12. Concentraciones de monóxido de carbono (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano 7 % e isoflurano 1,5 %. El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a 1200 o 600 mL/min.

5.2.2. Efecto del volumen ventilatorio minuto (VE)

Las figuras 5.13. (pag. 89) y 5.14. (pag. 90) nos muestran, respectivamente, las concentraciones de COHb y el CO inspirado durante la anestesia utilizando un FGF = 1/10 del VE administrando desflurano 7 % o isoflurano 1,5 % en animales de bajo peso (modelo pediátrico), peso medio y peso elevado (modelo adulto).

En los tres grupos, la distribución de los niveles de COHb en sangre arterial, durante los 120 minutos del estudio, tienen una forma similar para cada agente anestésico. Sin embargo, los niveles máximos de COHb son significativamente más elevados en los animales pequeños que se ventilan con un volumen minuto menor.

Los niveles máximos de COHb obtenidos, con relación al agente halogenado utilizado y al VE se muestran en la tabla 5.3.

Tabla 5.3.: COHb y VE.		Desflurano 7 %	Isoflurano 1,5 %
Modelo pediátrico	VE reducido	57,9 ± 0,5 %	17,8 ± 2 %
	VE intermedio	50,70 ± 1,13 %	12,32 ± 2,31
Modelo Adulto	VE elevado	24,45 ± 2,35 %	6,8 ± 1,23

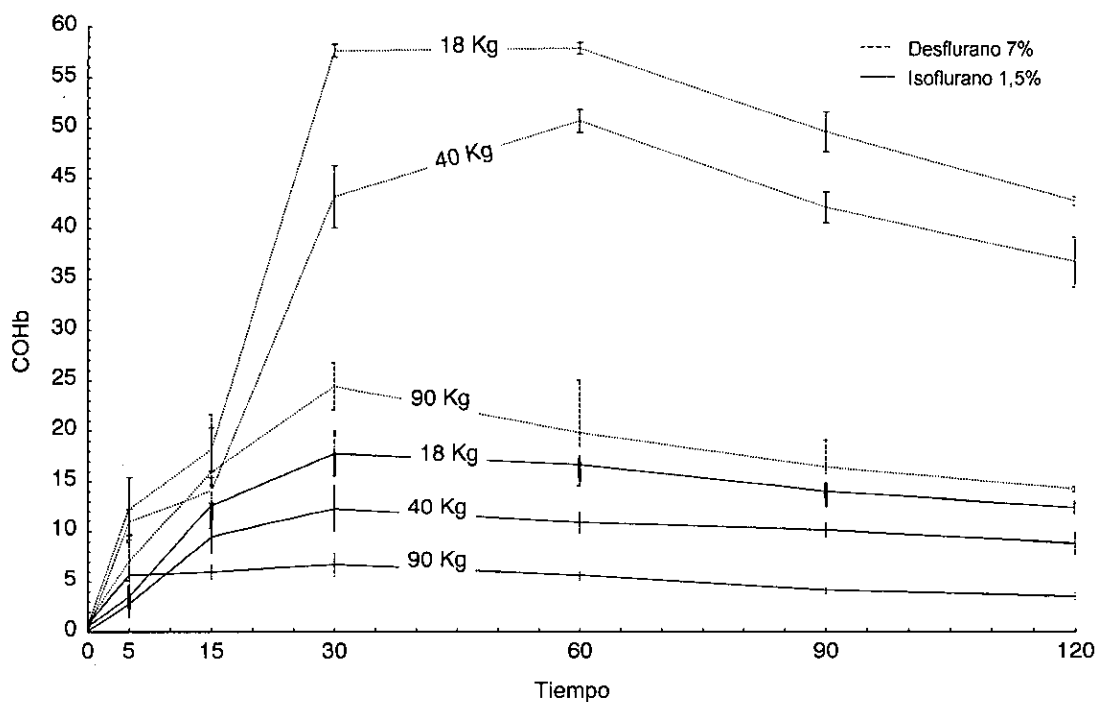


Fig. 5.13. El efecto estudiado es la variación del volumen minuto ventilatorio. Se muestran las concentraciones de carboxihemoglobina (valores medios y DS) en animales de 40, 18 y 90 kg anestesiados con desflurano 7 % e isoflurano 1,5 %. El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a VE/10.

El efecto del VE y del agente halogenado, en los niveles de COHb de los tres grupos, ocasiona una variación significativa ($p < 0,05$) entre el minuto 15 y 30. No obstante, después del minuto 30 se observa que las diferencias en las concentraciones de COHb, únicamente, son significativas entre el grupo de animales de mayor peso con los otros dos.

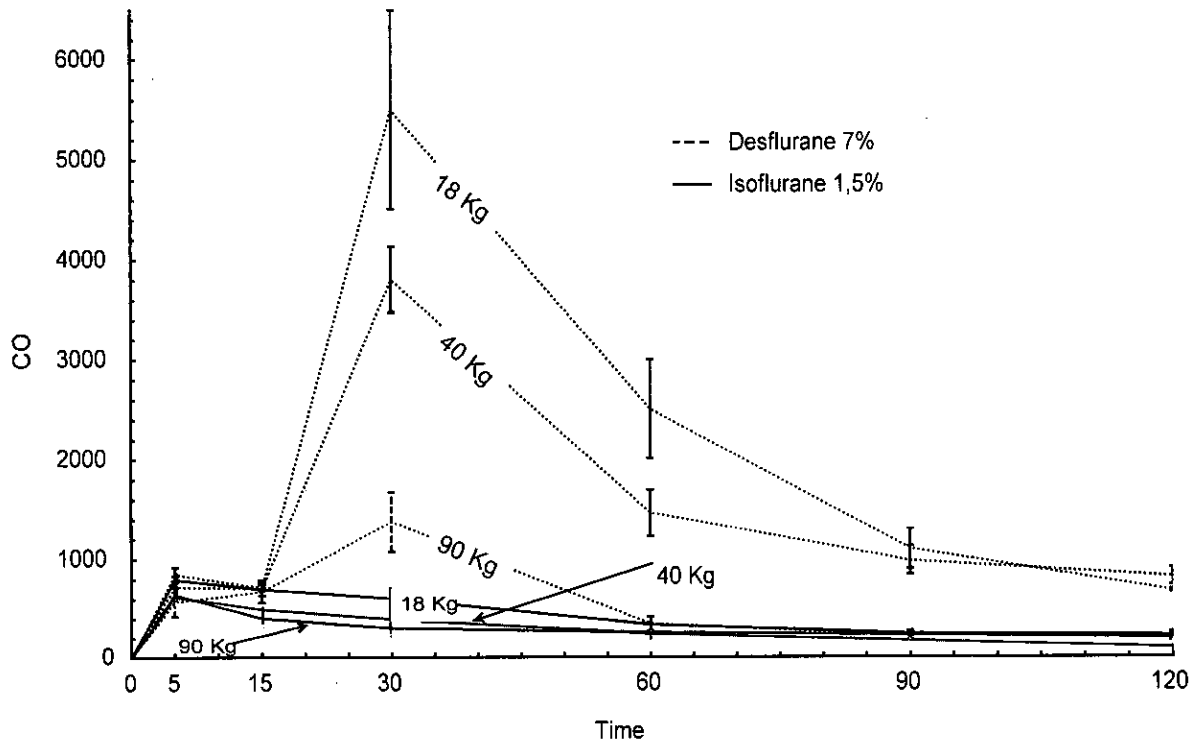


Fig. 5. 14. Efecto del volumen minuto. Concentraciones de monóxido de carbono (valores medios y DS) en animales de animales de 40, 18 y 90 kg anestesiados con desflurano 7 % e isoflurano 1,5 %. El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a VE/10.

5.2.3. Efecto de la concentración del agente halogenado

Las figuras 5.15. y 5.16. (pag. 92) muestran las concentraciones de COHb y el CO inspirado durante la administración de desflurano 3,5 % (n = 2) e isoflurano 0,75 % (n = 2) en animales de bajo peso. Estas curvas se han superpuesto a las de la experiencia previa con desflurano al 7 % e isoflurano al 1,5 % obtenidas en los animales de bajo peso para facilitar la comparación.

Las concentraciones de COHb, obtenidas con cada agente anestésico son ligeramente superiores cuando se utilizan concentraciones menores de agente anestésico, sin embargo, la concentración máxima alcanzada tiene un cierto retraso temporal.

Las concentraciones de COHb en los animales anestesiados con desflurano son de $64,15 \pm 5,7$ % (desflurano 3,5 %) vs $57,9 \pm 0,5$ % (desflurano 7 %), mientras que en aquellos anestesiados con isoflurano las concentraciones alcanzadas son de $17,6 \pm 1,8$ % (isoflurano 1,5 %) vs $17,8 \pm 2,14$ % (isoflurano 0,75 %). La diferencia entre los valores de COHb máximos, comparando para cada agente anestésico los valores máximos obtenidos cuando este se administra a dos concentraciones diferentes, no resulta estadísticamente significativa.

Por otra parte, las concentraciones máximas de CO se obtienen con desflurano al 7 % e isoflurano al 1,5 %, sin embargo, se observa que después del valor máximo de CO alcanzado en el circuito la concentración media es mayor en los animales que se les suministra el agente halogenado a menor concentración.

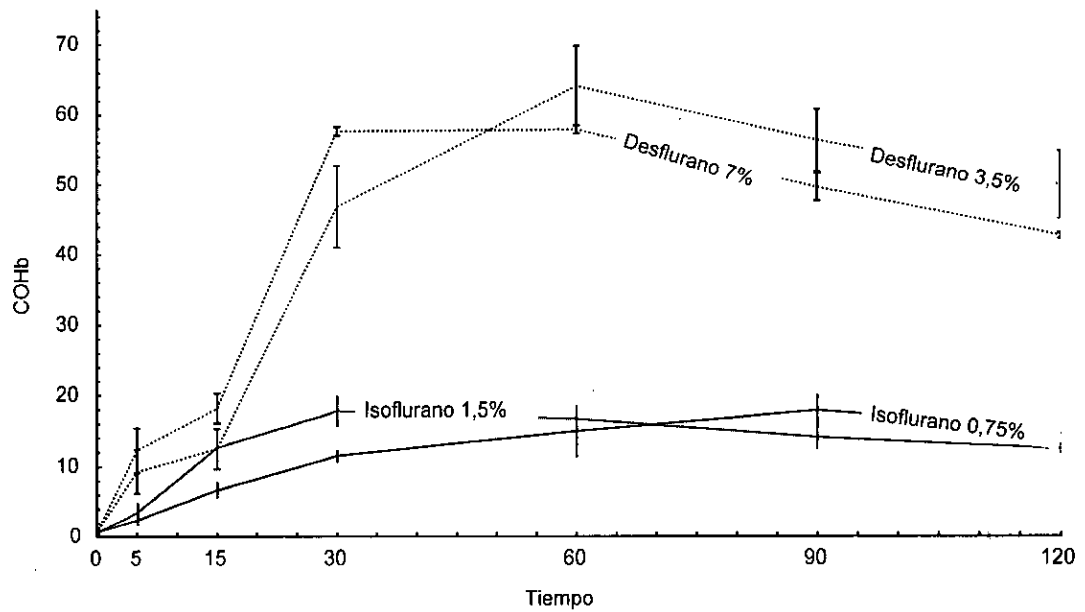


Fig. 5.15. Efecto de la variación de la concentración del agente halogenado. Se muestran las concentraciones de carboxihemoglobina (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano 7 % y 3,5 % e isoflurano 1,5 % y 0,75 %.

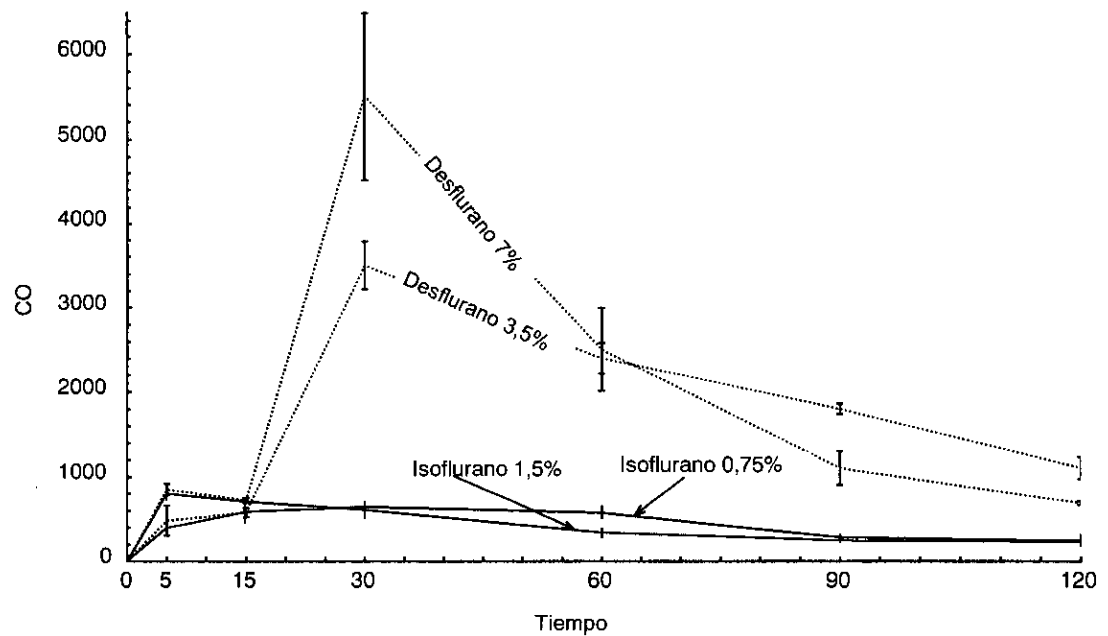


Fig. 5. 16. Efecto de la variación de la concentración del agente halogenado. Se muestran las concentraciones de CO (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano 7 % y 3,5 % e isoflurano 1,5 % y 0,75 %.

5.2.4. Temperatura en el interior del canister durante la anestesia

La temperatura en el interior del canister durante las experiencias in vitro aumenta en todos los casos; este fenómeno ocurre desde el inicio de la experiencia con un valor máximo que depende del agente y de la concentración administrada.

La utilización del isoflurano al 1,5 % produce, en el minuto 12 ± 2 tras la apertura del vaporizador, una temperatura máxima de $63 \pm 5,6$ °C. La administración de isoflurano al 0,75 % alcanza, en el minuto $32,5 \pm 3,5$, una temperatura de $64,5 \pm 2,2$ °C.

Por otra parte, la administración del desflurano al 7 % origina, en el minuto 46 ± 14 , una temperatura de $51,8 \pm 1,4$ °C y, cuando se vaporiza al 3,5 %, en el minuto 46 ± 8 , alcanza los $54,7 \pm 3$ °C.

La representación gráfica de las temperaturas en el interior del canister en relación con el tiempo durante las experiencias in vivo se muestran en la Fig. 5.17. (pag. 94).

Las diferencias entre los valores máximos de temperatura para cada agente halogenado no resultan estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La temperatura del canister y los niveles de carboxihemoglobina en sangre arterial tiene una cierta correlación lineal, principalmente durante la administración del desflurano 7 %. (Fig. 5.18 y 5.19; pag. 95 y 96).

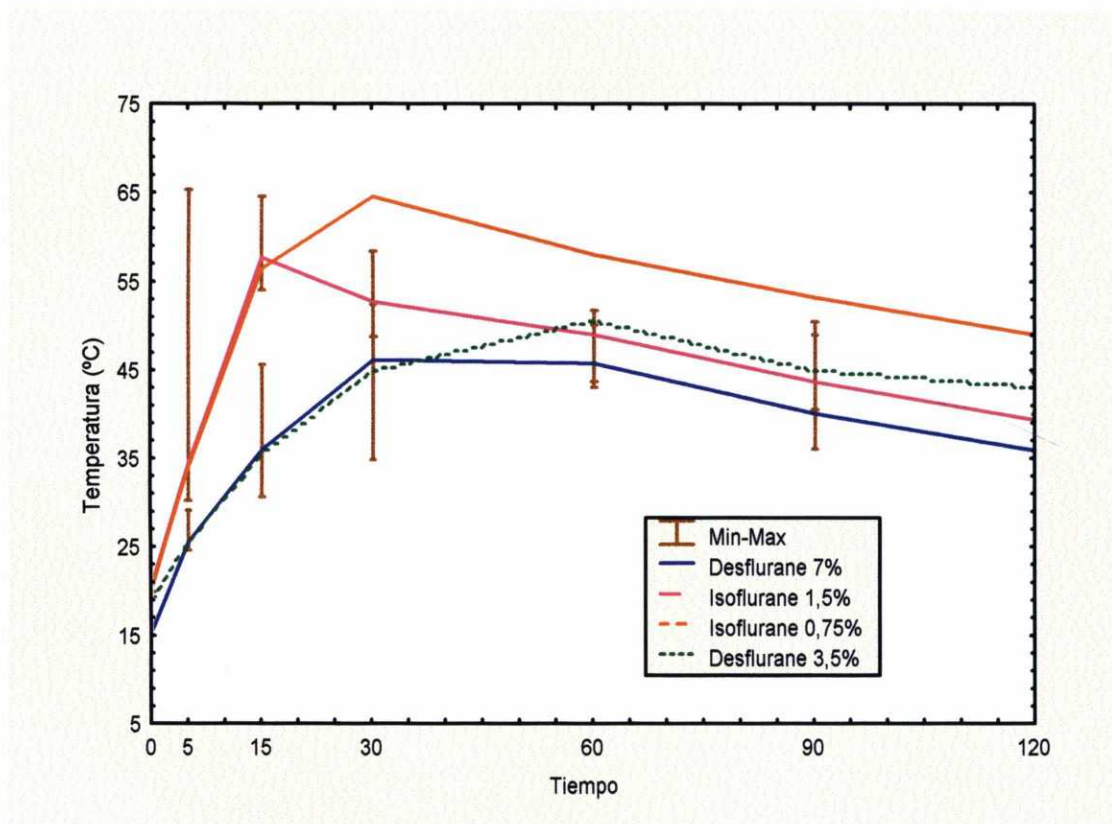


Fig. 5.17. Representación gráfica de la temperatura en el interior del canister de cal sodada durante las experiencias in vitro, se muestran los valores de temperatura (medios y SD) para todos los animales con relación al agente halogenado utilizado y la concentración administrada.

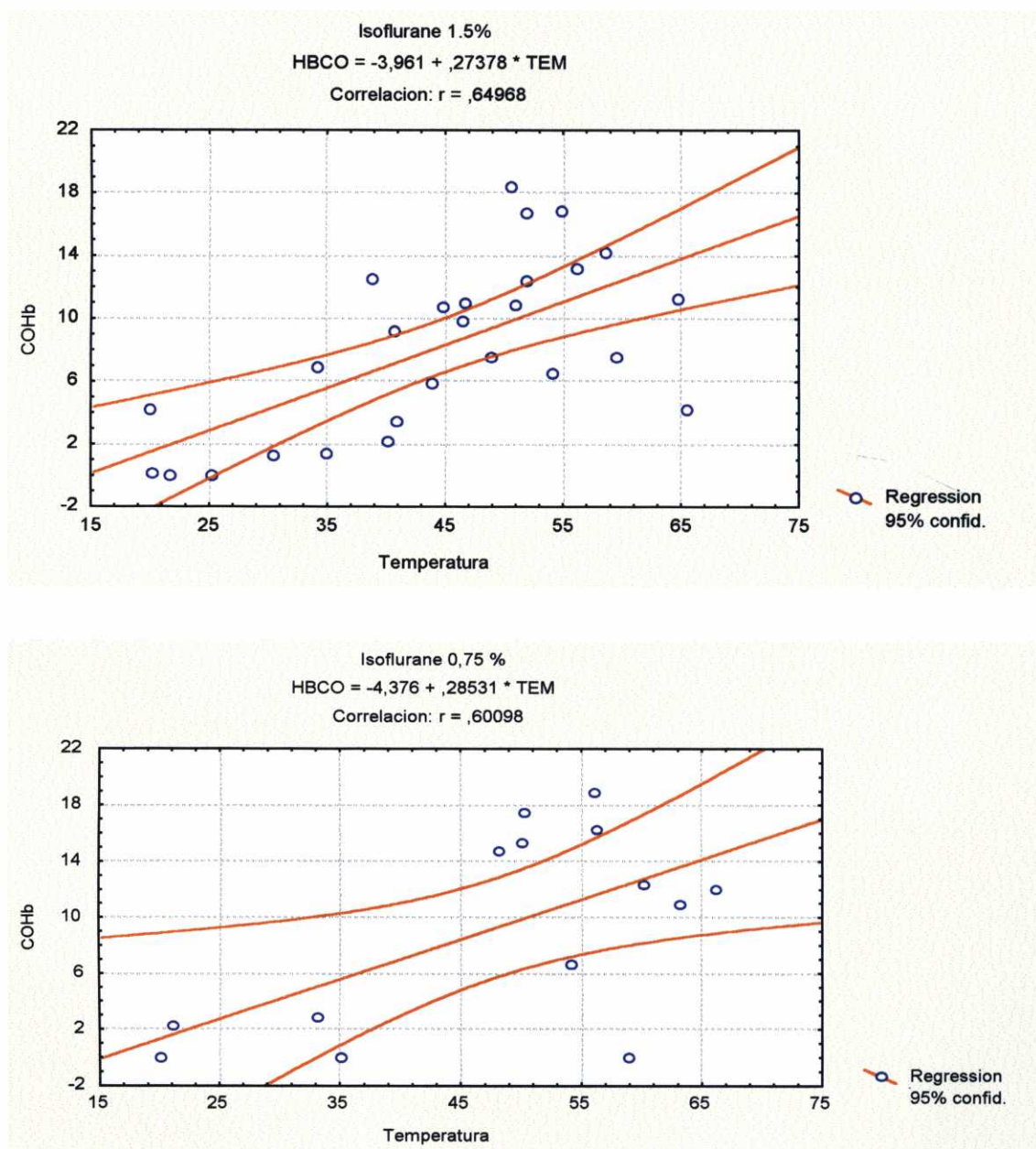


Fig. 5.18. Representación gráfica de la correlación existente entre las concentraciones de COHb y la temperatura en el interior de la cal sodada cuando se administra isoflurano 1,5 % o al 0,75 %.

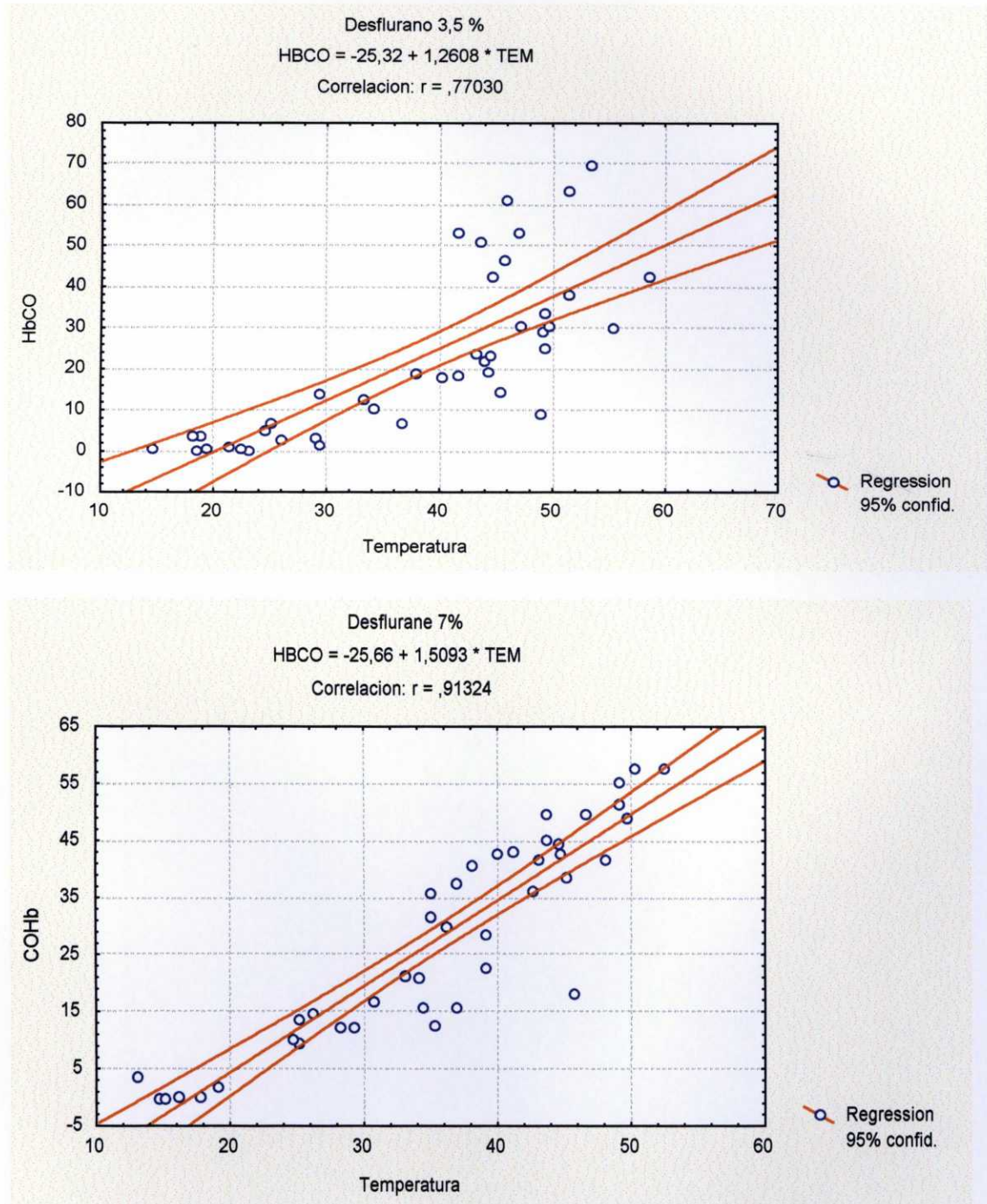


Fig. 5.19. Representación gráfica de la correlación existente entre las concentraciones de COHb arterial y la temperatura en el interior del canister cuando se administra desflurano al 7 % y 3,5 %.

6. DISCUSION

6.1. Interpretación de los resultados.

La producción de monóxido de carbono durante la anestesia es un fenómeno no deseable que puede suceder cuando un flujo elevado de gas fresco atraviesa los absorbedores de CO₂ (cal sodada o cal baritada) durante un periodo de tiempo prolongado.

Estudios previos han demostrado que un flujo de 7 - 10 L/min durante más de 65 horas deseca la cal sodada, más o menos homogéneamente, hasta un valor de hidratación del 1 % (nivel de hidratación elegido para la realización del presente estudio).^{23, 29 - 34}

La utilización de algunos agentes halogenados (desflurano o isoflurano) con los absorbedores de CO₂ desecados producen CO y, por tanto, existe la posibilidad de intoxicación durante la anestesia con circuitos circulares.

6.1.1. Experiencias *in vitro*.

En el estudio *in vitro* se evidencia que la administración de desflurano o isoflurano, por medio de un flujo de gas fresco de 8 L/min, a un canister de cal sodada con una hidratación estándar provoca una disminución de la temperatura del canister de cal sodada y no se detecta CO.

Sin embargo, al igual que en otros estudios,^{23, 34, 35} la cal sodada desecada, al exponerse al desflurano o al isoflurano genera monóxido de carbono y, además, produce un aumento térmico secundario a la degradación del agente halogenado.

En los estudios *in vitro* se demuestra que la temperatura de cal sodada y la producción de CO varían en función del flujo de gas fresco, del agente halogenado, de la cantidad de cal utilizada y de la concentración del agente halogenado administrado.

6.1.1.1. Efecto del flujo de gas fresco y del agente halogenado.

El valor máximo de temperatura alcanzado en la cal sodada, durante la administración de isoflurano, depende del flujo de gas fresco utilizado. Así, en este estudio, los valores máximos se obtienen cuando el agente es administrado por medio de del flujo de gas fresco más elevado (8 L/min).

La utilización de flujos de gas fresco muy bajos, como sucede cuando administramos flujos de 1 L/min, produce una elevación térmica más lenta y de menor magnitud que si se utilizan flujos mayores.

Una teoría que explica este comportamiento es que con la utilización de un flujo de gas fresco mayor se administra una cantidad de agente halogenado (en valores absolutos) superior. Esta mayor disponibilidad de reactivo produce un aumento en la reacción inicial de degradación, correspondiéndose con una temperatura más elevada.

El aumento de la temperatura de la cal sodada depende también del agente vaporizado, así, el desflurano produce una elevación de la temperatura más lenta y menor que el isoflurano. La administración de desflurano por medio de un flujo de gas fresco menor produce, al igual que el isoflurano, un enlentecimiento del aumento térmico y un valor máximo de temperatura de menor magnitud.

Otra de las características de la reacción de degradación, tanto con el uso de desflurano como del isoflurano, es que se agota en el tiempo y, aunque no esta claro cual es el mecanismo de este agotamiento, se ha propuesto que puede ser debido a la

rehidratación de la cal sodada; sin embargo, como se demuestra en este estudio, éste no puede ser el único mecanismo debido a que la hidratación al final de la experiencia es mínima ($\pm 0,2 - 0,3 \%$).

El agotamiento de la reacción de degradación y de producción de CO se traduce en una disminución de la temperatura de la cal sodada. La administración de un flujo de gas fresco mayor produce una disminución térmica más abrupta, probablemente, debido a que una mayor cantidad de agente halogenado, en valores absolutos, atraviese el canister de cal sodada por unidad de tiempo

Por otra parte, se ha confirmado que la concentración de monóxido de carbono obtenido varía en función del agente halogenado y del flujo de gas fresco utilizado. Los resultados de este estudio verifican que, con un mismo flujo de gas fresco, hay una mayor producción de CO con desflurano que con isoflurano.

La disminución del flujo de gas fresco provoca, tanto en el caso del desflurano como en el del isoflurano, concentraciones muy elevadas de CO y además, estas concentraciones se mantienen elevadas durante un periodo prolongado de tiempo. Este fenómeno es más acusado para el desflurano que para el isoflurano, aunque, con ambos agentes las concentraciones de CO se elevan significativamente. El incremento de la concentración de CO durante el empleo de flujos de gas fresco más bajos parece contradecir la teoría propuesta anteriormente. Sin embargo, en términos de producción de CO en valores absolutos y no en concentraciones (ppm o $\%$), la producción de CO es inicialmente mayor con el flujo de gas fresco más elevado, así, por ejemplo, con isoflurano al 1,5 $\%$, cuando es administrado por medio de un flujo de gas fresco de 1 L/min, se consigue a los 5 minutos del inicio de su administración, una concentración de CO = 1200 ppm. No obstante, cuando se administra con un flujo de 8 L/min se obtiene una concentración de 875 ppm, como se puede observar, esta concentración es casi 6 veces más reducida .

El agotamiento precoz de la reacción, que ocurre con un flujo de gas fresco mayor, provoca una disminución anticipada en la producción de CO y, por tanto, cabe esperar que en la reacción de degradación la cantidad de CO total producido debe de ser igual, en valores absolutos, independientemente del flujo de gas fresco utilizado.

6.1.1.2. Efecto concentración y cantidad de cal sodada.

Anteriormente se había propuesto que la administración de una cantidad mayor de agente halogenado (en valores absolutos) aumenta la intensidad de la reacción de degradación. Por tanto, para proporcionar una cantidad más elevada de agente halogenado, manteniendo constante el flujo de gas fresco, se precisa aumentar la concentración en el vaporizador. Los resultados del presente estudio demuestran que incrementando la concentración del agente halogenado, tanto con la utilización del isoflurano como del desflurano, se produce un aumento de la velocidad de ascenso térmico, del valor pico de la temperatura y de la concentración máxima de monóxido de carbono alcanzada en el circuito. No obstante, un aumento en la velocidad de la reacción de degradación conduce a un agotamiento prematuro de esta y, como consecuencia, un descenso anticipado de la temperatura y de la producción de CO.

Otro efecto que se demuestra es que la disminución de la masa del absorbedor de CO₂, al igual que en el caso anterior, produce un agotamiento de la reacción de degradación anticipado. La reducción de la cantidad de cal sodada provoca un aumento en la proporción [cantidad absoluta de agente halogenado / masa de cal sodada]. Un fenómeno similar sucedía anteriormente al aumentar el flujo de gas fresco o la concentración de agente halogenado sin embargo, en esta situación y debido a que la cantidad de reactante (cal sodada) es menor, el aumento térmico y las concentraciones de CO producidas son de menor magnitud y más fugaces.

6.1.2. Experiencias *in vivo*.

El último estudio *in vivo* de producción de CO durante la anestesia fue publicado por Frink *et al.* en 1997, en este estudio se anestesian animales de experimentación (cerdos) en un circuito circular con un flujo de gas fresco de 1 L/min y se le administra desflurano al 7,5 % desde el inicio de la anestesia.⁴³ El absorbedor de CO₂ utilizado fue cal sodada y cal baritada que se deshidrata por medio de un flujo de oxígeno de 10 L/min mantenido durante 24 o 48 horas. Los resultados de estas experiencias fueron diferentes en función de la naturaleza y grado de humedad de la cal, así, cuando la cal utilizada fue la baritada que se desecó por un flujo de gas fresco de 48 horas, los niveles de CO en el circuito fueron alarmantes y, además, se obtuvo una concentración de carboxihemoglobina superior al 80 % y graves alteraciones hemodinámicas con una tasa de mortalidad del 100 %. No obstante, la cal baritada expuesta a un flujo de oxígeno de 24 horas, produjo menos hipotensión y los niveles de carboxihemoglobina resultantes son más bajos que en las circunstancias anteriores, además, los niveles de monóxido de carbono en el circuito fueron menores, aunque cabe reseñar, que muy elevados (9.000 a 14.000 ppm).

Por este motivo y para estudiar el efecto de la naturaleza de la cal en los niveles de CO en el circuito anestésico y los de carboxihemoglobina en sangre, Frink utilizó cal sodada y baritada desecada únicamente 24 horas. Cuando compara las concentraciones máximas de CO en el circuito producidas por la cal sodada o la baritada no encuentra diferencias significativas, sin embargo, los niveles de carboxihemoglobina son significativamente inferiores con la cal sodada ($52,5 \pm 5,8$ % versus $72,6 \pm 2,8$ %).

En nuestra experimentación *in vivo*, durante la administración de desflurano 7 %, los niveles de CO en el circuito y de carboxihemoglobina en sangre son inferiores a los obtenidos por Frink, incluso a pesar de que Frink utiliza cal sodada con un nivel de

hidratación superior (1,9 % vs 1 %) y esta variable se relaciona con una menor degradación del agente halogenado.^{23,43}

La explicación de estos resultados contradictorios está en la diferencia en la metodología experimental empleada, así, Frink mantiene, desde el inicio de la experimentación y hasta el final de la misma, un flujo de gas fresco de 1 L/min y la concentración de desflurano al 7,5 % en el circuito anestésico y estas circunstancias no son habituales en la práctica clínica, principalmente durante la inducción anestésica.

Para obtener, desde el inicio de la anestesia, una concentración alveolar de desflurano del 7,5 % mediante un flujo de gas fresco de 1 L/min significa que tiene que vaporizar una elevada concentración de desflurano para compensar el consumido en la reacción de degradación. Esto significa que una mayor cantidad de desflurano entra en contacto con la cal sodada y, por tanto, aumenta la concentración de CO en el circuito. La producción inicial de CO es proporcional a la concentración del agente que atraviesa el canister y no a la concentración alveolar del agente).

Por otra parte, en el estudio de Frink, la reducción del flujo de gas fresco a 1 L/min, desde el comienzo de la anestesia, produce una reinhalación precoz del CO formado que contribuye a incrementar los niveles de CO en el circuito anestésico y, además, como se ha demostrado en nuestra experimentación *in vitro*, la utilización de un FGF menor incrementa las concentraciones de CO en el circuito anestésico.

En el presente estudio se reproducen las condiciones clínicas aplicadas en la técnica anestésica de los bajos flujos y se determinan los efectos de las variaciones clínicas más comunes. De esta forma, las concentraciones anestésicas se fijan en el vaporizador al inicio de la anestesia (desflurano 7 % y 3,5 % o isoflurano 1,5 % y 0,75 %) y, durante los primeros 15 minutos, se emplea un elevado flujo de gas fresco (FGF) para evitar la

reinhalaación y mantener una concentración constante de agente inhalatorio en el circuito y , por tanto, a través del canister de cal sodada.

En el estudio *in vivo*, en los primeros 15 minutos del inicio de la anestesia, se observan los efectos de la reacción de degradación del agente halogenado y de producción de CO, posteriormente, se objetivan los efectos aditivos de la reinhalación y de la disminución del flujo de gas fresco.

Las variaciones del agente halogenado, de la concentración administrada, del flujo de gas fresco y del volumen minuto son los factores que nos influyen en los niveles de carboxihemoglobina en sangre arterial y de CO en el circuito ventilatorio.

6.1.2.1. Efecto del agente halogenado y flujo de gas fresco.

Las diferencias ocasionadas por el agente anestésico se obtienen comparando el grupo de animales anestesiados con desflurano al 7 % y con el de isoflurano al 1,5 % (concentraciones equipotentes) y se confirma que el desflurano produce una cantidad de CO significativamente más elevada en el circuito anestésico y de carboxihemoglobina en sangre arterial.

Sin embargo, en los primeros 15 minutos de anestesia, debido a que no se produce reinhalación y los flujos de gas fresco son iguales para todos los animales de pesos similares, se pueden estudiar conjuntamente los animales en los que posteriormente se utilizan un flujo de gas fresco diferente. Esto nos ayuda a valorar mejor las diferencias entre el desflurano 7 % y el isoflurano 1,5 % en la producción de CO.

A pesar de ser la fase de máxima degradación del agente halogenado y de producción de CO (según las experiencias de Fang *et al.*) no se observan notables

diferencias entre ambos anestésicos en relación con los niveles de CO en el circuito. La concentración media de CO (área bajo la curva en la representación gráfica de las concentraciones de CO con respecto al tiempo) durante los primeros 15 minutos es de 700 ppm para el desflurano y 600 ppm para el isoflurano y las concentraciones pico de CO para ambos agentes no alcanzan los 1000 ppm. Consecuentemente, los valores máximos de COHb son inferiores al 20 % (la diferencia entre las concentraciones de COHb generadas por cada agente anestésico no es estadísticamente significativa), esto supone una ligera - moderada intoxicación por CO que no tiene una repercusión clínica durante la anestesia.

Sin embargo, a partir de los primeros 15 minutos la reducción del flujo de gas fresco a 600 mL/min produce efectos diferentes en relación con el agente halogenado, así, en el caso del desflurano, la reducción del flujo de gas fresco incrementa la concentración de CO y los niveles de COHb, este aumento en la COHb causa en algunos casos hipotensión y taquicardia que precisa tratamiento, aunque no se interrumpe la administración del agente inhalatorio. Por otra parte, cuando se administra isoflurano, la reinhalación al disminuir el flujo de gas fresco no modifica la concentración de CO y solamente se produce un ligero incremento en los niveles de COHb, no obstante esta continúa siendo inferior al 15 %.

Estos resultados son consistentes con los estudios *in vitro* donde se demuestra que la producción de CO con isoflurano es menor y menos prolongada que la observada con el desflurano. Esta característica es fundamental para comprender las variaciones en la concentración de CO y de COHb que suceden a los 15 minutos de iniciado el fenómeno de producción de CO, cuando se disminuye el flujo de gas fresco y se origina reinhalación.

Fang *et al.*, empleando flujos de gas fresco muy bajos, demuestran una disminución en la reacción de degradación y en la producción de CO, después de 30

minutos de exponer absorbedores desecados a desflurano y después de 60 minutos de exponerlos a isoflurano, no obstante la producción de CO es siempre superior en el caso de la utilización de desflurano.

En los resultados del presente estudio, la producción de CO con desflurano 7 % es considerable después de 15 minutos de haber reducido el FGF. De esta forma, en el minuto 30, la producción y la reinhalación incrementa las concentraciones de CO a niveles superiores a los 3800 ppm. A partir de este momento, los niveles de CO disminuyen con más lentitud que en las experiencias *in vitro* debido a que no tiene lugar la reinhalación.

El análisis de la concentración en sangre arterial de COHb producidas durante la administración de desflurano nos muestra que, a partir del minuto 30, se alcanzan niveles tóxicos (45 %) y, en el minuto 60, los niveles máximos (50 %). Posteriormente la concentración de COHb disminuye lentamente en todos los muestreos. Sin embargo, durante la administración de isoflurano, a los 15 minutos de la apertura del vaporizador, la producción de CO es menos intensa y la reducción del FGF es incapaz de elevar los niveles de CO en el circuito. No obstante, la reinhalación mantiene, durante un periodo de tiempo, los niveles en el circuito. Esto origina, únicamente, un pequeño incremento en la COHb que no llega a sobrepasar el 15 % durante toda la experiencia.

En los animales donde se aplica un FGF mayor desde el minuto 15, que en este estudio es el doble que el grupo que se compara, tanto en el caso del desflurano como del isoflurano, se consiguen niveles inferiores de CO y de COHb. Esto se explica, únicamente, por la reducción en la reinhalación de CO y confirma que todavía se continúa produciendo CO.

6.1.2.2. Efecto volumen minuto y concentración del agente halogenado

El efecto más curioso se observa durante la anestesia de cerdos de menor peso, donde el volumen minuto ventilatorio (ajustado por Kg de peso) es inferior al ajustado en otros animales. Para ambos anestésicos, durante los primeros 15 minutos, las variaciones de los niveles de CO y de COHb son marcadamente superiores a los obtenidos en los animales de mayor peso y estas diferencias aumentaron después del minuto 15 debido a la reinhalación.

Lo curioso de este efecto es que, tras la reducción del volumen minuto (VE) a la mitad, parece lógico, que debido a la reducción de la cantidad absoluta del agente que se expone a la cal sodada, disminuyan las concentraciones de CO producidas; no obstante se observa un incremento en la concentración de CO en la rama inspiratoria del circuito.

El mecanismo por el que sucede esto es el mismo que se describió con la reducción del flujo de gas fresco en las experiencias *in vitro*. La disminución de la cantidad de agente que llega al canister de cal sodada se compensa con la reducción del volumen minuto e implica que un flujo de gas menor atraviesa el canister generando mayores concentraciones de CO y durante más tiempo a causa de un agotamiento tardío de la reacción de la cal por el agente halogenado. Un mayor volumen de gas por unidad de tiempo produce un efecto dilucional del CO formado y, por tanto, si la producción final de CO es constante, la concentración de CO es menor.

Por otra parte, la administración de una cantidad menor de agente halogenado a la cal sodada reduce la velocidad de la degradación, y así, la producción de CO puede ser mantenida durante un largo periodo de tiempo. Este efecto, como ya se ha visto, también sucede cuando se proporciona un agente halogenado a menor concentración. Estamos ante una situación similar a la experiencia *in vitro* cuando se reduce el flujo de

gas que atraviesa el canister y se produce una mayor concentración de CO y una prolongación de la reacción de degradación.

Los niveles de COHb son mayores en los animales de menor peso debido a que estos se exponen a una mayor concentración de CO, sin embargo, otros factores (volumen sanguíneo, concentración de hemoglobina, ventilación alveolar...) de la ecuación de Coburn-Foster-Kane (CFK) también se modifican y pueden aumentar adicionalmente las concentraciones de COHb.¹⁰⁶

In 1981 Tyuma et al. simplifica la ecuación de CFK y la valida para predecir los niveles de COHb in animales de diferentes especies expuestos a una concentración constante de CO.¹⁰⁷ En la ecuación de Tyuma et al. las concentraciones de carboxihemoglobina fueron inversamente a $B^{0,24}$, donde B es la masa corporal del animal. Aplicando esta relación a nuestros resultados donde la concentración de COHb era representada en función del peso del animal (en los tres grupos de animales) se obtiene una elevada correlación en el minuto 15 tanto para el desflurane ($r^2=0,96$) como para el isoflurane ($r^2=0,99$). Esta correlación positiva, indirectamente, prueba que las concentraciones de CO inspiradas eran las mismas para cada agente debido a que el mismo flujo de gas fresco atravesaba el canister (8 L/min) y que las concentraciones de carboxihemoglobina dependen, además de la ventilación alveolar, del volumen sanguíneo, de la concentración de hemoglobina...

Durante la fase de reinhalación (posterior al minuto 15) se producen diferencias significativas en el CO inspirado entre los animales de diferente peso, principalmente cuando el agente utilizado es el desflurano. Esto origina que la correlación entre el peso y los niveles de carboxihemoglobina no son adecuados, sin embargo si se realiza una correlación entre los niveles de carboxihemoglobina y el $CO_i/B^{0,24}$ (CO_i : CO inspirado) se obtienen los siguientes niveles de correlación (r^2) : 0,96 (a los 30 minutos) 0,86 (60 min), 0,95 (90 min) and 0,80 (120 min) para el desflurano y 0,99 (desde los 30 a los 120

min) para el isoflurano. Estos coeficientes de correlación son mejores que los que se obtienen cuando se representa la COHb con respecto a $B^{-0.24}$ o COi por separado.

En resumen, las concentraciones inspiradas de CO son inversamente proporcionales al peso del animal y volumen minuto ventilatorio. Por otra parte, las concentraciones de carboxihemoglobina son directamente proporcionales al CO inspirado e inversamente al peso del animal.

El efecto de la reducción de la concentración del agente halogenado de 1 a 0,5 CAM (desflurano 3,5 % e isoflurano 0,75 %) ocasiona una caída en la concentración de CO y en los niveles de COHb durante los primeros 15 minutos. Esto puede ser explicado por la disminución de la cantidad absoluta de agente halogenado (a la mitad) que atraviesa la cal sodada. Sin embargo, una menor cantidad de agente reduce la intensidad de la reacción (menor cantidad de reactivo disponible) produciendo concentraciones de CO menores, aunque, se prolonga la duración de la reacción y esta tarda más en agotarse. El resultado de esta combinación es que la tasa de formación de CO por unidad de tiempo es menor pero más prolongada.

Así, en el presente estudio, la administración de desflurano al 3,5 % produce inicialmente unos niveles de CO muy bajos, no obstante, cuando el FGF se reduce se suma la reinhalación a una génesis prolongada ocasionando niveles de CO elevados. Cabe reseñar que, a pesar de que los valores máximos de CO en el circuito son más bajos que cuando se utiliza desflurano al 7 %, las concentraciones medias de CO (área bajo la curva) son casi idénticos. Consecuentemente, los niveles de COHb no son especialmente diferentes a los que se alcanzan con desflurano 7 %.

Un fenómeno similar sucede con la administración del isoflurano al 0,75 %, aunque, en menor grado debido a la menor producción de CO por este agente. Las variaciones de la concentración de CO, después de la reducción del FGF, son

ligeramente mayores que aquellas obtenidas con isoflurano al 1,5 % y los niveles de COHb se incrementan ligeramente alcanzando, en el minuto 90, el mismo nivel máximo que el obtenido con isoflurano 1,5 %.

6.1.3. Detección de la producción de monóxido de carbono durante la anestesia

La preocupación del anestesiólogo, por la posibilidad de producción de CO durante la anestesia, esta fundamentada en varios motivos. La razón principal es el desconocimiento exacto y preciso de las condiciones de producción debido a la discrepancia entre las concentraciones de CO publicadas que se pueden alcanzar en el circuito y la mínima incidencia de casos publicados de intoxicación por CO durante la anestesia.

Por otra parte, este fenómeno no es detectable por los métodos de monitorización usualmente utilizados en el quirófano. En la actualidad no existe ningún monitor fiable que nos alerte de la producción de CO durante la anestesia. En los casos clínicos descritos de intoxicación por monóxido de carbono el método diagnóstico es la realización casual de gasometrías en sangre arterial, encontrándose niveles de COHb muy elevados. En ningún caso la monitorización estándar que se dispone en la anestesia detecta la producción de CO ni la intoxicación secundaria.

La intoxicación por monóxido de carbono se traduce en una hipoxia tisular, sin embargo, la pulsioximetría no puede distinguir la HbO₂ y la COHb, debido a que el valor de la SpO₂ es aproximadamente la suma de la HbO₂ y la COHb.³⁹⁻⁴²

Woehlk publica varios casos donde demuestra que se puede detectar indirectamente la producción de CO por medio del espectrómetro de masas, únicamente, cuando se usa el enflurano.³² Con este método calcula que la incidencia de producción de CO durante la anestesia es de 0,25 % y que puede aumentar a 0,44 % si se considera solamente el primer acto anestésico de la mañana.

Woehlek *et al.*, estudian la respuesta de los monitores de agentes anestésicos al trifluorometano y concluyen que los monitores monocromáticos son incapaces de

detectar la producción de CO y únicamente indican concentraciones falsamente elevadas de los agentes anestésicos por su interferencia con el trifluorometano.³⁶

Los agentes identificados por los monitores policromáticos y de Raman alertan de la reacción de degradación del desflurano al mostrar en el display agente erróneo o mezcla de agentes debido a la interferencia con el trifluorometano, pero no son sensible a la degradación del isoflurano. Algunos espectrómetros de masas son más sensibles para la detección del trifluorometano, pero el procesamiento de datos de varios pacientes reducen su efectividad .

En la actualidad existen monitores para el análisis del monóxido de carbono en el aire espirado pero no están disponibles para ser adaptados a las máquinas de anestesia y probablemente, su eficacia en estos casos sea dudosa debido a la posible interferencia con los agentes anestésicos inhalatorios empleados.³⁷⁻³⁸

La degradación del desflurano, enflurano o isoflurano, agentes anestésicos que comparten la característica de que pueden producir CO, ocurre con cal sodada con un grado de hidratación mínimo (1 - 4 %). Una particularidad especial de esta reacción de degradación es que es exotérmica,³⁰⁻³¹ por tanto, es posible que la monitorización de la temperatura de la cal sodada tenga utilidad para detectar la degradación del anestésico halogenado.

En el estudio *in vivo*, la administración de desflurano o isoflurano origina una elevación térmica inmediata y, en todos los casos estudiados, a los 15 minutos del comienzo de la anestesia la temperatura de la cal es superior a 35°C.

La administración de isoflurano al 1,5 % produce, en el interior del canister de cal sodada a los 16 minutos del inicio de su administración, una temperatura máxima de $85,2 \pm 7,2$ °C y, a los 18 minutos, se alcanza con isoflurano al 0,75 %, $61 \pm 3,5$ °C.

Cuando el agente administrado es el desflurano al 7%, a los 20 minutos, se alcanza una temperatura de $71,5 \pm 5$ °C y con desflurano al 3,5 %, a los 40 min, de $39,9 \pm 2$ °C.

En el estudio *in vitro* se demuestra que el aumento de la temperatura del canister es proporcional a la reacción de degradación del agente halogenado y a la producción de CO. Por tanto, los resultados expuestos de las variaciones térmicas en el interior del canister de cal sodada, están en concordancia con los estudios *in vitro* donde se demuestra que el agotamiento de la reacción de degradación se produce más tardíamente con el desflurano y con la menor concentración de agente halogenado. Sin embargo, durante la utilización clínica de un circuito circular la temperatura de la cal sodada aumenta también por la reacción de la cal sodada con el CO₂.

Frink *et al.* comprueban que la temperatura alcanzada por la cal sodada, utilizando bajos flujos y como agente anestésico al sevoflurano que es el gas anestésico con mayor degradación en la cal sodada estándar (15 % de hidratación), no es superior a los 37,8 °C,⁴³ no obstante, en modalidades anestésicas con circuito cerrado, se han descrito temperaturas máximas de $45,8 \pm 1,5$ °C.⁴⁴

Con otros agentes anestésicos no se alcanzan estas temperaturas y se ha verificado que, en anestесias con circuito cerrado (máxima reinhalación de CO₂), la temperatura en el interior del canister difícilmente alcanza los 40 °C y, además, esta temperatura se produce después de un largo periodo de tiempo (superior a 40 minutos).⁴⁵

Las concentraciones de carboxihemoglobina alcanzadas reflejan las concentraciones de CO en el circuito anestésico y la severidad de la intoxicación depende de los valores máximos de CO en el circuito y del tiempo de exposición que viene determinado por la producción prolongada y reinhalación. Estas dos variables son las responsables de que la intoxicación por CO producida con la utilización de desflurano al 3,5 % y al 7 % haya sido muy severa y leve - moderada la producida con isoflurano al 1,5 % y al 0,75 %.

El aumento de la temperatura en el interior del canister de cal sodada tiene una cierta correlación con los niveles de carboxihemoglobina en sangre arterial, principalmente para el desflurano. Esta correlación puede ser de gran utilidad para que, en un futuro, el registro de la temperatura del canister de cal sodada se utilice como un monitor de la degradación de los agentes halogenados y un monitor de alerta en el caso de producción de CO.

En el presente estudio se concluye que el aumento de la temperatura de la cal sodada deshidratada depende:

1. Flujo de gas que atraviesa el canister, este se corresponde con el volumen minuto en la anestesia clínica: un volumen minuto reducido implica una elevación lenta de la temperatura y de la producción de CO, sin embargo, la concentración de CO en el gas después de atravesar el canister es muy elevada.
2. Agente halogenado y de su concentración: con el isoflurano se produce una reacción de degradación muy intensa y rápida, con un pico de producción de CO y una elevación térmica anticipada, en comparación con el desflurano. Un aumento de la concentración del agente halogenado intensifica la velocidad de la reacción y, por tanto, la temperatura, sin embargo, se produce CO durante un tiempo menor.
3. Cantidad de cal sodada: con una cantidad menor de cal sodada, la reacción de degradación se agota más rápidamente y, pese a que, se produce menos temperatura, la velocidad de ascenso se mantiene inalterada.
4. Flujo de gas fresco utilizado: este determina el porcentaje de reinhalación y, consecuentemente, la elevación de la temperatura secundaria a la reacción del CO₂ reinhalado con la cal sodada. Esta reacción es exotérmica, sin embargo,

raramente alcanza una temperatura superior a los 40 °C y esta aumenta muy lentamente. Este incremento térmico no se produce al inicio de la administración del agente halogenado sino después de un tiempo más o menos prolongado dependiendo de la relación VE/FGF. En resumen, el flujo de gas fresco no tiene gran influencia en el aumento de la temperatura inicial de la cal sodada generada por la degradación del agente halogenado, excepto, si este es mayor que el volumen minuto, en estas circunstancias el flujo de gas fresco es igual al flujo de gas que atraviesa el canister.

Los resultados del presente estudio pueden explicar la baja incidencia de accidentes letales durante la anestesia secundarios a la producción de CO por la degradación de agentes halogenados, debido a que varias de las circunstancias siguientes tienen que suceder simultáneamente:

1. Utilización de una máquina de anestesia con un circuito que permita desecar los absorbedores de CO₂ (canister en la rama inspiratoria, después de la entrada de FGF).
2. Mantener abierto los rotámetros con un flujo de gas fresco superior a 7 L/min por un periodo de tiempo prolongado (>24 horas).
3. Utilización del desflurano con la técnica anestésica de bajos flujos o con flujos de gas fresco inferiores a 1/10 del volumen minuto o,
4. El uso del isoflurano en anestesia pediátrica con la técnica anestésica de bajos flujos.

En otras circunstancias se puede producir CO y COHb, pero a niveles bajos que no producen efectos hemodinámicos durante la anestesia, ni neurológicos al despertar el

paciente, por lo que no son detectados por la clínica ni por los monitores utilizados durante los procedimientos anestésicos.

De esta forma la incidencia de exposición de 0,26 a 0,44 % propuesta por Woehlck *et al.*³² debe de ser corregida para cada institución, en relación a sus aparatos, agentes anestésicos y técnicas anestésicas.

6.2. Resumen

La cinética de producción de CO varía, tanto en intensidad como en duración, según el agente halogenado utilizado; el desflurano es el agente que produce CO durante más tiempo lo que provocaría, cuando se utiliza un circuito circular con absorbedores de CO₂ desecados, intoxicaciones más severas.

La reacción de producción de CO es autolimitada (se agota espontáneamente y no es debido a la rehidratación de la cal sodada, dado que al final de las experiencias la hidratación de la cal sodada es de un $2,38 \% \pm 0,65$).

La intensidad y duración de la producción de CO depende de la cantidad de agente que atraviesa el canister por unidad de tiempo; una concentración menor puede provocar, en un circuito circular, concentraciones de CO más elevadas debido a que la reacción de producción de CO es más duradera.

Las distintas modalidades de utilización de un circuito circular pueden condicionar la severidad de la intoxicación por CO, se ha recomendado la utilización de bajos flujos para impedir la desecación de la cal sodada, sin embargo este estudio demuestra que la reducción del flujo de gas fresco aumenta la intensidad de la intoxicación por CO. En el paciente pediátrico o en adultos de bajo peso, cuando se utilicen agentes halogenados, en una máquina de anestesia con el absorbedor de CO₂ desecado, la intoxicación por CO puede ser muy importante y más intensa todavía con un flujo de gas fresco menor.

Los factores determinantes de una intoxicación severa por CO durante la anestesia son: el agente halogenado y su concentración, el volumen minuto ventilatorio y el flujo de gas fresco utilizado.

6.2.1. Efecto del agente halogenado:

La intensidad de producción de CO al reaccionar la cal sodada desecada con diferentes agentes halogenados es variable y por lo tanto la concentración en el circuito anestésico depende de la cinética de producción de CO dentro del canister para cada agente halogenado.

Los niveles de CO en el circuito anestésico son el resultado de la producción y de la reinhalación en dicho circuito. La reducción del flujo de gas fresco aumenta la reinhalación del CO y, si la producción de CO fuese continua, los niveles en el circuito aumentarían progresivamente.

El análisis de las concentraciones de CO en el circuito nos muestran que la producción, al reaccionar la cal sodada desecada con el desflurano, es un fenómeno de mayor duración e intensidad que con el isoflurano, dado que los niveles de CO en el circuito se elevan intensamente al reducir los flujos (producción más reinhalación). Sin embargo en el caso del isoflurano, a los 15 minutos de iniciarse la reacción, la producción de CO es muy baja y el mantenimiento de las concentraciones de CO se deben principalmente a la reinhalación.

Los niveles de carboxihemoglobina son más elevados con la utilización del desflurano debido a la mayor concentración de CO en el circuito anestésico.

6.2.2. Efecto de la concentración del agente halogenado:

El fenómeno de degradación de los agentes halogenados al reaccionar con cal sodada desecada es un fenómeno agotable y va a depender de la cantidad de agente halogenado que atraviesa el canister.

Un aumento de la concentración del agente halogenado produce mayor cantidad de CO pero durante un tiempo inferior (agotamiento de la reacción). La concentración de CO en un circuito circular depende de la producción y de la reinhalación, por lo que los valores medios son mayores cuando la producción es más duradera (menor concentración del agente halogenado), aunque los niveles máximos se alcanzan con la concentración mayor del agente halogenado.

Los niveles de carboxihemoglobina máximos se alcanzan con la menor concentración del agente halogenado, la principal causa es una concentración media de CO en el circuito más elevada (producción prolongada más reinhalación). La producción prolongada de CO determina unos valores máximos de carboxihemoglobina más tardíos en relación a aquellos producidos cuando se utilizan concentraciones mayores de agente halogenado.

6.2.3. Efecto del volumen minuto

La reducción del volumen minuto, como consecuencia de anestesiar modelos de bajo peso, produce una intoxicación severa por CO debido a que las concentraciones que se alcanzan en el circuito anestésico son muy elevadas. Una explicación para este efecto puede ser que, cuando un volumen minuto reducido de gas atraviesa el canister, se aumenta el tiempo de tránsito del agente halogenado en contacto con la cal sodada y puede producirse una mayor degradación, además, la cantidad de agente halogenado que atraviesa el canister por unidad de tiempo (en valores absolutos), es menor y la reacción de producción de CO se agota más tardíamente; el resultado es una concentración elevada de CO (ppm) en el circuito anestésico. Los niveles de carboxihemoglobina que se obtienen con el volumen minuto menor son muy elevados y, en el caso de que el gas halogenado utilizado sea el desflurano, las consecuencias clínicas pueden ser fatales.

6.2.4. Efecto del flujo de gas fresco:

La reducción del flujo de gas fresco aumenta el porcentaje de reinhalación en el circuito anestésico, la producción y la reinhalación de CO es lo que determinan su concentración en el circuito. La reducción del flujo de gas fresco tiene dos efectos: la disminución del volumen de gas por unidad de tiempo que atraviesa el canister de cal sodada y un aumento en la reinhalación en el circuito anestésico. En este estudio se reducen los flujos a los 15 minutos de la experiencia de tal forma que el fenómeno de producción de CO está ya parcialmente agotado, las consecuencias de una reducción precoz del flujo de gas fresco provocará unas concentraciones más elevadas.

Los niveles pico y medios de carboxihemoglobina son más elevados con el flujo de gas fresco menor debido a que la reinhalación provoca una concentración media de CO en el circuito más elevada.

7. CONCLUSIONES

1. La intoxicación por monóxido de carbono durante la anestesia es posible si se permite que un flujo elevado de gas fresco atraviese un absorbedor de CO_2 durante un determinado periodo de tiempo (mayor a 24 horas). El absorbedor desecado, al exponerse al agente halogenado, produce una reacción de degradación exotérmica generando CO.
2. La monitorización de la temperatura de la cal sodada puede alertarnos de la degradación de los agentes anestésicos y de la producción de CO. Un aumento rápido de la temperatura en el interior del canister de cal sodada es diagnóstico de degradación del agente halogenado.
3. El agente halogenado es un factor determinante en la producción de monóxido de carbono en los circuitos circulares y, por tanto, de la severidad de la intoxicación durante la anestesia. El desflurano produce una elevada cantidad de CO y su administración en circuitos circulares susceptibles de desecar los absorbedores de CO_2 puede provocar intoxicaciones muy graves.
4. La concentración del agente halogenado que se administra en un circuito circular con absorbedores desecados no influye significativamente en el grado de intoxicación por monóxido de carbono. Las concentraciones máximas de CO en el circuito anestésico son más bajas con la menor concentración de agente halogenado vaporizado, sin embargo las concentraciones medias en el circuito son similares.

5. La modalidad clínica de utilización de un circuito circular es otro factor determinante de la severidad de la intoxicación por CO. La aplicación de la técnica anestésica de flujos bajos o mínimos, en el caso de que accidentalmente se produzca la desecación de los absorbentes de CO₂, incrementa las concentraciones de CO en el circuito debido a una mayor reinhalación. El desflurano es un agente que se administra a concentraciones elevadas y, desde un punto de vista económico y medioambiental, se recomienda su utilización con bajos flujos en circuitos circulares; sin embargo, en el caso en el que la cal sodada se haya desecado, esta combinación puede producir una intoxicación muy grave por monóxido de carbono

6. El volumen minuto ventilatorio es otro de los factores determinantes de la intoxicación por CO durante la anestesia. Un volumen minuto reducido provoca un importante incremento en las concentraciones de CO en el circuito anestésico y es el responsable de las intoxicaciones más graves obtenidas en esta experimentación. Cuando se emplean volúmenes minuto mínimos, la práctica de bajos flujos tiene gran peligro de producir una intoxicación severa por CO. En el caso de que la máquina de anestesia empleada pueda desecar la cal sodada, no se debe recomendar esta modalidad de utilización del circuito circular en anestesia pediátrica, principalmente cuando el agente inhalatorio administrado es el desflurano.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Moon R, Meyer A, Scott D, et al: Intraoperative carbon monoxide toxicity. *Anesthesiology* 1990; 73:A1094.
2. Moon R, Ingram C, Brunnerr E, Meyer A. Spontaneous generation of carbon monoxide within anesthetic circuits. *Anesthesiology* 1991; 75:A873
3. Moon R. Cause of CO poisoning, relation to halogenated agents still not clear. *Anesth Patient Safety Foundation Newsletter* 1994; 9:13-16.
4. Eger II EI. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesth Analg* 1992; 75:4 S3-7, S8-9.
5. Weeks DB. Humidification of anesthetic gases using heat-and-moisture exchangers. *Anesth Rev* 1985; 12:22.
6. Verkaaik AP, Van Dijk G. High flow closed circuit anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22:426-34.
7. Westenskow DR, Jordan WS, Jordan R, Gillmor ST. Evaluation of oxygen monitors for use during anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60:53-6.
8. Baker AB. Low flow and closed circuits. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22:341-2.
9. Pietropaoli P, Munch C. Semi-open circuit, low flows, closed circuit: anesthesia circuits. *Minerva Anesthesiol* 1992; 58:981-2.
10. Kondylis-DeBlois K, Ortega R. Not all breathing circuits are "circuits". *Anesth Analg* 1993; 76:907.
11. Herscher E, Yeakel AE. Nitrous oxide-oxygen based anesthesia: the waste and its cost. *Anesth Rev* 1977; 4:29.

12. Aldrete JA, Cubillos P, Sherrill D. Humidity and temperature changes during low flow and closed system anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:4 312-4.
13. Patel A, Milliken RA. Costs of delivery of anesthetic gases re-examined I. *Anesthesiology* 1981; 55:710.
14. Virtue RW, Aldrete JA. Costs of delivery of anesthetic gases re-examined II. *Anesthesiology* 1981; 55:711.
15. Spain JA. Cost of delivery of anesthetic gases re-examined III. *Anesthesiology* 1981; 55:711.
16. Logan M, Farmer JG. Anaesthesia and the ozone layer. *Br J Anaesth* 198; 63:645.
17. Weiskopf RB, Eger EI 2d. Comparing the costs of inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1993; 79:1413-1418.
18. Hendrickx J, De Wolf AM. Costs of administering desflurane or isoflurane via a closed circuit. *Anesthesiology* 1994; 80:240-2.
19. Tanania S. Evolution of circuits in anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 1992; 58:973-9.
20. Stieglitz P, Jacquot C. Pollution of operating rooms with volatile and gas anesthetics. Methods of prevention. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984; 3:318-21.
21. Gilmour IJ, Boyle MJ, Rozenberg A, Palahniuk RJ. The effect of heated wire circuits on humidification of inspired gases. *Anesth Analg* 1994; 79:160-4.
22. Eptein RA. Carbon monoxide : what should we do ?. *Anesth Patient Safety Foundation Newsletter* 1994; 9:39-41.
23. Fang ZX, Eger EI II EI, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane,

- halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg* 1995; 80: 1187-9.
24. Kemp DC, Vellacio F. *Organic Chemistry*. New York: Worth 1980;1181.
 25. Firth JB, Stuckey RE. *Decomposition of Trilene in closed circuit anaesthesia. Lancet* 1944; 1:814-816.
 26. Middleton V, Poznak VA, Artusio FK Jr, Smith S. Carbon monoxide accumulation in closed circle anesthesia systems. *Anesthesiology* 1965; 26:715-719.
 27. Moon R, Sparacino C, Meyer A. Pathogenesis of carbon monoxide production in anesthesia circuits. *Anesthesiology* 1992; 77:A1061.
 28. Rolly G, Versichelen L, Vermeulen H. CO concentrations during closed circuit anesthesia conditions. *Anesth Analg* 1993; 76:S353.
 29. Lenz R. CO poisoning during anesthesia poses puzzles. *Anesth Patient Safety Foundation Newsletter* 1994; 9:13-14.
 30. Strum DP, Eger II EI. The degradation, absorption, and solubility of volatile anesthetics in soda lime depend on water content. *Anesth Analg* 1994; 78:340-8.
 31. Wong DT, Lerman J. Factors affecting the rate of disappearance of sevoflurane in Baralyme. *Can J Anaesth* 1992; 39:366-9.
 32. Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T, Kawai Y, Ogasawara Y, Tamura T, Negishi A, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology* 1992; 77:1155-64.

33. Ruzicka J, Hidalgo J, Tinker J., Baker M. Inhibition of volatile sevoflurano degradation product formation in an anesthesia circuit by a reduction in soda lime temperature. *Anesthesiology* 1994; 81:238-4.
34. Fang Z, Eger II EI. Factors causing the production of carbon monoxide from the action of carbon dioxide absorbers on volatile anesthetic *Anesth Patient Safety Foundation Newsletter* 1994; 9:25-28.
35. Fang Z, Eger EI II EI. Production of carbon monoxide (CO) from carbon dioxide absorbents acting on volatile anesthetics. *Anesth-Analg* 1995; 80:S119.
36. Strauss JM, Baum J, Sümpelmann R, Krohn S, Callies A. Degradation of halothane, enflurane, and isoflurane by dry soda lime to give carbon monoxide. *Anaesthesist* 1996; 45:798-801.
37. Baum J. Sachs G, Driesch C, Stanke HG. Carbon monoxide generation in carbon dioxide absorbents. *Anesth Analg* 1995; 81:144-6.
38. Goulding NM. Drug Alert. EL (95) (ALERT) A/17.
39. Harrison N, Knowles AC, Welchew EA. Carbon monoxide within circle systems. *Anaesthesia* 1996; 51:1037-40.
40. Baum JA, Aitkenhead AR. Low-flow anaesthesia. *Anaesthesia* 1995; 50 S:37-44.
41. Hendrickx JF, Soetens M, De Vel M, Van der Aa P, De Wolf AM. Carboxyhemoglobin concentrations during desflurane and isoflurane closed-circuit anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996; 47:67-72.
42. Frink E, Nogami W. Desflurano anesthesia using dry baralyme produces high carboxyhemoglobin levels in pigs. *Anesthesiology* 1995; 83 :3A.

43. Frink EJ Jr, Nogami WM, Morgan SE, Salmon RC. High carboxyhemoglobin concentrations occur in swine during desflurane anesthesia in the presence of partially dried carbon dioxide absorbents . *Anesthesiology* 1997; 87:308-16.
44. Hub BK, Passannante AN, Crimmins MT. A mechanism of carbon monoxide production from volatile anesthetics and anhydrous soda lime in anesthetic circuits. *Anesthesiology* 1997; 87:A1138.
45. Soro M, Alvarez F, Bonome C, Cortes A, Belda J, Maestro M. Determination of soda lime dehydration in clinical conditions, as a factor of carbon monoxide production in anaesthesia circuits. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76:A70.
46. Soro M, Cortes A, Alvarez F, Bonome C, Belda J. Circunstancias clínicas de desecación de la cal sodada. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996; 43:261.
47. Soro-Domingo M, Cortés-Urbe A, Alvarez-Refojo F, Bonome C, Belda Nacher FJ. Quantification of dehydration of soda lime in clinical circumstances. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1997; 44:186-90.
48. Soro-Domingo M, Cortés-Urbe A, Alvarez-Refojo F, Bonome C, Belda Nacher FJ. Deshidratación de la cal sodada con uso clínico prolongado y flujo continuo. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 1997; 44:S1 30.
49. Bonome C, Alvarez F, Soro M, Belda FJ, Maestro M, Cortés A. Experimental study about carbon monoxide production with two halogenated agents. *Brit J Anaesth* 1997; 78:A67.

50. Soro M, Alvarez F, Bonome C, Cortés A, Belda FJ, Maestro M. Time Course of soda lime dehydration within the canister in rebreathing circuits with continuous flow. *Brit J Anaesth* 1997; 78:A68.
51. Versichelen L, Rolly G, Vermeulen H. Accumulation of foreign gases during closed-system anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; 76:668-72.
52. Esper E, Russell TE, Coy B, Duke BE 3rd, Max MH, Coil JA. Transperitoneal absorption of thermocautery-induced carbon monoxide formation during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994; 4:333-5.
53. Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW. Adverse respiratory events in anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1990; 72:828-33.
54. Keats AS. The Closed Claims Study. *Anesthesiology* 1990; 73:199-201.
55. Keats AS. Anesthesia mortality in perspective. *Anesth Analg* 1990; 71:112-119.
56. Eichorn JH, Cooper JB, Cullen DJ et al: Standars for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical school. *JAMA* 1986; 256:1017-1020.
57. Standars for basic intraoperative monitoring in Proceedings of ASA. Hook of Delegates. 1986; Park Ridge III, ASA.
58. Standars for basic intraoperative monitoring in Proceedings of ASA. Hook of Delegates. 1992; Park Ridge III, ASA.
59. Woehlck HJ, Dunning M, Ghandhi S, Chang D, Milosavljevic D. Indirect detection of intraoperative carbon monoxide exposure by mass spectrometry during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83:213-7.

60. Woehlck HJ, Dunning MB, Kulier AH, Sasse FJ, Nithipataikom K, Henry DW. The response of anesthetic agent monitors to trifluoromethane warns of the presence of carbon monoxide from anesthetic breakdown. *J Clin Monit* 1997; 13:149-55.
61. Vreman HJ, Stevenson DK, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA, Wright E, Shankaran S, Tyson JE, Korones SB, et al. Semiportable electrochemical instrument for determining carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994; 40: 1927-33.
62. Vreman HJ, Baxter LM, Stone RT, Stevenson DK. Evaluation of a fully automated end-tidal carbon monoxide instrument for breath analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 50-6.
63. Nijland R, Jongsma HW, Nijhuis JG, Oeseburg B, Zijlstra WG. Notes on the apparent discordance of pulse oximetry and multi-wavelength haemoglobin photometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; S107:49-52.
64. Reynolds KJ, Palayiwa E, Moyle JT, Sykes MK, Hahn CE. The effect of dyshemoglobins on pulse oximetry: Part I, Theoretical approach and Part II, Experimental results using an in vitro test system. *J Clin Monit* 1993; 9:81-90.
65. Lindberg LG, Lennmarken C, Vegfors M. Pulse oximetry--clinical implications and recent technical developments. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:279-8.
66. Barker SJ, Tremper KK. The effect of carbon monoxide inhalation on pulse oximetry and transcutaneous PO₂. *Anesthesiology* 1987; 66:677-79.

67. Woehlck HJ, Dunning M, Connolly LA. Reduction in the incidence of carbon monoxide exposures in humans undergoing general anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:228-34.
68. Renfrew CW, Murray JM, Fee JPH. Carbon dioxide absorption without alkali. *Br J Anesth* 1998; 80:25 A85.
69. Renfrew CW, Murray JM, Fee JPH. Sodium hydroxide is a factor in the production of carbon monoxide when dried soda lime is exposed to desflurano, enflurano and isoflurano. *Br J Anesth* 1998; 80:26 A88.
70. Funk W, Grube M, Taeger K, Hobbhahn J. Dry soda lime heavily degrades sevoflurano during inhalation induction. *Br J Anesth* 1998; 80:26 A90.
71. Renfrew CW, Murray JM, Fee JPH. Sevoflurano is not degraded during in vitro low-flow anesthesia using a sodium hydroxide-free absorbent. *Br J Anesth* 1998; 80:27 A91.
72. Steffey EP, Laster MJ, Ionescu P, Eger II EI, Gong D, Weiskopf RB. Dehydration of Baralyme increases compound A resulting from sevoflurane degradation in a standard anesthetic circuit used to anesthetize swine. *Anesth Analg* 1997; 85: 1382-6.
73. Eger II EI, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB. Baralyme dehydration increases and soda lime dehydration decreases the concentration of compound A resulting from sevoflurane degradation in a standard anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1997; 85: 892-8.

74. Chang S, Cromack K, Grabenkort D., Lafita V. Effects of using dry carbon dioxide absorbers in a rebreathing anesthesia circuits for sevoflurano. *Br J Anesth* 1998; 80:26 A88.
75. Rodgers PA, Vreman HJ, Dennery PA, Stevenson DK. Sources of carbon monoxide (CO) in biological systems and applications of CO detection technologies. *Semin Perinatol* 1994; 18:2-10.
76. Cobb N, Etzel RA. Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA* 1991; 266:659-63.
77. Meredith T, Vale A. Carbon monoxide poisoning. *Br Med J* 1988; 296:77-78.
78. Heckerling P, Leikin J, Maturen A, Terzian C, Segarra D. Screening hospital admissions from the emergency department for occult carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 1990; 8:301-304.
79. Thom SR, Keim LW. Carbon monoxide poisoning: a review epidemiology, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989; 27:141-56.
80. From the Centers for Disease Control and Prevention. Deaths from motor-vehicle-related unintentional carbon monoxide poisoning-Colorado 1996, New Mexico 1980-1995, and United States 1979-1992. *JAMA* 1996; 276:1942-1943.
81. Geehr EC, Saluzzo R, Bosco S, Braaten J, Wahl T, Wallenkampf V. Emergency health impact of a severe storm. *Am J Emerg Med* 1989; 7:598-604.
82. Sangalli BC, Bidanset JH. A review of carboxymyoglobin formation: a major mechanism of carbon monoxide toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32:449-53.

83. Ginsberg MD, Myers RE, McDonaugh BF. Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate: II. Clinical aspects, neuropathy, and physiologic correlation. *Arch Neurol* 1974; 30:209-216.
84. Rodkey FL, O'Neal JD, Collison HA, Uddin DE. Relative affinity of hemoglobin S and hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. *Clin Chem* 1974; 20:83-4.
85. Selvakumar S, Sharant M., Singh MP. A mathematical model for the elimination of carbon monoxide in humans. *J Theor Biol* 1993; 162:321-336.
86. Benignus VA, Hazucha MJ, Smith MV, Bromberg PA. Prediction of carboxyhemoglobin formation due to transient exposure to carbon monoxide. *J Appl Physiol* 1994; 76:1739-45.
87. Benignus VA, Annau Z. Carboxyhemoglobin formation due to carbon monoxide exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994; 128:151-157.
88. Penney DG. Acute carbon monoxide poisoning: animal models: a review. *Toxicology* 1990; 62:123-16.
89. Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1992; 73:1584-1589.
90. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 123:234-247.
91. Gorman DF, Runciman WB. Carbon monoxide poisoning. *Anaesth Intens Care* 1991; 19:506-511.
92. Norkool DM, Kirkpatrick JN. Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen: a review of 115 cases. *Ann Emerg Med* 1985; 14:1168-1171.

93. Myers RA, Britten JS. Are arterial blood gases of value in treatment decisions for carbon monoxide poisoning?. *Crit Care Med* 1989; 17:139-42.
94. Smith JS, Brandon S. Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three-year follow-up. *Br Med J* 1973; 318-321.
95. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990; 97: 165-9.
96. Dolan M. Carbon monoxide poisoning. *Can Med Assoc J* 1985; 133:393-399.
97. Guy CR, Salhany JM, Eliot RS. Disorders of hemoglobin-oxygen release in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1971; 82: 824-32.
98. Larkin JM, Brahos GJ, Moylan JA. Treatment of carbon monoxide poisoning: prognostic factors. *J Trauma* 1976; 16:111-4.
99. Pearce E, Zacharias A, Alday J, Hoffman B. Carbon monoxide poisoning: experimental hypothermic and hyperbaric studies. *Surgery* 1972;72:229-239.
100. Pace N, Strajnan E, Walker E: Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science* 1950; 111:652-654.
101. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995; 25:474-480.
102. Ducassé JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation?. *Undersea Hyperb Med* 1995; Mar 22:9-15.

103. Weaver JK, Hopkins RO, Larson-Loehr V, Howe S, Haberstock D. Double-blind, controlled, prospective, randomized clinical trial in patients with acute carbon monoxide poisoning: Outcome of patients treated with normobaric oxygen or hyperbaric oxygen - An interim report. *Undersea Hyperb Med* 1995; 22:S14.
104. Camporesi EM. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. 1996; 7:A10.
105. Dahms TE, Younis LT, Wiens RD, Zarnegar S, Byers SL, Chaitman BR. Effects of carbon monoxide exposure in patients with documented cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:442-5.
106. Coburn RF, Foster RE, Kane PB. Consideration of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest* 1965; 44: 1899-1910.
107. Tyuma Y, Ueda Y, Imaizumi K, Kosaka H. Prediction of the carbonmonoxyhemoglobin levels during and after carbon monoxide exposures in various animal species. *Jap J Physiol* 1981; 31: 131-143.

9. ANEXOS: LISTA DE FIGURAS Y TABLAS:

- *Fig. 3.1. Producción de CO por la cal sodada con un nivel de hidratación del 0 % y del 1,4 % (Fanz y Eger, 1995).*
- *Fig. 3.2. Producción de CO por la cal baritada con distintos niveles de hidratación y con diferentes agentes halogenados (Fanz y Eger, 1995).*
- *Fig. 3.3. Producción de CO con relación al agente halogenado y a la temperatura (Fanz y Eger, 1995).*
- *Fig. 3.4. Concentraciones de monóxido de carbono en el circuito de anestesia, utilizando como absorbedor cal baritada y con respecto al tiempo (Fanz y Eger, 1995).*
- *Fig.: 3.5. Concentraciones de carboxihemoglobina resultantes en sangre arterial en las experiencias de Frink et al. (Anesthesiology 1997; 87:308-16)*
- *Fig. 3.6. Teoría propuesta para demostrar la producción de CO al exponer un agente halogenado a una base fuerte, Anesthesiology 1997; 87:A1138.*
- *Fig. 3.7. Desecación de la cal sodada, en las capas superior, media e inferior, en función del tiempo de exposición a un flujo continuo de O₂ de 7 L/min durante 50 horas. (Soro et al. Brit J Anaesth 1997).*
- *Fig. 3.8. Desecación de la cal sodada, en las capas superior, media e inferior, en función del tiempo de exposición a un flujo continuo de O₂ de 7 L/min durante 120 horas (Soro et al. Brit J Anaesth 1997).*
- *Fig. 4.1. Circuito anestésico Dräger Sulla 800 con circuito Tiberius (Dräger, Alemania)*
- *Fig. 4.2. Estructura del circuito circular del aparato de anestesia Elsa (Gambro-Engstrom, Bromma, Suecia).*
- *Fig. 5.1. Temperatura en el interior del canister de cal sodada (900 gr.) durante la administración de isoflurano 1,5 % y 0,75 %. Se representa también las variaciones de la temperatura durante la administración de isoflurano 1,5 % a un canister con 450 gr de cal sodada.*

- Fig. 5.2. Temperatura en el interior del canister de cal sodada (900 gr) durante la administración de desflurano 7 % y 3,5 %. Se representa también las variaciones de la temperatura durante la administración de desflurano 7 % a un canister con 450 gr de cal sodada.
- Fig. 5.3. Temperatura en el interior del canister de cal sodada (900 gr.) durante la administración de isoflurano 1 % con diferentes FGF (8, 4 y 1 L/min).
- Fig. 5.4. Concentración de CO en el circuito anestésico durante la administración de isoflurano 1 % con diferentes FGF (8, 4 y 1 L/min) y de isoflurano 0,75 % a un canister de cal sodada (900 gr). Se superponen los valores de CO en el circuito durante la administración de isoflurano 1,5 % a un canister con 450 gr de cal sodada.
- Fig. 5.5. Temperatura en el interior de un canister que contiene 900 gr. de cal sodada durante la administración de desflurano 7 % con diferentes FGF (8 y 4 L/min)
- Fig. 5.6. Concentración de CO en circuito anestésico durante la administración de desflurano al 7 % con diferentes FGF (8 y 4 L/min) y de desflurano al 3,5 % a un canister de cal sodada (900 gr). Se superponen los valores de CO en el circuito durante la administración de desflurano 7 % a un canister con 450 gr de cal sodada.
- Fig. 5.7. Valores sistólicos, medios y diastólicos de presiones en arteria carótida. Valores medios de la frecuencia cardíaca en los animales anestesiados.
- Fig. 5.8. Valores sistólicos, medios y diastólicos de las presiones en arteria pulmonar. Valores medios de la presión venosa central (PVC) y presión pulmonar enclavada (PCWP) en los animales anestesiados.
- Fig. 5.9. Valores medios del gasto cardíaco (GC) durante la anestesia.
- Fig. 5.10. Valores medios de la saturación venosa mixta (SvO₂) en los animales anestesiados.
- Fig. 5.11. Concentraciones de carboxihemoglobina (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano 7 % e isoflurano 1,5 %. El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a 1200 o 600 mL/min.

- Fig. 5.12. Concentraciones de monóxido de carbono (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano 7 % e isoflurano 1,5 %. El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a 1200 o 600 mL/min.
- Fig. 5.13. Concentraciones de carboxihemoglobina (valores medios y DS) en animales de 40, 18 y 90 kg anestesiados con desflurano al 7 % e isoflurano al 1,5 % El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a VE/10.
- Fig. 5.14. Concentraciones de monóxido de carbono (valores medios y DS) en animales de animales de 40, 18 y 90 kg anestesiados con desflurano 7 % e isoflurano al 1,5 %. El FGF se reduce a los 15 minutos de la apertura del vaporizador a VE/10.
- Fig. 5.15. Efecto de la variación de la concentración del agente halogenado. Se muestran las concentraciones de carboxihemoglobina (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano al 7 % y al 3,5 % e isoflurano al 1,5 % y al 0,75 %.
- Fig. 5.16. Efecto de la variación de la concentración del agente halogenado. Se muestran las concentraciones de CO (valores medios y DS) en animales de 40 kg anestesiados con desflurano 7 % y 3,5 % e isoflurano 1,5 % y 0,75 %.
- Fig. 5.17. Temperatura en el interior del canister de cal sodada durante las experiencias in vitro, se muestran los valores de temperatura (medios y SD) para todos los animales con relación al agente halogenado utilizado y la concentración administrada.
- Fig. 5.18. Representación gráfica de correlación lineal entre las concentraciones de COHb arterial y la temperatura en el interior del canister cuando se administra isoflurano al 1,5 y al 0,75 %.
- Fig. 5.19. Representación gráfica de correlación lineal entre las concentraciones de COHb arterial y la temperatura en el interior del canister cuando se administra desflurano al 7 % y al 3,5 %.
- Tabla 3.1. Fuentes de intoxicación por CO.

- *Tabla 3.2. Síntomas clínicos en relación con los niveles de carboxihemoglobina secundarios a la inhalación de CO en el hombre. (U.S. Consumer Product Safety Commision)*
- *Tabla 3.3. Sintomatología clínica dependiendo de la intensidad y del tiempo de exposición al CO. (U.S. Consumer Product Safety Commision)*
- *Tabla 5.1. Valores medios y desviación standard de los parámetros hemodinámicos.*
- *Tabla 5.2. Análisis sangre arterial. Valores medios y SD*
- *Tabla 5.3. Carboxihemoglobina y volumen minuto ventilatorio.*

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700744186